

Aus dem
Deutschen Herzzentrum München
Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler
Direktor: Prof. Dr. J. Hess

und aus dem
Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung
der
Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med B. Gänsbacher

Vorgelegt über
Univ.-Prof. Dr. M. Stangassinger
Institut für Physiologie, Physiologische Chemie
und Tierernährung
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Das aortopulmonale Shuntmodell am Schwein -
Untersuchung zur Hämodynamik und zum Endothelin-1-Plasmaspiegel**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Silvia Wagner
aus
Albstadt

München, 2004

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. A. Stolle
Referent: Univ.-Prof. Dr. M. Stangassinger
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. B. Aigner

Tag der Promotion: 23. Juli 2004

meinen Eltern

in memoriam meiner Ferkel

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	SCHRIFTTUM	2
2.1	PULMONALE HYPERTONIE (PHT)	2
2.1.1	DEFINITION.....	2
2.1.2	KLASSIFIKATION	2
2.1.3	KLINIK DER PHT IN VERBINDUNG MIT ERHÖHTEM FLUSS DURCH EINEN LINKS-RECHTS-SHUNT	4
2.1.4	PATHOPHYSIOLOGIE DER PHT BEI KONGENITALEN HERZERKRANKUNGEN MIT ERHÖHTEM PULMONALVASKULÄREN FLUSS	4
2.1.5	DIE ROLLE DES ENDOTHELIN IN DER ENTWICKLUNG DER PULMONALEN HYPERTONIE BEI ERHÖHTEM PULMONALEN FLUSS	6
2.1.6	DER PULMONALVASKULÄRE WIDERSTAND (PVR).....	8
2.2	ENDOTHELIN.....	9
2.2.1	ALLGEMEINES	9
2.2.2	STRUKTUR	9
2.2.3	SYNTHESE	11
2.2.4	FREISETZUNG DES ENDOTHELIN-1	13
2.2.5	ENDOTHELIN REZEPTOREN	13
2.2.6	BEDEUTUNG DES ET-1 IN DER ENTWICKLUNG EINER PHT	14
2.3	HÄMODYNAMIK.....	16
2.3.1	KARDIOPULMONALE HÄMODYNAMIK BEIM MENSCHEN.....	16
2.3.2	KARDIOPULMONALE HÄMODYNAMIK BEIM SCHWEIN	16
2.4	TIERMODELLE	18
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	20
3.1	ZIELSETZUNG	20
3.2	MATERIAL UND METHODEN.....	21
3.2.1	VERSUCHSTIERE	21
3.2.2	VERSUCHSPLAN	21
3.2.3	VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	22
3.2.3.1	ANÄSTHESIE.....	22
3.2.3.2	OPERATIVES VORGEHEN	24
3.2.3.3	POSTOPERATIVE MEDIKAMENTÖSE VERSORGUNG	27
3.2.3.4	FINALMESSUNG	27
3.2.4	UNTERSUCHTE PARAMETER	28
3.2.4.1	HÄMODYNAMIK.....	28
3.2.4.2	ENDOTHELINBESTIMMUNG.....	31
3.2.4.3	HISTOLOGIE.....	32
3.2.5	ÜBERSICHT ZU DEN PARAMETERN	33
3.2.6	RECHNERISCHE AUSWERTUNG	36
3.3	ERGEBNISSE	37
3.3.1	ETABLIERUNG DES AORTOPULMONALEN SHUNTMODELLS	37
3.3.2	ERGEBNISSE DER VORVERSUCHSGRUPPE	37
3.3.3	ERGEBNISSE DER HAUPTVERSUCHE.....	44
3.3.3.1	ÜBERLEBENSRATE	44
3.3.3.2	GEWICHT	44
3.3.3.3	HÄMODYNAMIK.....	46

3.3.3.4	DURCHGÄNGIGKEIT DES SHUNTES BEI FINALMESSUNG.....	59
3.3.3.5	ENDOTHELINBESTIMMUNG	60
3.3.3.6	HISTOLOGIE.....	63
4	DISKUSSION.....	66
4.1	MATERIAL UND METHODEN.....	66
4.1.1	TIERMODELL.....	66
4.1.2	NARKOSE	67
4.2	ERGEBNISSE	69
4.2.1	ERGEBNISSE DER VORVERSUCHE / AKUTE HÄMODYNAMISCHE VERÄNDERUNGEN.....	69
4.2.2	ERGEBNISSE DER HAUPTVERSUCHE.....	71
4.2.2.1	GEWICHTSVERÄNDERUNG	71
4.2.2.2	ÜBERLEBENSRATE	71
4.2.2.3	HÄMODYNAMIK.....	72
4.2.2.4	BLUTPLASMAGEHALT DES ENDOTHELIN-1 (ET-1)	74
4.2.2.5	HISTOLOGIE.....	76
4.3	KRITISCHE BETRACHTUNG UND WEITERE FOLGERUNGEN.....	77
5	ZUSAMMENFASSUNG	79
6	SUMMARY	80
7	ANHANG.....	81
7.1	BASALWERTE DER HÄMODYNAMISCHEN MESSUNGEN DER KONTROLL- UND SHUNTSCHWEINE	81
7.2	SYSTEMISCHER ARTERIELLER BLUTDRUCK DER SHUNTSCHWEINE NACH ÖFFNEN DES SHUNTES BEI SHUNTIMPLANTATION	83
7.3	FINALWERTE DER HÄMODYNAMISCHEN MESSUNGEN DER KONTROLL- UND SHUNTSCHWEINE.....	84
7.4	ENDOTHELINKONZENTRATION DER KONTROLL- UND SHUNTSCHWEINE WÄHREND DES VERSUCHSVERLAUFS.....	86
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	87
9	TABELLENVERZEICHNIS.....	98
10	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	100
11	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	101
12	DANKSAGUNG	103
13	LEBENS LAUF.....	104

1 EINLEITUNG

Kongenitale Herzdefekte werden bei 3 von 10.000 lebend geborenen Menschen diagnostiziert. Davon entwickeln 15 bis 20 % durch den erhöhten Druck und Fluss in der Lunge eine pulmonale Hypertonie (RICH 2001). Es kommt zu strukturellen Veränderungen im pulmonalvaskulären Gefäßbett bis hin zur pulmonalvaskulären obstruktiven Erkrankung. Eine frühe Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik reduziert das Risiko, eine pulmonalvaskuläre obstruktive Erkrankung zu entwickeln. Beispiele für solche Herzfehler sind vor allem der Ventrikelseptumdefekt, ein großer persistierender Ductus Arteriosus Botalli, Transposition der großen Arterien mit Ventrikelseptumdefekt, univentrikuläre Herzmissbildungen mit ungestörtem Lungenfluss oder ein aortopulmonales Fenster.

Eine weitere Form angeborener Herzerkrankungen geht mit einer Zyanose einher.

Die Fallotsche Tetralogie ist hierbei mit 60 bis 70% der häufigste Herzfehler (PARSI und PARSI 2001). Weitere Beispiele sind das hypoplastische Linksherzsyndrom, der singuläre Ventrikel mit Pulmonalisstenose, Fehlen der Trikuspidalklappen oder Atresie der Pulmonalarterie. Alle Krankheiten haben gemeinsam, dass es zu einer Minderdurchblutung der Lunge und somit zu Sauerstoffmangel kommt. 1944 gelang es erstmals, eine systemopulmonale Verbindung als palliative Therapie bei einem Kind mit Zyanose und einer Pulmonalisstenose herzustellen (BLALOCK und TAUSSIG 1945).

Die Beobachtung des pulmonalarteriellen Druckes nach Anlegen eines systemopulmonalen Shuntes ist von sehr großer Bedeutung, da viele Patienten unter Umständen eine weitere Korrektur benötigen, die einen niedrigen pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) erfordert (KULIK et al. 1981).

Ein wichtiger Mediator in der Kontrolle des PVR ist Endothelin-1 (ET-1), ein sehr potenter Vasokonstriktor, der unter anderem durch einen erhöhten pulmonalen Druck aus den Endothelzellen in die Blutbahn ausgeschüttet wird und zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie beiträgt (DSCHIETZIG et al. 2001). Therapieformen mit ET-1 Rezeptorenblockern werden verstärkt beforscht (LÜSCHER und BARTON 2000; RONDELET et al. 2003). Deswegen ist es von Bedeutung, die ET-1-Plasmaspiegel unter den entsprechenden hämodynamischen Bedingungen gründlich zu untersuchen.

In der vorliegenden Studie sollen die hämodynamischen Verhältnisse bei pulmonaler Hypertonie aufgrund eines Links-rechts-Shuntes am Schweinmodell durch Anlegen eines aortopulmonalen Shuntes simuliert werden. Dieses Tiermodell dient ebenfalls zur Untersuchung der akuten Veränderungen, wie sie bei einer palliativen Therapie zyanotisch angeborener Herzerkrankungen auftreten.

2 SCHRIFTTUM

2.1 Pulmonale Hypertonie (PHT)

2.1.1 Definition

PHT ist ein fortschreitender Prozess, charakterisiert durch Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstandes, was letztlich zu Rechtsherzversagen und Tod führt. Sie ist histologisch charakterisiert durch Verletzung des Endothels und Proliferation der pulmonalarteriellen glatten Muskelzellen (CACOUB et al. 1997).

Physiologischerweise haben Personen, die in Meereshöhe leben, einen systolischen pulmonalarteriellen Druck von 18 bis 25 mmHg, einen enddiastolischen pulmonalarteriellen Druck von 6 bis 10 mmHg sowie einen mittleren pulmonalarteriellen Druck von 12 bis 16 mmHg.

Eine pulmonale Hypertonie ist vorherrschend bei einem systolischen pulmonalarteriellen Druck von über 30 mm Hg sowie einem mittleren pulmonalarteriellen Druck von über 20 mmHg (RICH 2001). Andere Autoren definieren die PHT mit einem mittleren pulmonalarteriellen Druck über 25 mmHg im Ruhezustand oder über 30 mmHg während körperlicher Anstrengung (NICOD 2003; WIDLITZ und BARST 2003). Während des zweiten Welt-symposiums für primäre pulmonale Hypertonie wurde eine milde pulmonale Hypertonie definiert mit einem systolischen pulmonalarteriellen Druck zwischen 36 und 51 mmHg bei einem rechtsatrialen Druck von 5 mmHg (NICOD 2003).

2.1.2 Klassifikation

Die Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes kann das Resultat sehr unterschiedlicher Prozesse sein. Deshalb wurde 1998 auf dem Welt-Symposium der primären pulmonalen Hypertonie in „Evian“ eine von der WHO anerkannte Klassifikation der pulmonalen Hypertonie erarbeitet (siehe Tabelle 1). Durch diese kann eine Zuordnung des jeweiligen Krankheitsbildes erfolgen (RICH 2001).

Tabelle 1: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach der WHO von 1998 (RICH 2001)

<p>1. Pulmonalarterielle Hypertonie</p> <p>a) primäre pulmonale Hypertonie</p> <ul style="list-style-type: none">– sporadisch– familiär <p>b) sekundäre pulmonale Hypertonie</p> <ul style="list-style-type: none">– Kollagenosen– kongenitale systemo-pulmonale Shunts– portale Hypertension– HIV-Infektion– Medikamente / Toxine– persistierende PHT des Neugeborenen– PHT bei anderen Erkrankungen	<p>3. Pulmonale Hypertonie assoziiert mit:</p> <ul style="list-style-type: none">– COPD– interstitiellen Lungenerkrankungen– Schlafapnoe– Alveolärer Hypoventilation– Chronischer Höhenexposition– Lungenerkrankungen des Neugeborenen– Alveolokapillärer Dysplasie <p>4. PHT bei chronischer Lungenembolie</p> <p>a) Obstruktion der proximalen Pulmonalarterien</p> <p>b) Obstruktion der distalen Pulmonalarterien durch:</p> <ul style="list-style-type: none">– Lungenembolie (Thrombus, Tumor, Parasiten, Fremdkörper)– In-situ-Thrombose– Sichelzellanämie
<p>2. Pulmonalvenöse Hypertonie</p> <p>a) Erkrankungen des linken Vorhofs oder linken Ventrikels</p> <p>b) linksventrikuläre Klappenerkrankungen</p> <p>c) Kompression der zentralen Pulmonalvenen durch:</p> <ul style="list-style-type: none">– Fibrosierende Mediastinitis– Lymphadenopathie, Tumoren– Pulmonale Venenverschlusskrankheiten	<p>5. PHT durch direkte Erkrankungen der pulmonalen Strombahn</p> <p>a) Entzündlicher Art</p> <ul style="list-style-type: none">– Schistosomiasis– Sarkoidose– Andere <p>b) Pulmonalkapilläre Hämangiomatose</p>

Die häufigste Ursache einer pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen und Kleinkindern sind alveoläre Hypoxie und angeborene Herzerkrankungen, die einen Links-rechts-Shunt und einen erhöhten Lungenfluss verursachen (HAWORTH 1993).

2.1.3 Klinik der PHT in Verbindung mit erhöhtem Fluss durch einen Links-rechts-Shunt

Eine PHT ist vor allem gekennzeichnet durch Dyspnoe und Abgeschlagenheit. Durch den Links-rechts-Shunt kann bei Auskultation des Herzens ein systolisches Herzgeräusch wahrgenommen werden. Geht die PHT in ein unkontrolliertes Stadium über, kommt es zu einem rechtsventrikulären Versagen mit Ascites, Leberhypertrophie und Hydrothorax (FRIEDMAN und SILVERMAN 2001; RICH 2001).

Steigt der pulmonalvaskuläre Widerstand so stark an, dass sich der pulmonalarterielle Druck dem systemischen Druck angleicht, kommt es zu einer Umkehr des Blutflusses durch den intrakardialen oder extrakardialen Herzdefekt. Diese Erscheinung wird auch „Eisenmenger Syndrom“ genannt. In Folge dessen entwickelt sich eine Zyanose, da das Blut nicht mehr genügend oxygeniert werden kann (ROSENZWEIG und BARST 2002; MICHEL et al. 2003).

2.1.4 Pathophysiologie der PHT bei kongenitalen Herzerkrankungen mit erhöhtem pulmonalvaskulären Fluss

1958 wurden die pathologischen Veränderungen der pulmonalen Hypertonie durch HEATH und EDWARDS (1958) in 6 verschiedene Stadien eingeteilt (Tabelle 2). Anfänglich herrscht eine Hypertrophie der Media vor (Grad 1), die schließlich über eine Hyperplasie der Intima (Grad 2) in eine Lumeneinengung der Lungenarterien übergeht (Grad 3). Es kommt zu plexiformen Läsionen mit proliferierendem endotheliales Gewebe (Grad 4). Häufig bilden sich auch Thromben. Ganz selten kommt es zu einer Verdünnung der Media mit Fibrose (Grad 5) und letztlich zu einer nekrotisierenden Arteritis (Grad 6). Grad 1 bis 3 ist gekennzeichnet durch einen „Links-rechts-Shunt“, während Grad 4 kommt es langsam zur Shuntumkehr und zum 5. und 6. Grad ist ein „Rechts-links-Shunt“ vorherrschend. Da die verschiedenen Stadien histologisch nur sehr schwer unterschieden werden können sowie Grad 5 und 6 nur sehr selten diagnostiziert wurden, reduzierten RABINOVITCH et al. (1978) die Anzahl pathologischer Stadien der pulmonalen Hypertonie auf drei (Tabelle 2). Sie beschränken sich auf die Beschreibung der morphometrischen Veränderungen des pulmonalen Gefäßbettes in Bezug auf die Hämodynamik. Grad A beschreibt eine mediale Hypertrophie der intraacinaeren Arterien. Der Fluss in der Pulmonalarterie ist erhöht, der mittlere Druck in der A. pulmonalis (mPAP) ist jedoch nicht verändert. Bei Grad B setzt sich die mediale Hypertrophie auf weiter proximale Arterien fort, mPAP ist erhöht. Im

SCHRIFTTUM

Endstadium (Grad C) kommt es zu einer Reduktion kleiner intra-acinärer Arterien, der pulmonalvaskuläre Widerstand steigt an.

Tabelle 2: Einteilung der PHT nach HEATH und EDWARDS (1958) bzw. nach RABINOVITCH et al. (1978)

A		
Grad	Morphologie	Hämodynamik
I	Hypertrophie der Media	Links-rechts-Shunt
II	Hyperplasie der Intima	
III	Lumeneinengung der Arterien	
IV	Plexiforme Läsionen mit proliferierendem endothelialen Gewebe	Shuntumkehr
V	Verdünnung der Media mit Fibrose	Rechts-links-Shunt
VI	Nekrotisierende Arteritis	

(HEATH und EDWARDS 1958)

B		
Grad	Morphologie	Hämodynamik
A	Mediale Hypertrophie der intraacinären Arterien	$Q_{PA} \uparrow$, mPAP unverändert
B	Mediale Hypertrophie der proximalen Arterien	mPAP \uparrow
C	Reduktion kleiner intraacinärer Arterien	PVR \uparrow

(RABINOVITCH et al. 1978)

QPA: Fluss in der Pulmonalarterie
mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck
PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand

2.1.5 Die Rolle des Endothels in der Entwicklung der pulmonalen Hypertonie bei erhöhtem pulmonalen Fluss

Der Tonus des pulmonalen Gefäßbettes wird durch komplexes Zusammenspiel vasoaktiver Substanzen, die lokal im Gefäßendothel produziert werden, reguliert (FURCHGOTT und VANHOUTTE 1989; IGNARRO 1989; WIKLUND et al. 1990).

Hierzu gehören vor allem der Vasodilatator Nitroxid (NO) sowie sein Gegenspieler, der sehr potente Vasokonstriktor Endothelin-1 (ET-1) (siehe Kapitel 2.2.6).

Eine Verletzung des Endothels infolge eines erhöhten pulmonalen Flusses und/oder Druckes unterbricht diese Regulationsmechanismen und ist somit ein Faktor in der Entwicklung der PHT (RABINOVITCH et al. 1986; CELERMAJER et al. 1993b; STEINHORN und FINEMAN 1999).

- **Nitroxid (NO)**

1980 entdeckten FURCHGOTT und ZAWADZKI, dass das Endothel eine Schlüsselrolle in der Acetylcholin (ACH) vermittelten Vasodilatation durch die Freisetzung eines „endothelium-derived-relaxing-factors“ (EDRF) besitzt. Dieser EDRF wurde später als Nitroxid (NO) identifiziert (IGNARRO et al. 1987; PALMER et al. 1987). NO wird durch die endotheliale Nitroxid-Synthase (eNOS) aus L-Arginin synthetisiert (PALMER et al. 1988), diffundiert daraufhin in die an das Endothel grenzende glatte Gefäßmuskelschicht und vermittelt durch Stimulierung einer löslichen Guanylatcyclase, die infolge dessen cyclisches GMP produziert, eine Vasodilatation (Abbildung 1).

Bei gesunden Erwachsenen (COOPER et al. 1996) sowie bei Kindern mit physiologischer pulmonaler Hämodynamik (CELERMAJER et al. 1993a) wird der niedrige pulmonale Gefäßwiderstand durch die ständige Produktion an NO aufrechterhalten. Bei Kindern mit systemo-pulmonalem Shunt hingegen, die noch einen physiologischen pulmonalarteriellen Druck aufweisen, ist die Relaxation des pulmonalen Endothels bereits beeinträchtigt. Allein der erhöhte Fluss in der Pulmonalarterie und damit auf das Gefäß einwirkende Scherkräfte können ausreichen, um die pulmonale Endothelzellfunktion zu zerstören. Damit wird bei Patienten mit PHT die Endothel-abhängige NO-vermittelte Relaxation der Pulmonalarterien verhindert (CELERMAJER et al. 1993b) und trägt somit zu einer Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes bei (DINH XUAN et al. 1989).

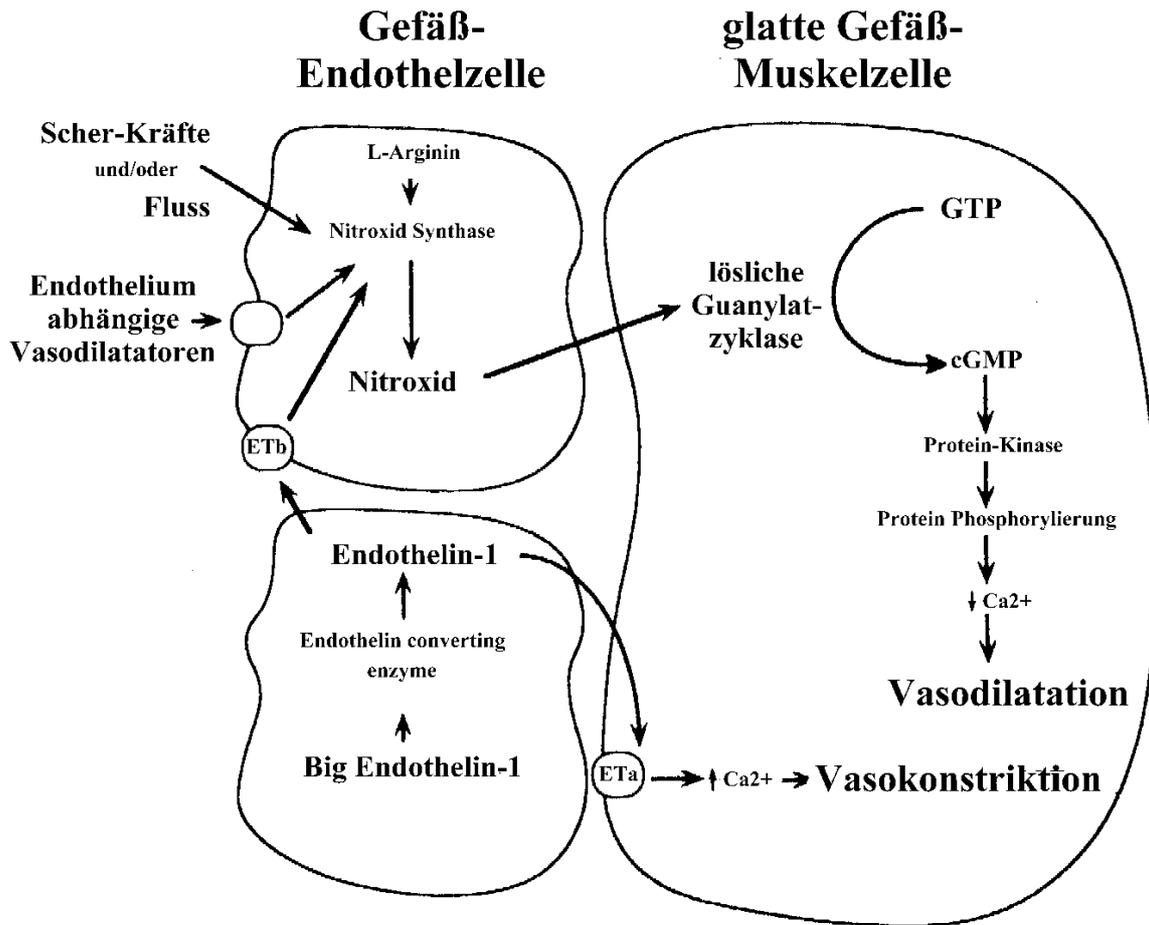


Abbildung 1: Regulierung des pulmonalen Gefäßtonus (modifiziert nach FINEMAN et al. 1995)

2.1.6 Der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR)

Nach dem Ohmschen Gesetz wird der PVR definiert durch das Verhältnis der Druckdifferenz aus A. pulmonalis und linkem Atrium zum pulmonalen Blutfluss (GROSSMAN 2000):

$$PVR = \frac{mPAP - mLAP}{Qp}$$

mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck [mmHg]

mLAP = mittlerer linksatrialer Druck [mmHg]

Qp = Fluss in der A. pulmonalis [l/min]

PVR wird angegeben als „R units“ (resistance units), auch „hybrid resistance units“ (HRU) oder nach dem Erstbenenner WOOD „Wood units“ genannt. Die Einheit ist mmHg/l/min. Diese „Wood units“ können auch in metrische Widerstandseinheiten durch den Faktor 80 umgerechnet werden, ausgedrückt in „dynes-sec-cm⁻⁵“.

In der pädiatrischen Kardiologie werden hauptsächlich die „Wood units“ benutzt, wohingegen die Kardiologen für Erwachsene oft die metrischen Einheiten bevorzugen.

In der Pädiatrie ist es üblich, den PVR auf die Körperoberfläche umzurechnen. Dazu wird der PVR mit der Körperoberfläche multipliziert.

Der PVR steigt mit dem Schweregrad der pulmonalvaskulären Veränderungen an.

Eine Klassifikation der Schweregrade des PVR ist aus Tabelle 3 ersichtlich.

Tabelle 3: Einteilung der Schweregrade des PVR

Einteilung	Wood units
normal	<4
mild	4-6
moderat	7-9
hochgradig	>9

Bei Patienten mit moderaten bis hochgradigen pulmonalvaskulären Veränderungen kommt es zusätzlich zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes (KOUCHOUKOS et al. 1978).

2.2 Endothelin

2.2.1 Allgemeines

Bereits 1985 erfolgte der Nachweis vasokonstriktorisch wirksamer Substanzen (HICKEY et al. 1985). YANAGISAWA et al. konnten 1988 schließlich eine dieser Substanzen näher bestimmen (YANAGISAWA et al. 1988b). Sie isolierten ein Peptid mit vasokonstriktorischen Eigenschaften aus einer Endothelzellkultur aus porciner Aorta. Hierbei handelt es sich um Endothelin, dem potentesten bisher bekannten Vasokonstriktor, welches später auch Endothelin-1 (ET-1) genannt wurde.

Innerhalb eines weiteren Jahres konnten 2 weitere strukturell verwandte Peptide identifiziert werden, die sich vom ET-1 in 2 und 6 Aminosäuren unterscheiden (INOUE et al. 1989a). Allerdings besitzen sie unterschiedliche biologische Aktivitäten und werden in verschiedenen Organen exprimiert. Jedoch nur ET-1 konnte in vaskulären Endothelzellen nachgewiesen werden (INOUE et al. 1989a).

Außer dem vasokonstriktorischen Effekt wirkt ET-1 mitogen (HIRATA et al. 1989) sowie comitogen (BOBIK et al. 1990; WEISSBERG et al. 1990) auf glatte Gefäßwandmuskelzellen.

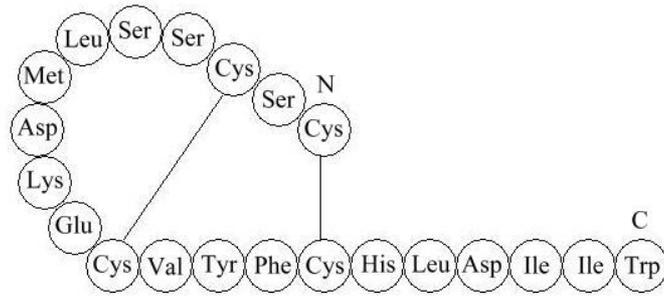
2.2.2 Struktur

Bei Endothelin handelt es sich um ein Peptid aus drei verschiedenen Isoformen: Endothelin-1 (ET-1), Endothelin-2 (ET-2) sowie Endothelin-3 (ET-3). Sie besitzen alle eine ähnliche Sequenzhomologie und Konformation. ET-1 unterscheidet sich von ET-2 und ET-3, wie bereits erwähnt, lediglich in 2 bzw. 6 Aminosäuren. Die Endothelin-Peptide bestehen jeweils aus 21 Aminosäuren, die an ihren Cysteinresten an Stelle 1 und 15 sowie 3 und 11 über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind. Sie haben auch alle dieselben 6 Aminosäuren an ihrem carboxiterminalen Ende (INOUE et al. 1989a).

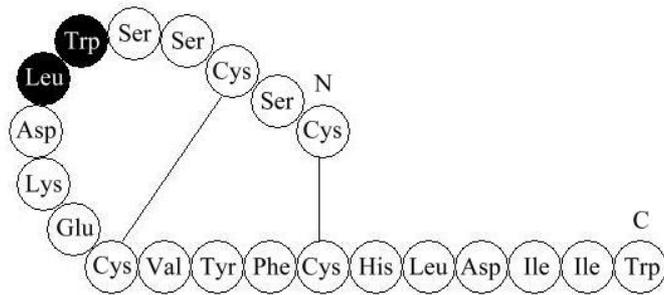
Die Endotheline weisen zudem sowohl einen hohen Grad an Sequenzhomologie als auch eine große Ähnlichkeit der kardiovaskulären Effekte mit Sarafotoxin auf, ein kardiotoxisches Peptid, das vom Gift der Erdviper *Atractaspis engaddensis* isoliert wurde (YANAGISAWA et al. 1988b).

Die Struktur der verschiedenen Peptide ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

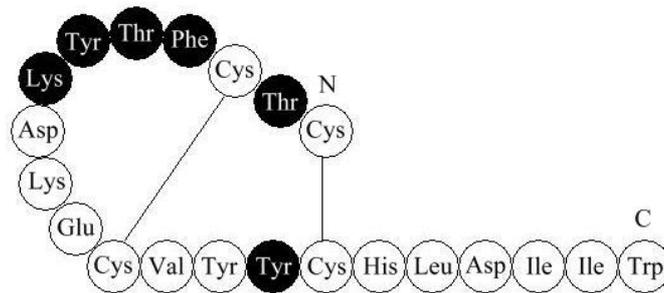
SCHRIFTTUM



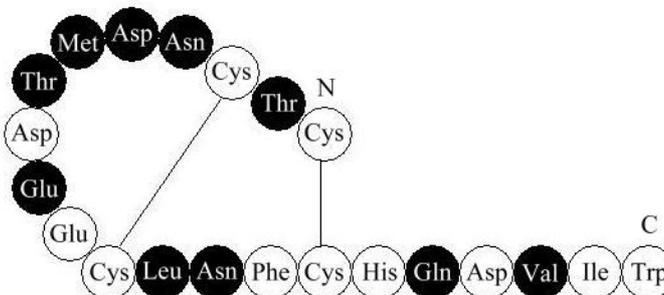
A.



B.



C.



D.

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Endothelin-Peptide (modifiziert nach MICHAEL und MARKEWITZ 1996)

A: Endothelin-1; B: Endothelin-2; C: Endothelin-3; D: Sarafotoxin

2.2.3 Synthese

Die 3 verschiedenen Isopeptide werden von unterschiedlichen Zellen synthetisiert. **ET-1** wird hauptsächlich von Endothelzellen (YANAGISAWA und MASAKI 1989) gebildet, aber auch von Epithelzellen der Nieren und der Lunge (MACCUMBER et al. 1989) sowie von glomerulären Mesangiumzellen (SAKAMOTO et al. 1990), Neuronen (GIAID et al. 1989) und Makrophagen (EHRENREICH et al. 1990). Neuere Untersuchungen weisen auch auf eine ET-1-Synthese in glatten Gefäßwandmuskelzellen hin (TCHEKNEVA et al. 2000).

ET-2 wird vor allem spezifisch von Tumorzellen gebildet (OHKUBO et al. 1990; GRIMSHAW et al. 2002). Es konnte bisher auch in hohen Konzentrationen im Darm und in geringen Mengen im Herzen nachgewiesen werden (FIRTH und RATCLIFFE 1992). Das Analogon zum ET-2 bei der Ratte und Maus ist der „vasoactive intestinal contractor (VIC)“, welcher sich vom ET-2 lediglich in einer Aminosäure unterscheidet (BLOCH et al. 1991).

Der Nachweis von **ET-3** erfolgte in nichtvaskulären Zellen von Gehirn, Lunge und Niere (INOUE et al. 1989a).

Eine Sequenzanalyse klonierter cDNA für porcine (YANAGISAWA et al. 1988b) und humane Endothelin-Precursor-Moleküle zeigte, dass Endothelin in Endothelzellen von einem Vorläufermolekül aus ca. 200 Aminosäureresten, dem sogenannten „preproendothelin“ hergestellt wird (INOUE et al. 1989b).

Nachfolgend wird das Hauptaugenmerk auf das Endothelin-1 gerichtet.

Die Bildung der **Preproendothelin-1** (ppET-1) mRNA wird im Wesentlichen durch Substanzen beeinflusst, die den Phosphoinositol-turnover in Endothelzellen stimulieren.

Der Mechanismus ist ähnlich zu vielen anderen Peptidhormonen und Neuropeptiden. Spezifische Endopeptidasen spalten das Preproendothelin zwischen Lysin-Arginin an Stelle 51 und 52 sowie zwischen Arginin-Arginin an Stelle 92 und 93. Das entstehende Polypeptid besteht aus 39 Aminosäureresten. Dieses wird **Proendothelin** oder auch „big-endothelin“ genannt. Das big-endothelin wird durch das Endothelin-converting-enzyme (ECE), eine Metalloproteinase, zwischen Tryptophan und Valin an Stelle 73 und 74 gespalten. Dabei entsteht die aus 21 Aminosäureresten bestehende funktionale Form des **Endothelins** (YANAGISAWA et al. 1988b). Abbildung 3 verdeutlicht die Endothelin-Biosynthese.

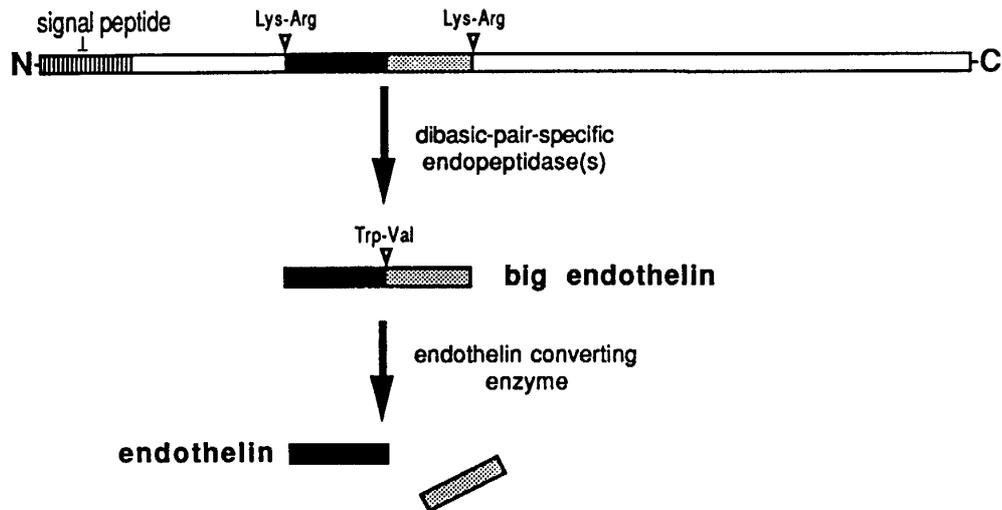


Abbildung 3: Biosynthese des ET-1 (MASAKI et al. 1991)

Für die Synthese und Freisetzung von Endothelin sind mehrere Faktoren verantwortlich. Zum einen chemische Stimuli, wie Thrombin, Angiotensin II, Vasopressin, Transforming-growth-factor- β , Ca^{2+} -Ionophore, zum anderen mechanische Stimuli wie hämodynamische Scherkräfte (YANAGISAWA et al. 1988b; YOSHIKUNI et al. 1989; MILNER et al. 1990). (Sie spielen in vorliegendem Versuch durch eine akute Fluss- und Druckerhöhung in der A. pulmonalis eine bedeutende Rolle).

Die chemischen Stimuli aktivieren den intrazellulären Phosphoinositol-„Turnover“ und dienen somit als „second messenger“ für die Aktivierung von Proteinkinasen und Calcium. Auf diesem Wege erfolgt eine Signalübertragung auf den Zellkern und die Endothelin-Biosynthese wird aktiviert (YANAGISAWA und MASAKI 1989).

Der intrazelluläre Mechanismus, der zur Steigerung der Endothelinsekretion bei hämodynamischen Scherkräften führt, ist bisher noch nicht geklärt. Weitere Faktoren einer erhöhten Endothelinsekretion sind unter anderem die Hypoxie (RAKUGI et al. 1990; KOUREMBANAS et al. 1991), sowie bestimmte pathophysiologische Verhältnisse, die sich negativ auf den Metabolismus der Endothelzellen auswirken, wie zum Beispiel Glukokortikoide, Glucose und der Tumornekrosefaktor α (TNF α) (RANDALL 1991).

2.2.4 Freisetzung des Endothelin-1 (ET-1)

Zum einen gilt die Hypothese, dass Endothelin-1 auf einen Stimulus hin de novo synthetisiert wird (INOUE et al. 1989b; YANAGISAWA und MASAKI 1989). Zum anderen wiesen MILNER und Mitarbeiter (1990) Endothelin in frisch isolierten Endothelzellen der Kaninchenaorta nach, das sehr rasch nach Aussetzung von Scherkräften freigesetzt wurde.

Elektronenmikroskopische Studien haben gezeigt, dass Endothelzellen sekretorische Granula besitzen, in denen das Endothelin gespeichert und auf die entsprechenden Stimuli hin schnell freigesetzt werden kann (YANAGISAWA et al. 1988a).

Einmal freigesetzt, hat das Endothelin eine Halbwertszeit von 3 min (HEMSÉN et al. 1991). 50% der zirkulierenden ET-1-Menge wird in einer einzelnen Passage durch die Lunge von Rezeptoren abgefangen, während die gleiche Menge neu produziert und freigesetzt wird. So wird im gesunden Organismus immer dieselbe Menge an ET-1 aufrechterhalten (DUPUIS et al. 1996).

2.2.5 Endothelin Rezeptoren

Da Endothelin hydrophil ist und somit keine Zellmembranen durchdringen kann, bedarf es hierfür eines Rezeptors (REMUZZI und BENIGNI 1993). Bisher wurden bei Säugetieren zwei Endothelin-Rezeptoren identifiziert, die zu den Guanylnucleotidbindenden Proteinen gehören (ARAI et al. 1990; SAKURAI et al. 1990). Beide enthalten sieben transmembranöse Domänen von 22 bis 26 hydrophoben Aminosäuren mit einer Gesamtaminosäuresequenz von ca. 400 Aminosäuren.

Der Typ A-Rezeptor (**ET_A-Rezeptor**) hat eine höhere Affinität für ET-1 und ET-2 als für ET-3 (REMUZZI und BENIGNI 1993). Dieser Rezeptor befindet sich an glatten Gefäßmuskelzellen und vermittelt Vasokonstriktion sowie Zellproliferation.

Der Typ B-Rezeptor (**ET_B-Rezeptor**) findet sich an Endothelzellen und bindet alle Isopeptide mit der selben Affinität (REMUZZI und BENIGNI 1993). Über Nitroxid (NO) kommt es hier zu einer Vasodilatation.

Jeder Rezeptor aktiviert sich überlappende G-Proteine, die zu unterschiedlichen Reaktionen führen, wie Aktivierung der Phospholipase C-beta und Anstieg des intrazellulären Calciums (DOUGLAS und OHLSTEIN 1997).

Phospholipase C-beta katalysiert im Inositol-Lipid-Zyklus die Bildung von Inositol-3-Phosphat. In Folge dessen wird Calcium aus dem endoplasmatischen Retikulum ausgeschüttet und bewirkt so als „second messenger“ bei den ET_A-Rezeptoren eine Kontraktion der glatten Muskulatur (KASUYA et al. 1989). Bei den ET_B-Rezeptoren in Endothelzellen führt der Anstieg des intrazellulären Calciums zur Bildung von Nitroxid (NO) und Prostacyclin, die eine Relaxation der glatten Muskulatur bewirken und somit eine Vasodilatation (FOZARD und PART 1992).

ET_B-Rezeptoren vermitteln auch die pulmonale Entfernung von zirkulierendem ET-1 (FUKURODA et al. 1994) und die Wiederaufnahme von ET-1 durch die Endothelzellen (OZAKI et al. 1995).

2.2.6 Bedeutung des ET-1 in der Entwicklung einer PHT

ET-1-Plasma-Konzentrationen korrelieren nahezu mit der Ausdehnung der PHT (STEWART et al. 1991; YOSHIBAYASHI et al. 1991; CODY et al. 1992; TSUTAMOTO et al. 1994).

Verschiedene Autoren haben sowohl bei experimentell induzierter, als auch bei Patienten mit PHT einen Anstieg an ET-1 und einen Abfall an NO feststellen können (GIAID und SALEH 1995; GIAID 1998).

In Patienten ohne PHT besteht kein signifikanter arteriovenöser Gradient des ET-1, da die Lunge ebensoviel ET-1 produziert wie aus der Zirkulation wieder entfernt (DUPUIS et al. 1996).

Bei PHT haben zahlreiche Autoren eine Tendenz zu erhöhtem ET-1-Plasmalevel in der Aorta feststellen können (STEWART et al. 1991; YOSHIBAYASHI et al. 1991; TSUTAMOTO et al. 1994; DUPUIS et al. 1998), bedingt entweder durch erhöhte pulmonale Produktion oder verminderte Entfernung aus dem Kreislauf oder eine Kombination aus beidem.

In einem Rattenmodell mit genetischer pulmonaler Hypertension konnte während der Neonatalperiode nachgewiesen werden, dass die Endothelinexpression der Entwicklung einer pulmonalen Hypertension vorausgeht (STELZNER et al. 1992).

Während der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie kommt es zu einer Veränderung der Rezeptordichte, bzw. zu einer Veränderung der ET-Rezeptoren Expression. Tierexperimentelle sowie humanmedizinische Daten zeigen eine Abnahme der ET_B-Rezeptoren, sowie eine Zunahme der ET_A-Rezeptoren. WONG et al. (1995) konnten beim Lamm durch experimentell

induzierte pulmonale Hypertonie mit erhöhtem pulmonalen Fluss eine Reduktion der ET_B -Rezeptor-vermittelten Vasodilatation sowie eine gesteigerte ET_A -Rezeptor-vermittelte Vasokonstriktion feststellen.

1993 wurde der Nachweis einer verminderten ET_B -Rezeptor-Expression bei Ratten erbracht, bei denen durch Injektion von Monocrotaline eine PHT erzeugt wurde (YORIKANE et al. 1993).

Eine Arbeitsgruppe aus San Francisco wies schließlich eine vermehrte ET_A -Rezeptor- sowie verminderte ET_B -Rezeptor-Expression beim aortopulmonalen Shuntmodell am Schaf nach (STEINHORN und FINEMAN 1999; BLACK et al. 2000).

LUTZ et al. (1999) zeigten bei pädiatrischen Patienten mit Links-rechts-Shunt einen Anstieg der ET_A -Rezeptoren in Korrelation mit erhöhtem PVR sowie reduziertem pulmonalen Blutfluss.

Der erhöhte ET-1-Plasmaspiegel sank bei Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen drastisch ab, nachdem diese chirurgisch korrigiert worden sind (ISHIKAWA et al. 1995).

2.3 Hämodynamik

2.3.1 Kardiopulmonale Hämodynamik beim Menschen

Der Ductus arteriosus Botalli verschließt sich funktionell innerhalb 10 bis 15 Stunden postpartal (RUDOLPH 2001c). In Folge dessen fällt innerhalb der ersten 10 bis 14 Tage der pulmonalvaskuläre Widerstand rapide ab, bis er schließlich im Alter von 6 bis 8 Wochen adulte Werte von 0,08 mmHg/ml/min/kg erreicht. Parallel zum hohen PVR ist zu Geburt ein hoher PAP (mPAP = 40 bis 70 mmHg) vorhanden, der nahezu dem systemischen arteriellen Druck entspricht, postpartal aber sehr schnell auf 9 bis 19 mmHg abfällt (RUDOLPH 2001b). Im Gegensatz dazu steigt der systemische arterielle Druck graduell an. Beim Neugeborenen beträgt der mittlere systemische arterielle Druck 60 bis 65 mmHg, beim einjährigen Kind ist er auf adulte Werte von 70 bis 80 mmHg angestiegen. Der mittlere linksatriale Druck steigt geringgradig von 3 bis 6 mmHg beim Kleinkind auf 5 bis 10 mmHg bei älteren Kindern. Mit Beginn der Lungenventilation beträgt beim neugeborenen Menschen das Herzminutenvolumen 200 ml/kg/min (RUDOLPH 2001a). Dieses fällt sogleich sehr rasch ab, bis es im Erwachsenenalter schließlich 100 ml/kg/min erreicht.

2.3.2 Kardiopulmonale Hämodynamik beim Schwein

Die postpartale Entwicklung der pulmonalen Zirkulation beim Schwein besteht aus 3 Phasen:

- 0h bis 24h postpartal:
Dilatation der kleinen Arterien innerhalb der Azinus-Regionen mit Reduktion des pulmonalarteriellen Druckes.
- 1d bis 2w postpartal:
Signifikante Reduktion der arteriellen Gefäßmuskeln mit Verminderung des Verhältnisses vom pulmonalvaskulären Widerstand zum systemvaskulären Widerstand von 0,58 auf 0,18.
- 2w bis 6m postpartal:
Funktionell ist die pulmonale Zirkulation mit 2 Wochen voll entwickelt, aber Wachstum und Umgestaltung der Pulmonalarterien dauern an, bis eine erwachsene Struktur im Alter von 6 Monaten zu erkennen ist (HAWORTH und HISLOP 1981).

SCHRIFTTUM

Tabelle 4: Pulmonale Hämodynamik beim heranwachsenden Schwein

	4-6 h	8-10 h	18-24 h	1w	2w	8-12w	16-24w
n	2	2	3	5	3	4	2
mAoP [mmHg]	37 (36-38)	39 (35-44)	36 (31-33)	53 (30-60)	53 (47-62)	77 (60-95)	95 (89-100)
mPAP [mmHg]	26 (32-19)	23 (26-17)	23 (23)	16 (9-21)	10 (7-13)	14 (13-17)	22 (18-26)
mPAP/mAoP	0,69	0,59	0,63	0,3	0,19	0,18	0,23
PVR [mmHg/l/min]	141 (110-173)	100 (63-137)	75 (50-95)	32 (13-46)	13 (9-17)	5 (4-5)	5 (4-5)

(HAWORTH und HISLOP 1981)

h: Stunden nach Geburt
w: Wochen nach Geburt
n: Anzahl der untersuchten Tiere
mAoP: mittlerer systemischer Druck
mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck
PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand

Bei Menschen wie auch bei Schweinen fällt der pulmonalvaskuläre Widerstand unmittelbar nach Geburt mit Beginn der Lungenventilation. Physiologischerweise fällt der pulmonalarterielle Druck innerhalb von 24 Stunden auf die Hälfte des systemischen Druckes und dann fortschreitend innerhalb der nächsten 2 bis 6 Wochen auf Werte im Endzustand.

2.4 Tiermodelle

Es gibt zahlreiche chirurgisch hergestellte Tiermodelle, an denen eine pulmonale Hypertension untersucht werden kann. Die operative Entfernung eines Lungenflügels/-lappens und verschiedene arterio-venöse Anastomosen sind an unterschiedlichen Tierspezies durchgeführt worden (HERGET 1993). Die operative Anlage eines aortopulmonalen Shuntes beim heranwachsenden Schwein ist bisher nur hinsichtlich ihrer hämodynamischen Effekte untersucht worden (RENDAS et al. 1979; GUERREIRO et al. 1988; DE CANNIERE et al. 1994), bzw. zusätzlich noch die endotheliale Nitroxid-Synthase-Aktivität unter verschiedenen Beatmungsbedingungen in diesem Modell (PARVIZ et al. 1999). Die hämodynamischen Veränderungen am aortopulmonalen Shuntmodell beim Schwein in Zusammenhang mit dem Endothelin-1-Plasmaspiegel wurden bis jetzt nur hinsichtlich der chronischen Veränderungen im Zeitraum von 6 bzw. 12 Wochen nach Anlage des aortopulmonalen Shuntes (STENBOG et al. 2001), bzw. 12 Wochen nach Anastomosierung der linken A. subclavia mit dem Truncus pulmonalis, bestimmt (RONDELET et al. 2003).

Es sind bisher jedoch noch keine Daten über die akuten Veränderungen des Endothelin-1-Plasmaspiegels während der Anlage eines aortopulmonalen Shuntes mit Erhöhung des pulmonalen Flusses und Druckes verfügbar.

Eine weitere sehr zuverlässige und einfache Methode bei Versuchstieren eine PHT zu erzeugen ist, sie einer chronischen Hypoxie auszusetzen. Vielfach wurde dies erreicht durch Höhenexposition der Versuchstiere oder als Alternative die Aussetzung einer hypoxischen Kammer (HERGET 1993).

Eine weitere Möglichkeit, einen Sauerstoffmangel beim Versuchstier zu erzeugen, ist die Hypoventilation. Vielversprechend hierbei ist die angeborene Zwerchfellhernie beim Lamm.

Es gibt pharmakologische Hinweise, dass ET-1 an der Genese der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion beteiligt ist, da die vasokonstriktorische Antwort der Pulmonalarterien auf Hypoxie durch pharmakokinetisch unterschiedliche ET_A Rezeptor Antagonisten inhibiert oder auch zurückgebildet werden konnte (DICARLO et al. 1995; EDDAHIBI et al. 1995).

Es wurde jedoch bis jetzt noch nicht gezeigt, ob die Mediatoren der hypoxisch und der flussbedingten pulmonalen Hypertension den gleichen Regulationsmechanismen unterliegen (VOELKEL und TUDER 2000).

Die durch Hypoxie verursachte pulmonale Hypertension ist ein Prozess, der von den Alveolen ausgeht (HERGET 1993), die flussbedingte pulmonale Hypertension wird jedoch sehr wahrscheinlich durch einen endothelialen Prozess ausgelöst (VOELKEL und TUDER 2000).

Nach Verletzung des pulmonalvaskulären Bettes durch toxische Substanzen kommt es ebenfalls zu einer PHT. Ein sehr potentes Mittel, eine PHT auszulösen, ist Monocrotaline, ein Pyrrolizin Alkaloid aus dem Samen von *Crotalaria spectabilis*, welches in der Leber zu Dehydromonocrotaline abgebaut wird und als solches nach einigen Wochen durch Verletzung des pulmonalvaskulären Bettes eine pulmonale Hypertonie verursacht (OKADA et al. 1995). Im Gegensatz zur flussbedingten pulmonalen Hypertonie, die eine deutliche Intimaproliferation zeigt, kommt es hier zu keiner Proliferation der Intima (HEATH 1992).

Eine nur sehr geringe Bedeutung, eine PHT zu induzieren, wird der venösen Obstruktion der Lunge zugeschrieben, wie zum Beispiel Ligierung der Pulmonalvene, Obstruktion des linken Vorhofs oder Zerstörung der Mitralklappe (HERGET 1993).

Schließlich existiert noch das Modell der chronischen Embolisation, welche durch eine kontinuierliche Luftembolisation erreicht wird (PERKETT et al. 1990).

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es, durch einen operativ angelegten aortopulmonalen Shunt im Schweinemodell einen erhöhten Lungenfluss zu produzieren.

Zum einen können damit angeborene Herzfehler mit Links-rechts-Shunt dargestellt werden, zum anderen simuliert dies die palliative Therapie einer verminderten Lungendurchblutung bei Kleinkindern.

In Vorversuchen, die zur Etablierung des aortopulmonalen Shuntmodells dienen, beschränken sich die Untersuchungen hauptsächlich auf die akuten hämodynamischen Veränderungen, wie sie nach chirurgischem Anlegen des aortopulmonalen Shuntes auftreten.

Für das Modell der angeborenen Herzfehler mit Links-rechts-Shunt sollen in der Shuntgruppe sowie in der Kontrollgruppe die hämodynamischen Veränderungen vom Zeitpunkt der OP vor Anbringen des aortopulmonalen Shuntes zur Finalmessung nach 5 Wochen bestimmt werden, um Rückschlüsse auf die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie ziehen zu können.

Für das Modell der palliativen Therapie einer verminderten Lungendurchblutung sollen die akuten Veränderungen des Endothelin-1-Plasmaspiegels während der Shuntimplantation sowie 5 Wochen nach Operation gemessen werden.

Das Tierversuchsvorhaben wurde gemäß § 8 des Deutschen Tierschutzgesetzes vom 18.8.1986 durch die Regierung von Oberbayern genehmigt.

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Versuchstiere

Insgesamt werden 36 klinisch gesunde Absatzferkel beiderlei Geschlechts verwendet. Hierbei handelt es sich um Masthybriden (DL x Pietrain) aus einem staatlichen Zuchtbetrieb. 19 davon werden für Vorversuche benötigt. Ihr Gewicht variiert zwischen 5 und 16 kg, das Alter zwischen 3 und 8 Wochen.

Die Tiere der Shunt- sowie der Kontrollgruppe sind im Durchschnitt 4 bis 5 Wochen alt und wiegen 6 bis 7,5 kg. Die Shuntgruppe umfasst 12 Tiere, die Kontrollgruppe 5 Tiere.

Es werden maximal 6 Ferkel in Gruppenboxen mit einer Grundfläche von 3m x 1,50m gehalten. Die Stalltemperatur beträgt 20 bis 23 °C bei einer relativen Luftfeuchte von 60 bis 70%. Die Beleuchtung ist in einem 12-Stunden-Rhythmus geschaltet. Dabei herrscht Dunkelphase von 18.00 Uhr bis 6.00 Uhr. Zwischen 6.00 und 7.00 Uhr wird das Licht langsam bis auf 500 Lux hochgedimmt, zwischen 17.00 und 18.00 Uhr wieder langsam runtergedimmt.

Die Schweine werden zwei mal täglich mit Ferkelaufzuchtfutter (Treff FK 132, Bayerische Kraftfutter GmbH) gefüttert. Wasser steht aus einer Selbsttränke zur freien Verfügung.

Den Tieren wird 12 Stunden vor der Operation das Futter entzogen, Wasser steht weiterhin zur freien Aufnahme zur Verfügung.

Nach der Operation erfolgt eine räumliche Trennung der frisch operierten von noch nicht operierten Tieren.

3.2.2 Versuchsplan

Im Rahmen von Vorversuchen soll die OP- und die Anästhesie-Methode vollständig etabliert werden. Hierbei wird vor allem untersucht, wie die Tiere auf die akuten Fluss- und Druckerhöhungen nach Anbringen des aortopulmonalen Shuntes in der A. pulmonalis reagieren. Sobald keine Komplikationen während der Operation mehr auftreten, sollen die Tiere anfangs einen Tag, später bis zu 4 Wochen postoperativ getötet werden, um die Funktionalität des Shuntes zu überprüfen.

Nach den Vorversuchen folgt der Hauptversuch mit Zuordnung der Schweine in eine Shunt- sowie eine Kontrollgruppe mit jeweils 7 Tieren. Der Versuchsplan ist aus Tabelle 5 zu entnehmen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tabelle 5: Übersicht des Tierversuches mit Einteilung in Kontroll- und Shuntgruppe

	Shuntgruppe (n = 7)	Kontrollgruppe (n = 7)
t = 0 Alter: 4-5 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Blutabnahme für Endothelinbestimmung • Thorakotomie • Lungenbiopsie • Hämodynamik • Anlegen des Shuntes • Blutabnahme für Endothelinbestimmung 	<ul style="list-style-type: none"> • Blutabnahme für Endothelinbestimmung • Thorakotomie • Lungenbiopsie • Hämodynamik • Blutabnahme für Endothelinbestimmung
t = 5 Wochen Alter: 9-10 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Blutabnahme für Endothelinbestimmung • Sternotomie • Hämodynamik • Lungenbiopsie • Tötung 	<ul style="list-style-type: none"> • Blutabnahme für Endothelinbestimmung • Sternotomie • Hämodynamik • Lungenbiopsie • Tötung

t=Zeitpunkt; n=Anzahl

3.2.3 Versuchsdurchführung

3.2.3.1 Anästhesie

Die Prämedikation erfolgt in einer Mischspritze intramuskulär mit dem Neuroleptikum Azaperon (Stresnil[®], 2 mg/kg KGW), dem dissoziativen Anästhetikum Ketamin (Narketan[®]; 15 mg/kg KGW) sowie dem Anticholinergikum Atropin (Atropinum sulfuricum[®]; 0,05 mg/kg KGW). Zum Erreichen der Intubationsfähigkeit wird über einen venösen Zugang der Vena auricularis lateralis das Hypnoticum Thiamylal (Surital[®]; 8,5-17 mg/kg KGW) injiziert. Nach orotrachealer Intubation (Tubus der Firma Rüsch; Durchmesser 4,5 mm) und Rasur des Operationsfeldes wird das Schwein auf den Operationstisch verbracht. Die Operationsfelder (ventraler Halsbereich und linkslateraler Thorax-/Schulterbereich) werden gründlich mit Seife gewaschen und danach mit Hautdesinfiziens (Cutasept[®]F) desinfiziert.

Die physiologische Körpertemperatur wird während der gesamten Operationsdauer durch eine Heizmatte konstant gehalten. Nach einer intravenösen Bolusinjektion des Hypnotikums Propofol (Disoprivan[®] 2%; 4-8 mg/kg KGW) wird das Schwein an die maschinelle Beatmung

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

(Servo-Ventilator 900 D, Siemens-Elema, Schweden) mit 21% Sauerstoff und einem positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) von 4 mm H₂O angeschlossen. Das Atemminutenvolumen beträgt 100 bis 200 ml/kg KGW bei einer Atemfrequenz von 17/min. Die Narkosefortführung erfolgt durch Propofol (Disoprivan[®] 2%, 6 bis 18 mg/kg KGW/h), gesteuert über einen Perfusor (Perfusor[®] segura; Braun Melsungen AG).

Die intraoperative Analgesie wird mit Fentanyl (0,005 bis 0,01 mg/kg KGW i.v.) nach Bedarf während der OP erreicht.

Zur Überwachung der Vitalfunktionen wird ein Pulsoxymeter (Datex-Ohmeda Earclip-Sensor, Louisville, USA) an die Klauen der Hinterextremität angeklemt.

Als Infusion erhalten die Tiere anfänglich ca. 50 ml einer Lactat-Lösung (Thomaejonin[®]), um den Blut-pH leicht ins basische anzuheben, danach eine Elektrolyt-Glucose-Mischung im Verhältnis 1:1 (Ringer-Lösung[®] + Glucose-Lösung 5%[®]) jeweils 10 ml/kg/h.

Während der Operation wird in regelmäßigen Zeitabständen Blutgas gemessen. Hierzu wird Blut mit einer heparinisierten Spritze aus dem Katheter der A. carotis genommen. Eine Azidose wird korrigiert nach der Formel:

$\text{Menge an Natriumbicarbonat [ml]} = -\text{Basenexcess} \times 0,3 \times \text{kg KGW}$
--

Vor Ausklemmen der Aorta und Annähen der Gefäßprothese erfolgt die intravenöse Gabe des Antikoagulans Heparin (Liquemin[®] N 25000, Fa. Hoffmann-La Roche; 200 I.E./kg KGW), des H1-Rezeptorenblockers Dimetindenmaleat (Fenistil[®] 0,4 mg/kg KGW), des Glucocorticoids Methylprednisolon (Urbason[®] soluble forte 250; 30 mg/kg) sowie des Schleifendiuretikums Furosemid (Furosemid-ratiopharm[®] 20; 2 mg/kg KGW).

Vor Wiederverschließen des Thorax wird die Lunge mehrmals stark gebläht, um die Alveolen zu entfalten.

Unmittelbar postoperativ wird die analgetische Versorgung durch die Gabe von Buprenorphin (Temgesic[®]; 0,03-0,05 mg/kg KGW i.v.) sowie Carprofen (Rimadyl[®]; 4 mg/kg KGW i.m.) sichergestellt.

Zur Finalmessung erfolgen Prämedikation und Narkose wie zur Erstoperation. Die Tiere werden mit Pentobarbital (Narcoren®) in tiefe Narkose gelegt und anschließend mit KCl (1-M-Kaliumchloridlösung DeltaSelect, 10 ml/Schwein) getötet.

3.2.3.2 Operatives Vorgehen

In Rückenlage, die Vorderläufe nach hinten ausgebunden, wird die Haut ca. 3 cm links oder rechts kraniolateral des Manubrium sterni in der Drosselrinne auf einer Länge von 3 bis 4 cm inzidiert, um die Gefäßzugänge der V. jugularis externa und A. carotis zu präparieren. Die Mm. brachiocephalicus und sternocephalicus werden stumpf durchtrennt. Die A. carotis wird vom N. vagus abpräpariert und mit 2 Vicryl-Fäden (3/0, Ethicon®) umschlungen, wobei man mit dem kranialen Faden das Gefäß abbindet. Mit dem kaudalen wird ein Knoten vorgelegt und das Gefäß angehoben, um den Blutfluss zu unterbrechen. Mit einer Gefäßschere inzidiert man ein Loch von ca. 2mm Durchmesser und schiebt einen zentralen arteriellen Katheter (Cavafix Certo® 355, 16 G, B. Braun Medical AG) ca. 5 bis 7 cm in die A. carotis und befestigt diesen mit dem vorher vorgelegten kaudalen Faden. Ebenso verfährt man mit der V. jugularis. An den Katheter der A. carotis wird mit 2 Dreiwegehähnen ein vorher mit NaCl gespülter Perfusorschlauch angeschlossen, der wiederum über einen weiteren mit NaCl gespülten Dreiwegehahn mit dem externen Druckabnehmer verbunden ist.

Das Schwein wird in rechtslaterale Seitenlage verbracht und der linke Vorderlauf nach vorne ausgebunden. Am Kaudalrand des linken Schulterblattes erfolgt senkrecht zur Längsachse des Tieres eine ca. 10 cm lange Hautinzision. Die dritte Rippe wird freipräpariert und entfernt. Nach Eröffnen des Thorax wird eine Biopsie vom linken Lungenspitzenlappen entnommen, welchen man im Anschluss daran mit einem Gazetupfer nach kaudodorsal zurückdrängt. Das Perikard inzidiert man entlang des pulmonalarteriellen Stammes. Vor Präparation der Aorta ascendens sowie des Truncus pulmonalis umschlingt man die Nn. phrenicus und vagus mit vessel loops, um diese aus dem Operationsfeld zu halten und so deren Verletzung zu vermeiden. Zum Druckmessen wird am linken Atrium sowie an der A. pulmonalis eine Tabaksbeutelnaht vorgelegt. Mit einer mit NaCl gespülten Venüle (BD Venflon Pro, 20 GA) geht man jeweils einzeln zwischen die Tabaksbeutelnaht des linken Atriums sowie der A. pulmonalis ein und verbindet diese sogleich mit einem mit NaCl gespülten Spritzenpumpenschlauch, der an den externen Druckabnehmer angeschlossen ist. Nach Messung der Drücke werden die Venülen wieder herausgezogen und gleichzeitig die Tabaksbeutelnaht fest zugezogen. Die Ultraschallflusssonde (Transonic® Flowprobe, Transonic Systems Inc.) wird

um die A. pulmonalis gelegt und der Thorax mit körperwarmer Ringer-Spüllösung gefüllt. Nach Messung der Menge des Blutflusses in der A. Pulmonalis entfernt man die Flusssonde wieder und saugt die Spüllösung ab.

Die ascendierende Aorta wird seitlich mit einer Aortenklemme teilausgeklemmt, ca. 1 cm kaudal dem Abgang der A. subclavia sinistra. Mit einer Gefäßstanze wird ein Loch von ca. 6 mm aus dem ausgeklemmten Bereich ausgestanzt.

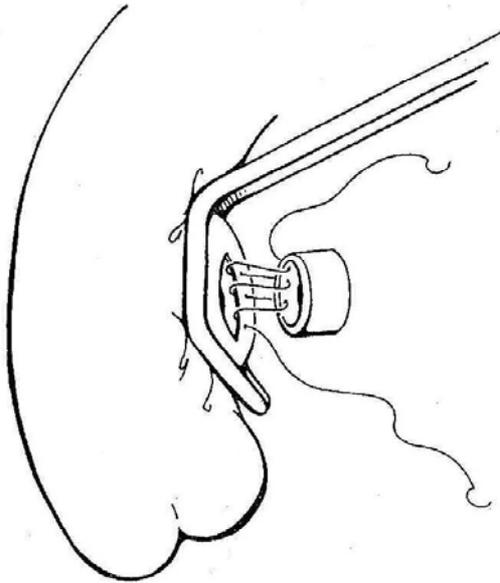


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Ausklemmens der Aorta und Annäherns des Shuntes in fortlaufender Nahttechnik

In fortlaufender Nahttechnik (siehe Abbildung 4) wird mit 5/0 Prolene (Ethicon®) die ca. 2 cm lange Gefäßprothese aus Polytetrafluorethylen (Goretex®; W.L. Gore and Assoc.) mit einem Durchmesser von 6 mm und leicht angeschrägter Öffnung angenäht. Anschließend dichtet man die Prothese mit einer Klemme ab und entfernt die Klemme langsam von der Aorta. Mit einer Gefäßklemme erfolgt eine seitliche Teilausklemmung der Pulmonalarterie. Aus dieser wird mit der Gefäßstanze ein Gewebestück von ca. 6 mm Durchmesser so ausgestanzt, dass das andere Ende der Gefäßprothese senkrecht zur Tierlängsachse an der A. pulmonalis festgenäht werden kann. Die Naht erfolgt fortlaufend mit Prolene 5/0 (Ethicon®). Die Gefäßklemme

wird langsam geöffnet, um Restluft durch die Nahtstelle entweichen zu lassen. Schließlich entfernt man die Klemme auf der Prothese und entnimmt den Gazetupfer auf dem linken Lungenspitzenlappen. Eine Übersicht über den angenähten Shunt in situ gibt Abbildung 5.

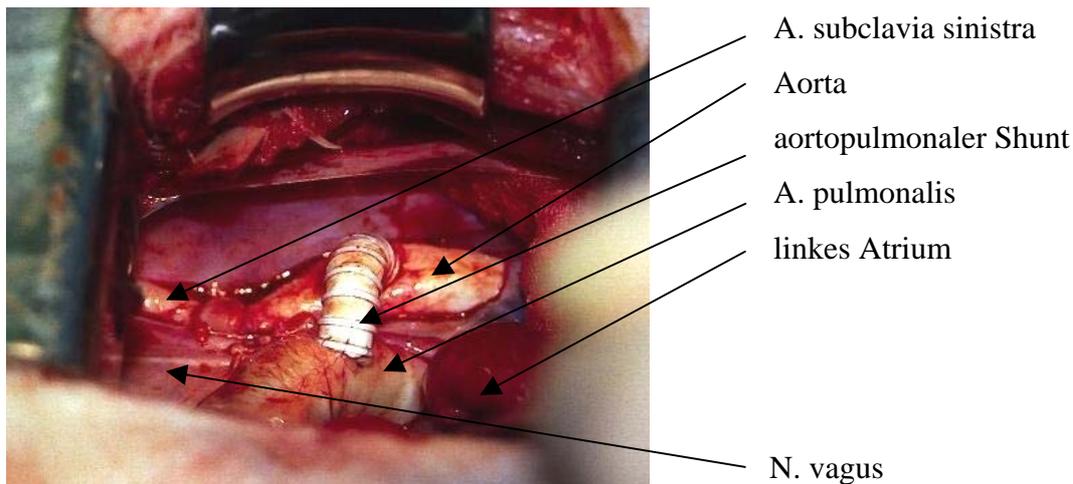


Abbildung 5: Gore-tex® Shunt in situ

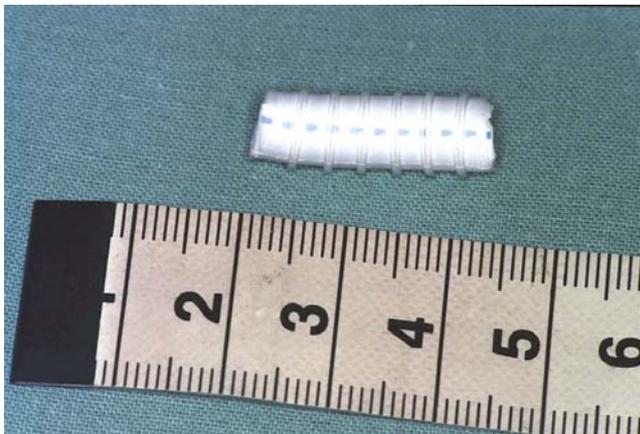


Abbildung 6: Gore-tex® Shunt; Länge 2,2 cm; Durchmesser: 0,6 cm

Der Verschluss des Thorax beginnt mit dem Vorlegen von Einzelheften (Ethibond1, Ethicon®) um die 2. und 4. Rippe. In einer fortlaufenden Naht (Vicryl 2/0, Ethicon®) erfolgt der Verschluss der Pleura mit Verankerung der Naht im Periost der 2. und 4. Rippe. Die vorgelegten Einzelhefte werden vom Operateur und Assistenten jeweils abwechselnd fest zugezogen. Die Muskulatur und Unterhaut werden jeweils mit einer fortlaufenden Naht (Vicryl 2/0, Ethicon®) vernäht. Der Verschluss der Haut erfolgt mit U-Heften (Prolene 0, Ethicon®). Das Schwein wird wieder in Rückenlage verbracht und die Katheter der A. carotis und V. jugularis werden bei gleichzeitigem Abbinden dieser Gefäße (Vicryl 3/0, Ethicon®) gezogen. Der Verschluss der Haut erfolgt mit U-Heften (Prolene 0, Ethicon®).

Bei den Kontrollschweinen verlegt man ebenfalls Katheter in die A. carotis und V. jugularis und führt eine Thorakotomie durch. Nach Lungenbiopsie, Flussmessung der A. Pulmonalis

und Druckmessung im linken Atrium sowie in der A. Pulmonalis erfolgt der Verschluss des Thorax sowie das Entfernen der Katheter wie oben beschrieben.

3.2.3.3 Postoperative medikamentöse Versorgung

Zur Schmerztherapie erhalten die Schweine Buprenorphin (Temgesic[®] 0,03-0,05 mg/kg KGW 2 mal täglich über 3 Tage) sowie Carprofen (Rimadyl[®]; 4 mg/kg KGW i.m. 1 mal täglich über 6 Tage).

Die antibiotische Versorgung wird mit Amoxicillin (Duphamox[®]; 23 mg/kg KGW i.m. alle 48 Stunden über 5 Tage) sichergestellt.

Während der gesamten Zeit bis zur Finalmessung erhalten die Shuntschweine zur Prophylaxe eines Lungenödems sowie die Kontrollschweine als Vergleichsgruppe das Schleifendiuretikum Furosemid (Furosemid-ratiofarm[®]; 1,5 mg/kg KGW 2 mal täglich die ersten 2 Wochen, danach bis zur Opferung 1,5 mg/kg KGW 1 mal täglich).

3.2.3.4 Finalmessung

Zur Finalmessung werden nach rund 5 Wochen bei den Shunt- sowie Kontrollschweinen wie oben beschrieben Katheter in die V. jugularis zur intraoperativen Volumengabe sowie in die A. carotis zur intraarteriellen Druckmessung verlegt. Das Tier verbleibt in Rückenlage. Die Haut wird median über die gesamte Länge des Sternums inzidiert und vom Sternum abpräpariert. Dieses wird vom Rippenknorpel in der Gelenkwalze mit einer Gelenkschere unter Beachtung der Aa. und Vv. thoracica interna und epigastrica cranialis, getrennt und nach kranial mobilisiert.

Verwachsungen werden vorsichtig getrennt und die A. pulmonalis präpariert. Um diese bringt man dann das Flowmeter an und misst den Fluss wie oben beschrieben.

Die Druckmessung in der A. pulmonalis sowie im linken Atrium erfolgt wie oben aufgeführt. Des weiteren werden die Drücke im linken und rechten Ventrikel erfasst und anschließend die Schweine getötet und Lungengewebe entnommen.

3.2.4 Untersuchte Parameter

3.2.4.1 Hämodynamik

Die folgenden beschriebenen Drücke werden invasiv mit einem externen Druckabnehmer (Medexink® MX860 EO965) gemessen. Dieser ist an den Anästhesiemonitor (Datex Ohmeda S/5; Instrumentarium Corp Helsinki, Finnland) angeschlossen, an dem die systolischen, diastolischen und mittleren Druckwerte abgelesen werden können. Vor den jeweiligen spezifischen Messungen wird der Druckabnehmer auf Herzhöhe auf 0 geeicht. Die Einheit der Drücke ist mmHg.

Systemischer Blutdruck (AoP)

Hierzu wird der Katheter (Cavafix Certo® 355, 16 G, B. Braun Medical AG) in der A. carotis über einen Perfusorschlauch mit dem externen Druckabnehmer verbunden und so die Drücke kontinuierlich gemessen. Der systolische, diastolische und mittlere systemische Druck (sAoP, dAoP, mAoP) wird in regelmäßigen Zeitabständen notiert und zusätzlich bei den Tieren aus den Vorversuchen sowie den Shunttieren vor Anbringen des aortopulmonalen Shuntes, während Ausklemmen der Aorta sowie der A. pulmonalis und nach Öffnen des aortopulmonalen Shuntes.

Druck im linken Atrium (LAP)

Der systolische, diastolische und mittlere Druck im linken Atrium (sLAP, dLAP, mLAP) wird über eine Kanüle (BD Venflon Pro, 20 GA), die über einen Perfusorschlauch mit dem externen Druckabnehmer verbunden ist, gemessen.

Zeitpunkt dieser Druckmessungen ist in der Vorversuchsgruppe vor sowie nach Shuntimplantation. Bei den Tieren der Shunt- und der Kontrollgruppe erfolgt die Druckmessung während der Operation direkt nach Eröffnen des Thorax, um einen Basalwert zu erhalten. Auf die Messung direkt nach Anbringen des aortopulmonalen Shuntes wird hier zur Minimierung des OP-Risikos und somit der Ausfallswahrscheinlichkeit verzichtet. Nach 5 Wochen wird zur Finalmessung der linksatriale Druck bei der Shunt- und Kontrollgruppe erneut bestimmt.

Druck in der A. pulmonalis (PAP)

Technik und Zeitpunkt der Messung des systolischen, diastolischen und mittleren Druckes in der A. pulmonalis (sPAP, dPAP, mPAP) erfolgt bei den verschiedenen Gruppen wie die Messung des Druckes im linken Atrium.

Fluss in der A. pulmonalis (PAQ)

Der Fluss in der A. pulmonalis wird mit einer Ultraschallflusssonde (Transonic® Flowprobe, Transonic Systems Inc.) gemessen (Abbildung 7). Ihr Durchmesser beträgt 14 mm. Die Messung erfolgt bei Operation der Kontrolltiere, der Shunttiere und der Vorversuchstiere. Bei den Shunt- und Vorversuchstieren wird der Fluss in der A. pulmonalis vor Anbringen des aortopulmonalen Shantes gemessen, in den Vorversuchen noch zusätzlich nach Anbringen des aortopulmonalen Shantes. Die Flussmessungen werden bei den Kontroll- und Shunttieren zur Finalmessung nach 5 Wochen wiederholt. Hierbei wird der Fluss bei Tieren mit aortopulmonalem Shunt nach dem Zusammenfluss von venösem und arteriellem Blut gemessen. Die Einheit des PAQ ist Liter/Minute (l/min).



Abbildung 7: Ultraschallflusssonde; Durchmesser 14mm (Transonic® Flowprobe)

Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR)

Der Pulmonalvaskuläre Widerstand wird definiert durch das Verhältnis der Druckdifferenz aus A. pulmonalis und linkem Atrium zum Fluss in der A. pulmonalis. Die Einheit wird angegeben in mmHg/l/min (=Wood units, oder auch kurz U für Units).

$$PVR = \frac{mPAP - mLAP}{PAQ}$$

PVR wird auf die jeweilige Körperoberfläche (KO) umgerechnet:

$$PVR * KO = PVR * k_{Schwein} * KM^{2/3}$$

KM = Körpermasse

$k_{Schwein}$ = konstante Zahl für Schwein = 0,0947

Druck im linken Ventrikel (LVP), Druck im rechten Ventrikel (RVP)

Diese Drücke werden zur Finalmessung nach 5 Wochen bei den Shunt- sowie Kontrolltieren gemessen, jeweils wieder systolisch (sLVP, sRVP), diastolisch (dLVP, dRVP) und die mittleren Drücke (mLVP, mRVP). Die Druckmessung erfolgt ebenfalls mit einer Kanüle (BD Venflon Pro, 20 GA), die über einen Perfusorschlauch mit dem externen Druckabnehmer verbunden ist.

3.2.4.2 Endothelinbestimmung

Hierzu entnimmt man jeweils Blut aus der A. carotis und zentrifugiert es über 5 min bei 4°C und 4000 U/min. Das Plasma wird abpipettiert und sogleich bei -70°C tiefgefroren. Bei den Shunt- und Kontrolltieren wird zu Beginn und am Ende der Operation Blut genommen, bei den Shunttieren zusätzlich noch kurz nach Öffnen des aortopulmonalen Shunttes. Am Ende der Versuchsperiode wird während der Finalmessung nochmals Blut genommen. Bei den Tieren während der Vorversuche führt man keine Endothelinbestimmung durch.

Die quantitative Bestimmung der Endothelinkonzentration im Plasma erfolgt mit einem Sandwich-ELISA (QuantiGlo®, R&D Systems) mit einer sehr hohen Sensitivität gegenüber ET-1 (minimale Detektionskonzentration von ET-1 unter 0,16 pg/ml). In die bereits mit einem für ET-1 spezifischen monoklonalen Antikörper beschichtete Mikrottest-Mehrlochplatte werden das frisch aufgetaute Plasma sowie die Standards pipettiert und für 1½ Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Dabei bindet vorhandenes ET-1 an die immobilisierten Antikörper. Durch anschließendes Waschen wird nichtgebundenes Substrat entfernt und daraufhin ein ebenfalls für ET-1 spezifischer Enzym-markierter Antikörper dazugegeben. Nach dreistündiger Inkubation bei Raumtemperatur wird die Mehrlochplatte erneut gewaschen, um nichtgebundenen Enzym-markierten Antikörper zu entfernen. Danach erfolgt die Zugabe von Luminol-Peroxid, welches eine zur ET-1-Konzentration proportionale Farbentwicklung zeigt. Die Intensität der Farbe kann photometrisch erfasst werden.

Um mögliche Fehler bei der Bestimmung der ET-1-Plasmakonzentration auf ein Minimum zu reduzieren, erfolgt die Erstellung der ET-Standardkurve sowie das anschließende Pipettieren der Serumproben auf die ELISA-Platte immer durch den selben Untersucher. Außerdem werden alle Proben doppelt pipettiert und aus den jeweils ermittelten ET-1-Konzentrationen der Mittelwert errechnet.

Die Kreuzreaktivität beträgt für ET-2 27%, für ET-3 8% und für big ET-1 weniger als 1%.

3.2.4.3 Histologie

Aus den entnommenen Lungenbiopsien zur Operation und Finalmessung werden histologische Schnitte angefertigt. Dazu fixiert man das entnommene Gewebe in 4%-iger Formalinlösung und bettet es anschließend in Paraffin ein. Die Anfertigung von histologischen Schnitten sowie die anschließende Färbung nach Elastica van Gieson (EvG) erfolgt nach den allgemein bekannten Schemata (ROMEIS 1989).

Die histologische Untersuchung dient der Darstellung der morphologischen Veränderungen im Lungengewebe nach Einwirkungen eines aortopulmonalen Shuntes über 5 Wochen.

3.2.5 Übersicht zu den Parametern

Tabelle 6 bis Tabelle 8 geben eine Übersicht über die ermittelten Parameter während der Operation bzw. der Finalmessung.

Tabelle 6: Ermittelte Parameter während Shunt-OP vor Anbringen der Gefäßprothese bzw. während Kontroll-OP

Messort	Parameter	Einheit	Meßsystem
A. carotis	sAoP dAoP mAoP	mmHg	externer Druckabnehmer
A. pulmonalis	sPAP dPAP mPAP	mmHg	externer Druckabnehmer
linkes Atrium	sLAP dLAP mLAP	mmHg	externer Druckabnehmer
A. pulmonalis	QPA	l/min	Ultraschallflusssonde
	PVR	mmHg/l/min	berechnet
	PVR*KO	mmHg/l/min*m ²	berechnet
Blutplasma aus A. carotis	ET-1 (nicht bei Vorversuchen)	pg/ml	Elisa

sAoP: systolischer systemischer Druck
dAoP: diastolischer systemischer Druck
mAoP: mittlerer systemischer Druck
sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck
dPAP: diastolischer pulmonalarterieller Druck
mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck
sLAP: systolischer linksatrialer Druck

dLAP: diastolischer linksatrialer Druck
mLAP: mittlerer linksatrialer Druck
QPA: pulmonalarterieller Fluss
PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand
*PVR*KO:* pulmonalvaskulärer Widerstand bezogen auf die Körperoberfläche
ET-1: Endothelin-1

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tabelle 7: Ermittelte Parameter direkt nach Anbringen der Gefäßprothese bei Shunt-OP:

Messort	Parameter	Einheit	Meßsystem
A. carotis	sAoP dAoP mAoP	mmHg	externer Druckabnehmer
Blutplasma aus A. carotis	ET-1 (nicht bei Vorversuchen)	pg/ml	Elisa

zusätzlich bei Vorversuchsgruppe:

A. pulmonalis	sPAP dPAP mPAP	mmHg	externer Druckabnehmer
linkes Atrium	sLAP dLAP mLAP	mmHg	externer Druckabnehmer
A. pulmonalis	QPA	l/min	Ultraschallflusssonde
	PVR	mmHg/l/min	berechnet
	PVR*KO	mmHg/l/min*m ²	berechnet

sAoP: systolischer systemischer Druck
sAoP: diastolischer systemischer Druck
mAoP: mittlerer systemischer Druck
sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck
dPAP: diastolischer pulmonalarterieller Druck
mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck
sLAP: systolischer linksatrialer Druck

dLAP: diastolischer linksatrialer Druck
mLAP: mittlerer linksatrialer Druck
QPA: pulmonalarterieller Fluss
PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand
*PVR*KO: pulmonalvaskulärer Widerstand bezogen auf die Körperoberfläche*
ET-1: Endothelin-1

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tabelle 8: Ermittelte Parameter 5 Wochen post operationem bei Finalmessung der Shunt- und Kontrollgruppe

Messort	Parameter	Einheit	Meßsystem
A. carotis	sAoP	mmHg	externer Druckabnehmer
	dAoP		
	mAoP		
A. pulmonalis	sPAP	mmHg	externer Druckabnehmer
	dPAP		
	mPAP		
linkes Atrium	sLAP	mmHg	externer Druckabnehmer
	dLAP		
	mLAP		
linker Ventrikel	sLVP	mmHg	externer Druckabnehmer
	dLVP		
	mLVP		
rechter Ventrikel	sRVP	mmHg	externer Druckabnehmer
	dRVP		
	mRVP		
A. pulmonalis	QPA	l/min	Ultraschallflussonde
	PVR	mmHg/l/min	berechnet
	PVR*KO	mmHg/l/min*m ²	berechnet
Blutplasma aus A. carotis	ET-1	pg/ml	Elisa

sAoP: systolischer systemischer Druck
dAoP: diastolischer systemischer Druck
mAoP: mittlerer systemischer Druck
sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck
dPAP: diastolischer pulmonalarterieller Druck
mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck
sLAP: systolischer linksatrialer Druck
dLAP: diastolischer linksatrialer Druck
mLAP: mittlerer linksatrialer Druck
ET-1: Endothelin-1

sLVP: systolischer linksventrikulärer Druck
dLVP: diastolischer linksventrikulärer Druck
mLVP: mittlerer linksventrikulärer Druck
sRVP: systolischer rechtsventrikulärer Druck
dRVP: diastolischer rechtsventrikulärer Druck
mRVP: mittlerer rechtsventrikulärer Druck
QPA: pulmonalarterieller Fluss
PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand
*PVR*KO:* pulmonalvaskulärer Widerstand bezogen auf die Körperoberfläche

3.2.6 Rechnerische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgt mit SPSS, Version 11. Das Signifikanzniveau beträgt jeweils 5%. Aufgrund der geringen Tierzahlen wird mit allen Tests die exakte Signifikanz (2-seitig) bestimmt.

Für den Vergleich der Shunt- mit der Kontrollgruppe werden deren Absolutwerte jeweils in Relativwerte umgerechnet und die Basalwerte auf 100% gesetzt. Die beiden Gruppen werden einem unverbundenen Test, dem Wilcoxon-Rangsummentest, unterzogen.

Für die statistische Auswertung des Versuchsverlaufs innerhalb einer Gruppe vergleicht man deren Absolutwerte der unterschiedlichen Messzeitpunkte miteinander und unterzieht diese einem verbundenen Test, dem Wilcoxon-Test.

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Etablierung des aortopulmonalen Shuntmodells

Insgesamt werden 19 Schweine in den Vorversuchen verwendet.

Bei der Etablierung des aortopulmonalen Shuntmodells kommt es zu 8 intraoperativen Todesfällen.

Während des ersten Operationsversuchs stirbt das Schwein an einer metabolischen Acidose. Der Basenexcess beträgt bei diesem Schwein $-12,2$ mmol/l während einer totalen Ausklemmung der Aorta zur Shuntimplantation. Diese Acidose lässt sich durch Natriumbikarbonat nicht mehr korrigieren, das Schwein stirbt nur wenige Minuten nach Ausklemmen der Aorta. In den Folgeoperationen wird die Aorta nur noch teilausgeklemmt. Eine weitere Todesursache ist anfänglich das Einreißen der Aorta bzw. A. pulmonalis während deren Freipräparation, infolgedessen es zum Verbluten der Tiere kommt. Daraufhin wird beim Freipräparieren der Aorta und der A. pulmonalis die Adventitia belassen, um so die Gefahr des Einreißen zu minimieren.

Bei der ersten gelungenen Shuntimplantation weist der Shunt noch eine starke Biegung auf, an welcher sich sofort ein Thrombus bildet. In den Folgeoperationen wird die Shuntlänge soweit verringert, dass die Biegung im Shunt reduziert werden kann, aber dennoch genügend Flexibilität für das Wachstum der Schweine gegeben ist.

Bei einer Shuntlänge von ca. 2 cm sowie einem Durchmesser von 6 mm kann bei Euthanasie der Tiere einen Tag bis 4 Wochen postoperativ die Funktionalität des Shuntes nachgewiesen werden.

3.3.2 Ergebnisse der Vorversuchsgruppe

In die Untersuchungen der Vorversuche gehen insgesamt 11 Schweine im Alter von 3 bis 9 Wochen, bzw. mit einem Gewicht von 5 bis 16,5 kg ein.

Es werden die akuten Veränderungen von PAP, LAP sowie PVR und AoP zum Zeitpunkt vor Shuntimplantation und zum Zeitpunkt unmittelbar nach Shuntimplantation erfasst. Nachfolgende Werte werden als Mittelwerte (MW) \pm Standardfehler (SE) dargestellt.

Die Ergebnisse können aus Tabelle 9 bis Tabelle 14 entnommen werden.

Systemischer Blutdruck (AoP)

Der mittlere systemische Druck fällt nach Shuntimplantation signifikant ($p=0,02$) von 73,55 ($\pm 3,92$) mmHg auf 52,80 ($\pm 3,23$) mmHg (siehe Abbildung 8).

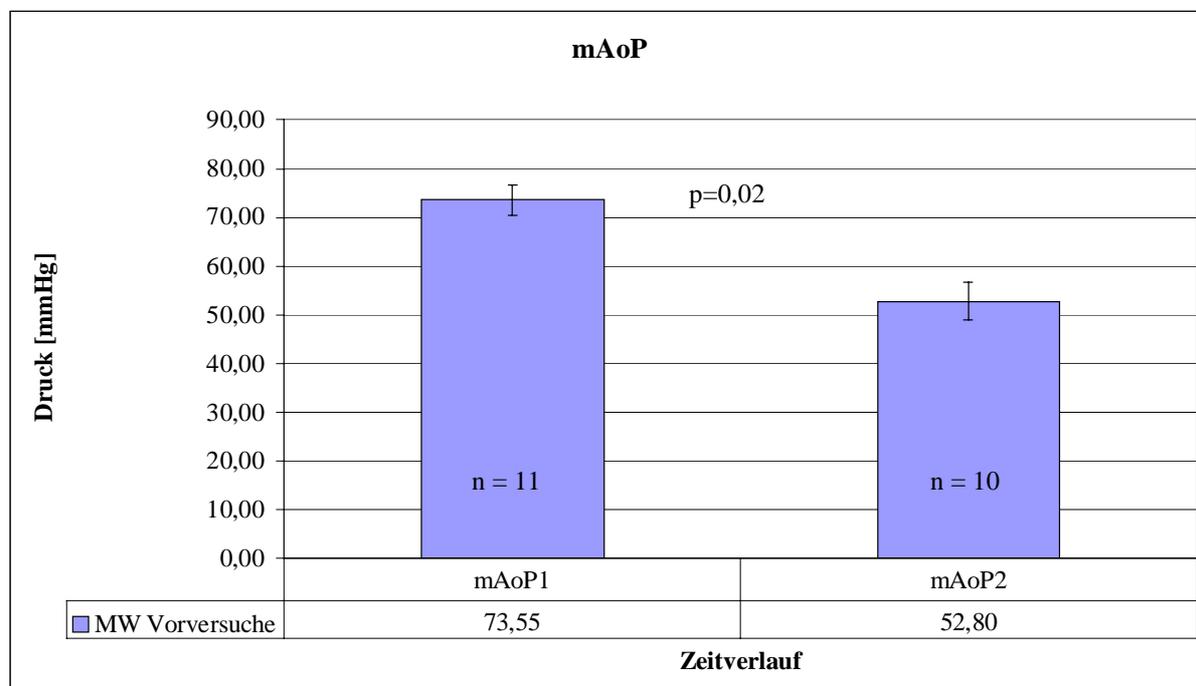


Abbildung 8: Mittlerer systemischer Blutdruck der Vorversuchsgruppe mit \pm SE

mAoP1: mittlerer systemischer Druck zum Zeitpunkt vor Shuntimplantation

mAoP2: mittlerer systemischer Druck zum Zeitpunkt nach Shuntimplantation

n=Anzahl; p=Signifikanz; MW=Mittelwert; SE=Standardfehler

Tabelle 9: Mittlerer systemischer Blutdruck der Vorversuchsgruppe; Absolutwerte

	mAoP1	mAoP2
MW Vorversuche [mmHg]	73,55	52,80
SE Vorversuche	3,92	3,23
Anzahl Vorversuche	11	10
p		0,02

mAoP1: mittlerer systemischer Druck zum Zeitpunkt vor Shuntimplantation

mAoP2: mittlerer systemischer Druck zum Zeitpunkt nach Shuntimplantation

MW=Mittelwert; SE=Standardfehler; p=Signifikanz des mAoP1 gegenüber des mAoP2

Pulmonalarterieller Druck (PAP)

Der mPAP erhöht sich nach Shuntimplantation signifikant ($p=0,016$) von $14,56 (\pm 0,73)$ mmHg auf $21,80 (\pm 1,44)$ mmHg (siehe Abbildung 9).

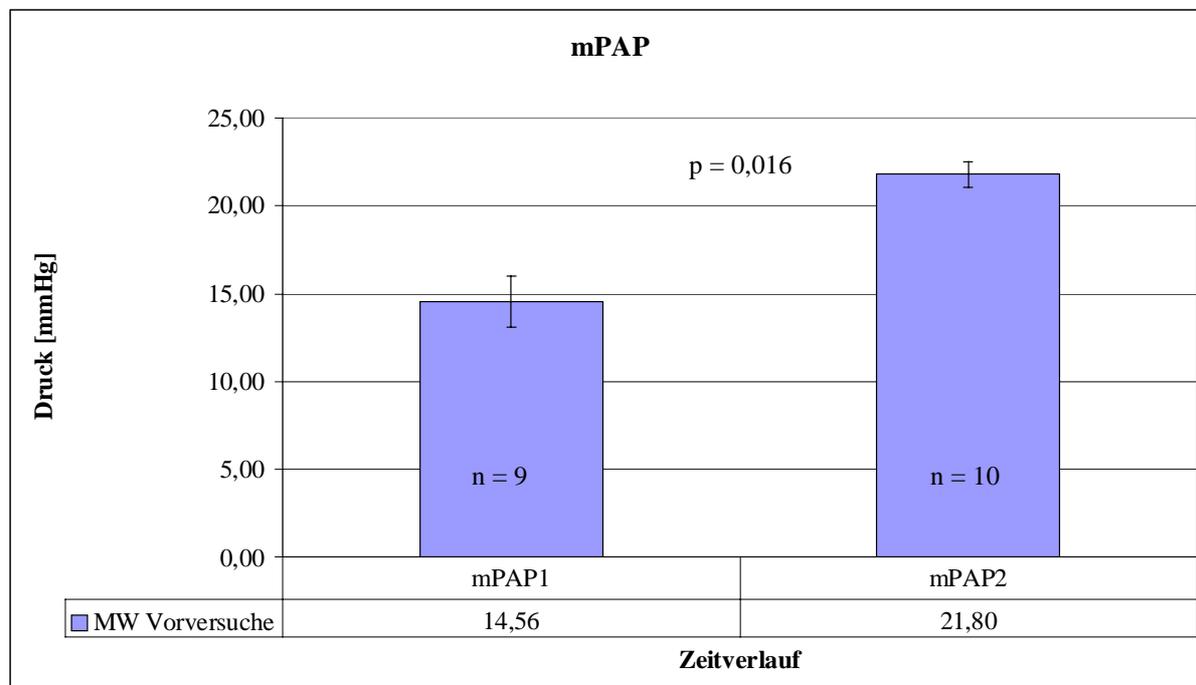


Abbildung 9: Mittlerer pulmonalarterieller Druck der Vorversuchsgruppe mit \pm SE

*mPAP1: mittlerer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt vor Shuntimplantation
mPAP2: mittlerer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt nach Shuntimplantation
n=Anzahl; p=Signifikanz; MW=Mittelwert; SE=Standardfehler*

Tabelle 10: Pulmonalarterieller Druck der Vorversuchsgruppen; Absolutwerte

	sPAP1	dPAP1	mPAP1	sPAP2	dPAP2	mPAP2
MW Vorversuche	20,22	9,33	14,56	27,20	17,6	21,80
SE Vorversuche	0,98	1,33	0,73	1,81	1,15	1,44
Anzahl Vorversuche	9	9	9	10	10	10
p				0,047	0,016	0,016

*sPAP1: systolischer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt vor Shuntimplantation
dPAP1: diastolischer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt vor Shuntimplantation
mPAP1: mittlerer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt vor Shuntimplantation
sPAP2: systolischer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt nach Shuntimplantation
dPAP2: diastolischer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt nach Shuntimplantation
mPAP2: mittlerer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt nach Shuntimplantation
MW=Mittelwert; SE=Standardfehler; p=Signifikanz des PAP nach Shuntimplantation gegenüber dem Basalwert vor Shuntimplantation*

Linksatrialer Druck (LAP)

Der mLAP erhöht sich deutlich von 6,38 ($\pm 0,92$) mmHg vor Shuntimplantation auf 9,78 ($\pm 1,32$) mmHg nach Shuntimplantation (Abbildung 10).

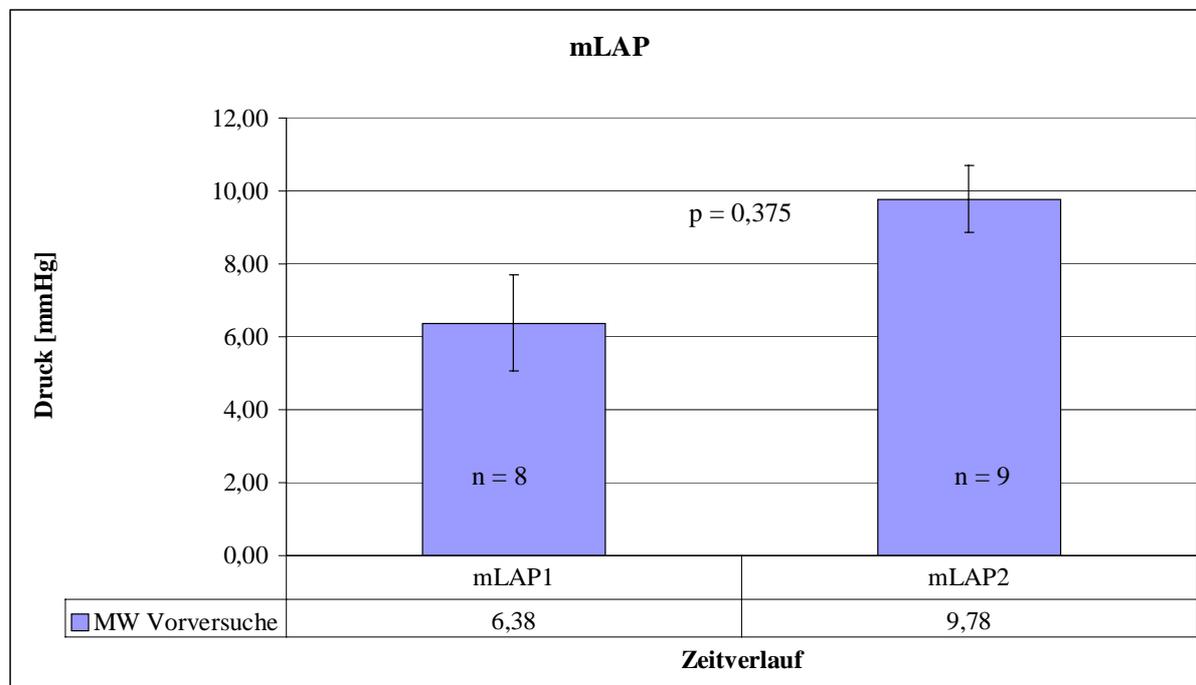


Abbildung 10: Mittlerer linksatrialer Druck der Vorversuchsgruppe mit \pm SE

*mLAP1: mittlerer linksatrialer Druck zum Zeitpunkt vor Shuntimplantation
 mLAP2: mittlerer linksatrialer Druck zum Zeitpunkt nach Shuntimplantation
 n=Anzahl; p=Signifikanz; MW=Mittelwert; SE=Standardfehler*

Tabelle 11: Mittlerer linksatrialer Druck der Vorversuchsgruppen; Absolutwerte

	mLAP1	mLAP2
MW Vorversuche [mmHg]	6,38	9,78
SE Vorversuche	0,92	1,32
Anzahl Vorversuche	8	9
p		0,375

*mLAP1: mittlerer linksatrialer Druck zum Zeitpunkt vor Shuntimplantation
 mLAP2: mittlerer linksatrialer Druck zum Zeitpunkt nach Shuntimplantation
 MW=Mittelwert; SE=Standardfehler; p=Signifikanz des mLAP2 gegenüber mLAP1*

Fluss in der A. pulmonalis (QPA)

Der Pulmonalisfluss bleibt annähernd konstant. Vor Shuntimplantation beträgt er 1,87 ($\pm 0,31$) l/min, nach Shuntimplantation 1,93 ($\pm 0,34$) l/min (siehe Abbildung 11).

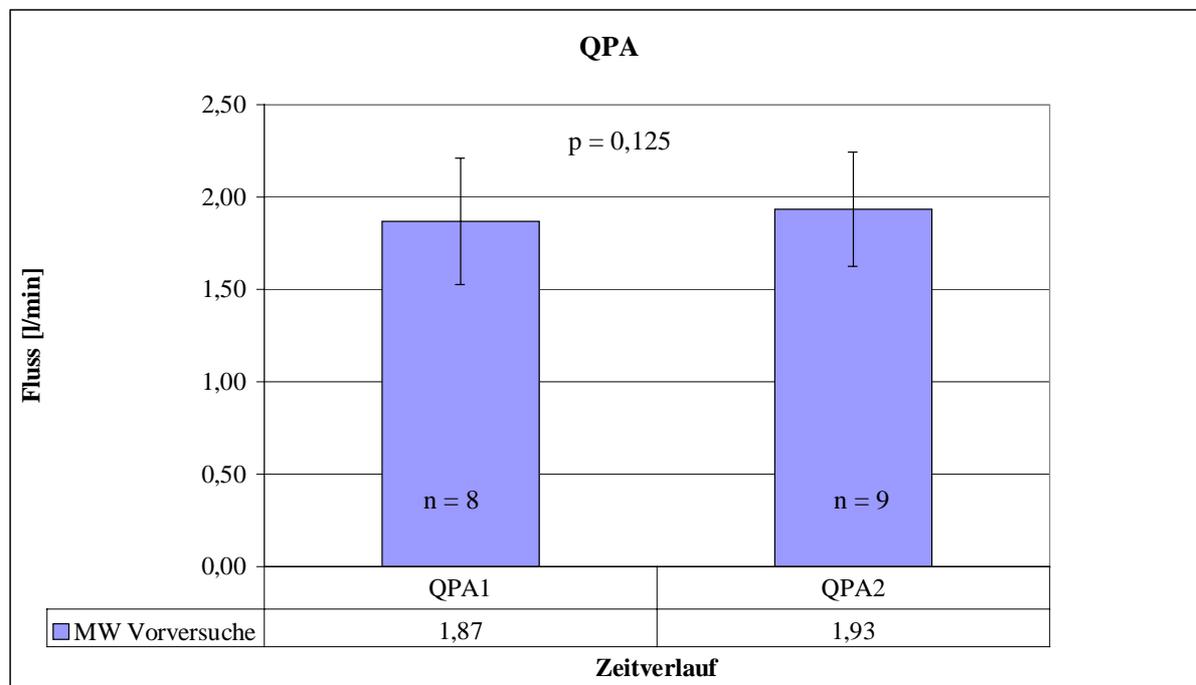


Abbildung 11: Fluss in der A. pulmonalis der Vorversuchsgruppen mit \pm SE

QPA1: Fluss in der A. pulmonalis zum Zeitpunkt vor Shuntimplantation

QPA2: Fluss in der A. pulmonalis zum Zeitpunkt nach Shuntimplantation

n=Anzahl; p=Signifikanz; MW=Mittelwert; SE=Standardfehler

Tabelle 12: Fluss in der A. pulmonalis der Vorversuchsgruppen; Absolutwerte

	QPA1	QPA2
MW Vorversuche [l/min]	1,87	1,93
SE Vorversuche	0,31	0,34
Anzahl Vorversuche	8	9
p		0,125

QPA1: Fluss in der A. pulmonalis zum Zeitpunkt kurz vor Shuntimplantation

QPA2: Fluss in der A. pulmonalis zum Zeitpunkt kurz nach Shuntimplantation

MW=Mittelwert; SE=Standardfehler; p=Signifikanz des QPA2 gegenüber des QPA1

Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR)

Der PVR steigt nach Eröffnen des Shuntes signifikant ($p=0,031$) von 5,41 ($\pm 1,14$) mmHg/l/min auf 8,64 ($\pm 1,97$) mmHg/l/min an (Abbildung 12).

Bezogen auf die Körperoberfläche ist ebenfalls ein signifikanter Anstieg ($p=0,031$) von 1,97 ($\pm 0,29$) auf 3,58 ($\pm 0,59$) mmHg/l/min*m² zu verzeichnen (Abbildung 13).

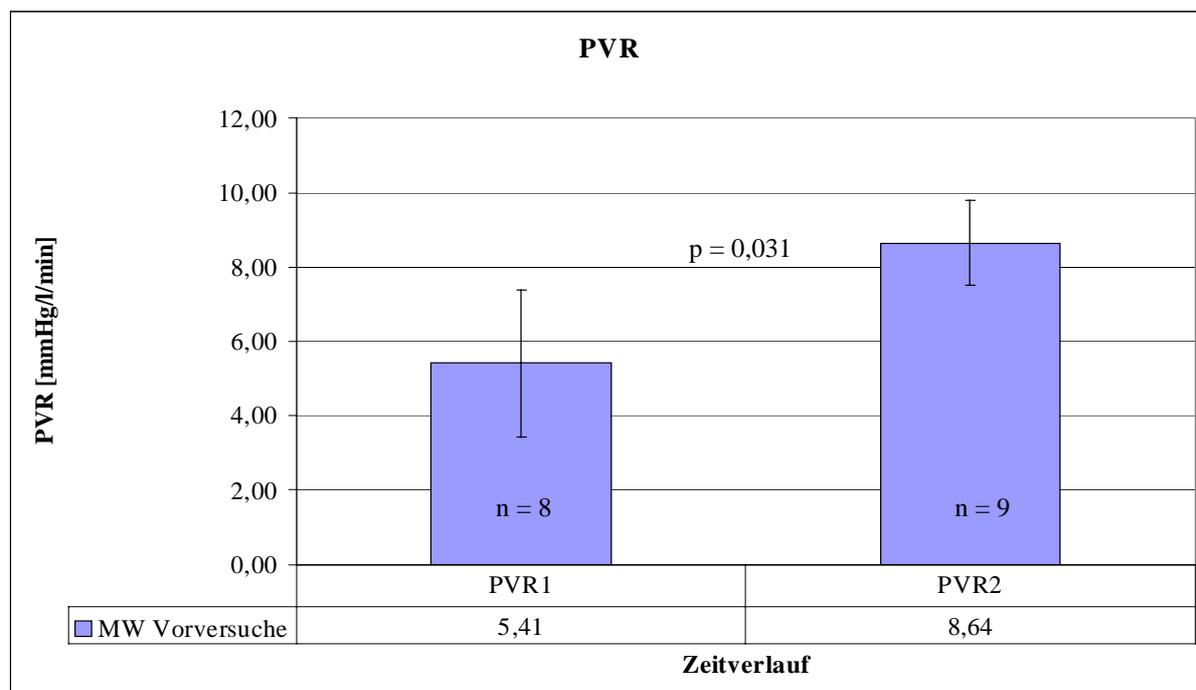


Abbildung 12: Pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand der Vorversuchsgruppen mit \pm SE

PVR1: pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand zum Zeitpunkt vor Shuntimplantation

PVR2: pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand zum Zeitpunkt nach Shuntimplantation

n=Anzahl; p=Signifikanz; MW=Mittelwert; SE=Standardfehler

Tabelle 13: Pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand der Vorversuchsgruppen; Absolutwerte

	PVR1	PVR2
MW Vorversuche [mmHg/l/min]	5,41	8,64
SE Vorversuche	1,14	1,97
Anzahl Vorversuche	8	9
p		0,031

PVR1: pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand zum Zeitpunkt vor Shuntimplantation

PVR2: pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand zum Zeitpunkt nach Shuntimplantation

MW=Mittelwert; SE=Standardfehler; p=Signifikanz des PVR2 gegenüber des PVR1

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

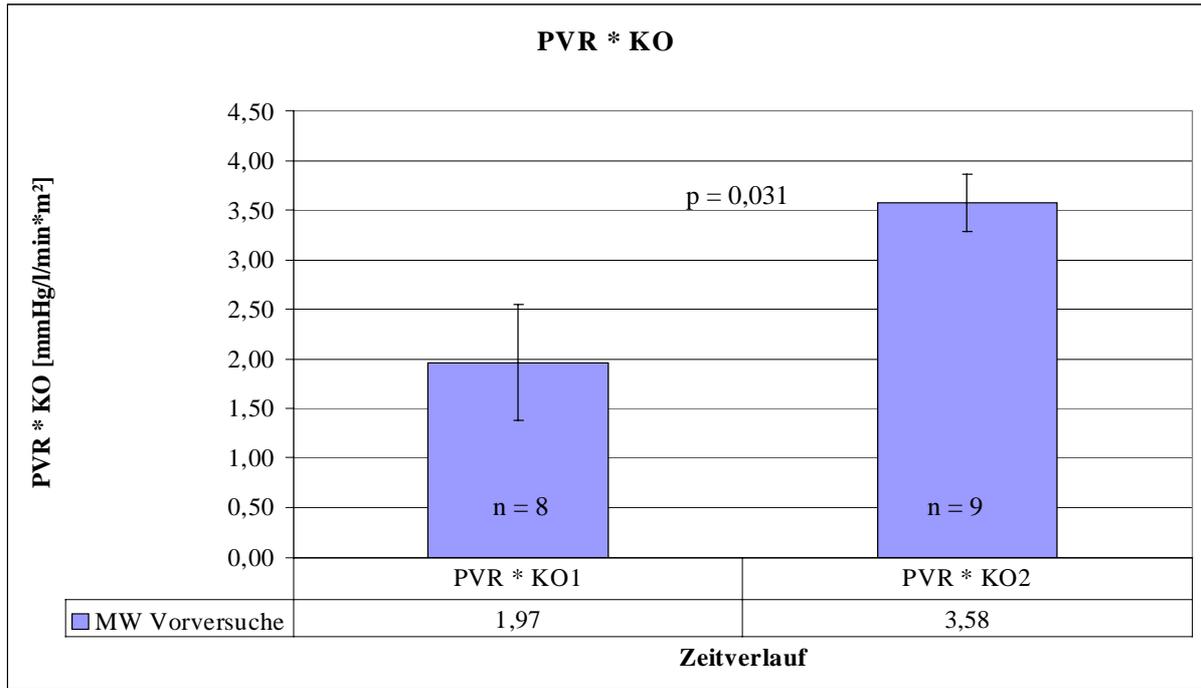


Abbildung 13: Pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand der Vorversuchsgruppe bezogen auf die Körperoberfläche mit \pm SE

*PVR*KO1: pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand bezogen auf die Körperoberfläche zum Zeitpunkt vor Shuntimplantation*

*PVR*KO2: pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand bezogen auf die Körperoberfläche zum Zeitpunkt nach Shuntimplantation*

n=Anzahl; p=Signifikanz; MW=Mittelwert; SE=Standardfehler

Tabelle 14: Pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand der Vorversuchsgruppe bezogen auf die Körperoberfläche; Absolutwerte

	PVR * KO1	PVR * KO2
MW Vorversuche [mmHg/l/min*m ²]	1,97	3,58
SE Vorversuche	0,29	0,59
Anzahl Vorversuche	8	9
p		0,031

*PVR*KO1: pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand bezogen auf die Körperoberfläche zum Zeitpunkt vor Shuntimplantation*

*PVR*KO2: pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand bezogen auf die Körperoberfläche zum Zeitpunkt nach Shuntimplantation*

*MW=Mittelwert; SE=Standardfehler; p=Signifikanz des PVR*KO2 gegenüber des PVR*KO1*

3.3.3 Ergebnisse der Hauptversuche

3.3.3.1 Überlebensrate

In der Shunt- sowie in der Kontrollgruppe entstehen keine intraoperativen Verluste. In der Shuntgruppe kommt es im Versuchsverlauf zu einer Ausfallsquote von 50%. Von insgesamt 12 operierten Shuntschweinen erreichen 6 die vorgegebenen 5 Wochen. 2 Schweine sterben wenige Stunden nach der Operation an einem akuten Lungenödem. 2 weitere Schweine sterben 9 bzw. 13 Tage postoperativ an akuter Atemnot. Beide zeigen hochgradigen Ascites, Herzbeutelerguss und ein Lungenödem auf. Eines davon zeigt zusätzlich Zeichen eines entzündlichen Geschehens, wie eine fibrinogene Peri- und Epikarditis. Ein weiteres Schwein bekommt nach 20 Tagen hochgradige Atemnot, nimmt innerhalb weniger Tage stark ab, so dass das Tier vorzeitig euthanasiert werden muss. Schließlich muss ein Schwein mit schlechtem Allgemeinbefinden und Wundinfektion 6 Tage vor dem vorgegeben Termin für die Finalmessung ebenfalls euthanasiert werden.

In die Anfangsmessung der Shuntoperation gehen alle 12 operierten Shuntschweine ein. In die Finalmessung werden nur die 6 regulär nach durchschnittlich 5 Wochen getöteten Schweine einbezogen.

Bei den Kontrolltieren muss eines von insgesamt 5 operierten Tieren aus der Finalmessung genommen werden, da bei ihm eine hochgradige Infektion des Herzens vermutet wird. Es kommt bei diesem Schwein zu einem Rückstau in den großen Kreislauf mit peripheren Ödemen sowie Ascites. Die Sektion des Tieres ergibt unter anderem eine putride Endokarditis.

3.3.3.2 Gewicht

In der Kontrollgruppe ist eine deutlich höhere Gewichtszunahme zu verzeichnen, als in der Shuntgruppe. Die Kontrollgruppe erhöht ihr Körpergewicht um rund 141%, die Shuntgruppe lediglich um 95% (Abbildung 14). Damit besteht zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied in der Gewichtszunahme ($p=0,01$).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

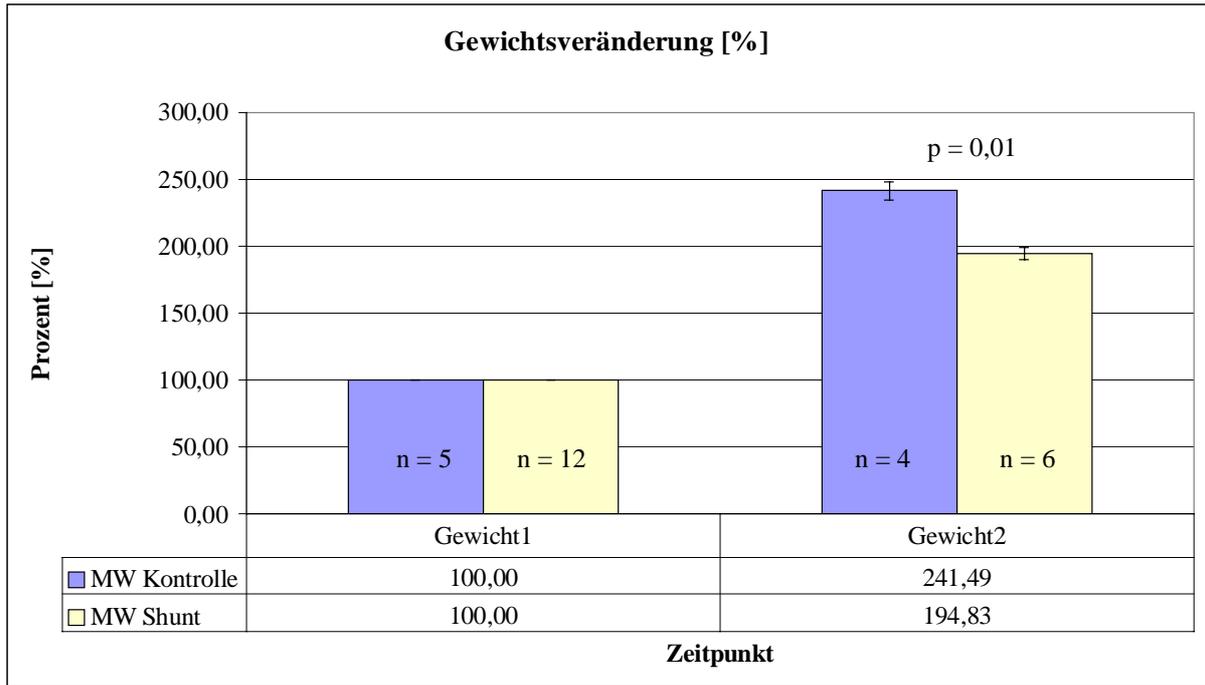


Abbildung 14: Gewichtsveränderung in Prozent mit \pm SE

Gewicht1: Gewicht zum Zeitpunkt der Operation

Gewicht2: Gewicht zum Zeitpunkt der Finalmessung

n=Anzahl; p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zur Finalmessung; MW=Mittelwert; SE=Standardfehler

Tabelle 15: Gewichtsveränderung; Relativwerte

	Gewicht1	Gewicht2
MW Kontrolle, %	100,00	241,49
SE Kontrolle, %	0	6,47
Anzahl Kontrolle	5	4
	Gewicht1	Gewicht2
MW Shunt, %	100,00	194,83
SE Shunt, %	0,00	4,29
Anzahl Shunt	12	6
p		0,01

Gewicht 1: Gewicht zum Zeitpunkt der Operation

Gewicht 2: Gewicht zum Zeitpunkt der Finalmessung

MW=Mittelwert; SE=Standardfehler;

p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zur Finalmessung

Tabelle 16: Gewichtsveränderung; Absolutwerte

	Gewicht1	Gewicht2
MW Kontrolle [kg]	7,06	17,23
SE Kontrolle [kg]	0,21	0,88
Anzahl Kontrolle	5	4
	Gewicht1	Gewicht2
MW Shunt [kg]	7,18	14,25
SE Shunt [kg]	0,11	0,50
Anzahl Shunt	12	6

Gewicht 1: Gewicht zum Zeitpunkt der Operation

Gewicht 2: Gewicht zum Zeitpunkt der Finalmessung

MW=Mittelwert; SE=Standardfehler;

kg=Kilogramm

3.3.3.3 Hämodynamik

Es werden jeweils die Werte zur Erstoperation mit den Werten zur Finalmessung nach 4 bis 5 Wochen verglichen. Um vergleichbare Größen zwischen der Shunt- und Kontrollgruppe zu haben, werden die Absolutwerte jeweils in Relativwerte umgerechnet (Tabelle 9 bis Tabelle 28) und die Basalwerte beider Gruppen auf 100% gesetzt. Nachfolgende Werte werden als Mittelwerte (\pm SE) dargestellt. Eine Auflistung der Einzeltielergebnisse ist aus Tabelle 31 bis Tabelle 35 im Anhang zu entnehmen.

Systemischer Blutdruck (AoP)

Hier wird zusätzlich zu dem Basalwert und Finalwert der systemische Druck während der Operation direkt nach Öffnen des aortopulmonalen Shuntes gemessen. Im Vergleich zum Basalwert kommt es nach Eröffnen des aortopulmonalen Shuntes zu einem signifikanten Abfall ($p=0,02$) des systemischen Blutdruckes. Der mittlere systemische Druck fällt hierbei auf 69,61 ($\pm 5,57$) % ab. Zur Finalmessung nach 5 Wochen steigt er dann nicht signifikant auf 80,69 ($\pm 7,25$) % an, liegt also immer noch unter dem Ausgangswert.

In der Kontrollgruppe fällt zur Finalmessung der mAoP geringgradig auf 93,22 ($\pm 11,54$) % ab. Der Unterschied zur Shuntgruppe ist jedoch nicht signifikant (siehe Abbildung 15).

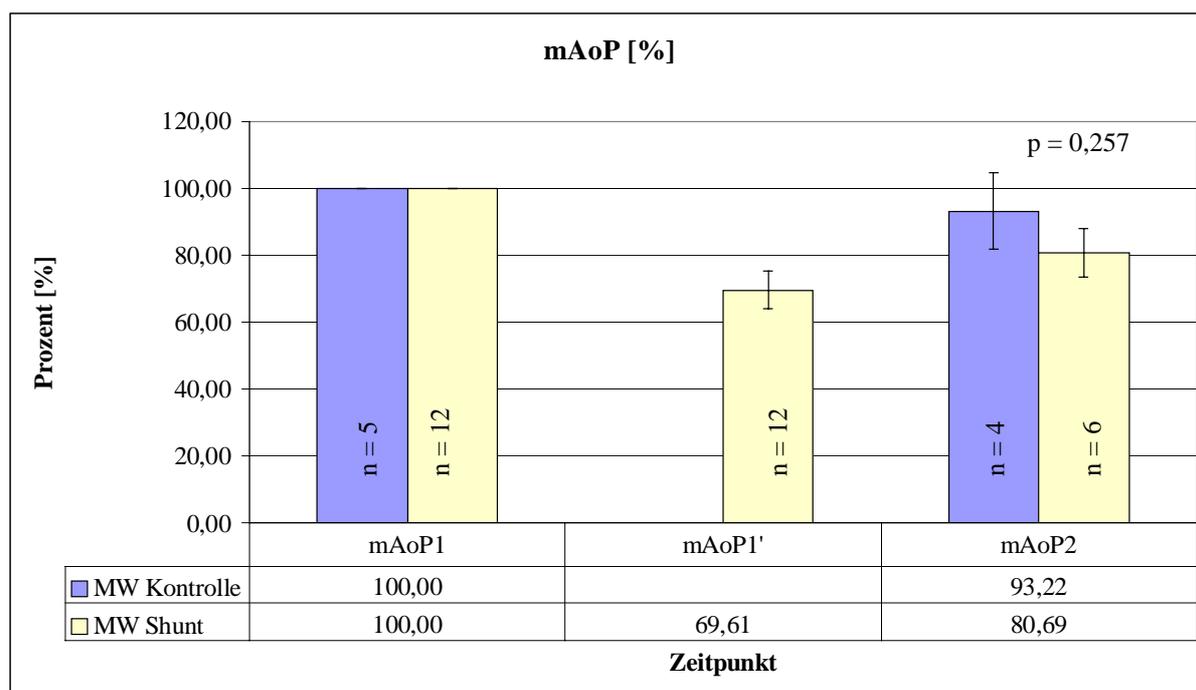


Abbildung 15: Mittlerer systemischer Blutdruck in Prozent mit \pm SE

mAoP1: mittlerer systemischer Druck zum Zeitpunkt der OP vor Shuntimplantation

mAoP1': mittlerer systemischer Druck zum Zeitpunkt der OP direkt nach Eröffnen des Shuntes

mAoP2: mittlerer systemischer Druck zum Zeitpunkt der Finalmessung;

n=Anzahl; p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zur Finalmessung; MW=Mittelwert; SE=Standardfehler

Tabelle 17: Mittlerer systemischer Druck; Relativwerte

	mAoP1	mAoP1'	mAoP2
MW Kontrolle, %	100,00		93,22
SE Kontrolle, %	0		11,54
Anzahl Kontrolle	5		4
	mAoP1	mAoP1'	mAoP2
MW Shunt, %	100,00	69,61	80,69
SE Shunt, %	0,00	5,57	7,25
Anzahl Shunt	12	12	6
p			0,257

mAoP1: mittlerer systemischer Druck zum Zeitpunkt der OP vor Shuntimplantation

mAoP1': mittlerer systemischer Druck zum Zeitpunkt der OP direkt nach Eröffnen des Shuntes

mAoP2: mittlerer systemischer Druck zum Zeitpunkt der Finalmessung

MW=Mittelwert; SE=Standardfehler; p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zur Finalmessung

Tabelle 18: Mittlerer systemischer Blutdruck; Absolutwerte

	mAoP1	mAoP1'	mAoP2
MW Kontrolle [mmHg]	76,20		67,25
SE Kontrolle	9,43		6,37
Anzahl Kontrolle	5		4
	mAoP1	mAoP1'	mAoP2
MW Shunt [mmHg]	79,00	54,67	67,17
SE Shunt	2,11	4,28	6,46
Anzahl Shunt	12	12	6
p Shunt		0,02	0,094

mAoP1: mittlerer systemischer Druck zum Zeitpunkt der OP vor Shuntimplantation

mAoP1': mittlerer systemischer Druck zum Zeitpunkt der OP direkt nach Eröffnen des Shuntes

mAoP2: mittlerer systemischer Druck zum Zeitpunkt der Finalmessung

MW=Mittelwert; SE=Standardfehler; p=Signifikanz innerhalb der Gruppe zum Basalwert mAoP1

Pulmonarterieller Druck (PAP)

In der Shuntgruppe kommt es in der Finalmessung zu einer deutlichen Erhöhung des pulmonarteriellen Druckes (systolischer, diastolischer und mittlerer) verglichen mit den Ausgangswerten. Verglichen mit der Kontrollgruppe besteht in der Finalmessung ein deutlicher Unterschied im systolischen sowie mittleren pulmonarteriellen Druck (siehe Abbildung 16 bis Abbildung 18).

In der Kontrollgruppe sind die Finalwerte zu den Ausgangswerten nahezu gleichbleibend.

Da der PAP wichtig für die Definition der PHT ist, werden hier nicht nur der mPAP, sondern auch der sPAP und dPAP graphisch sowie tabellarisch dargestellt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

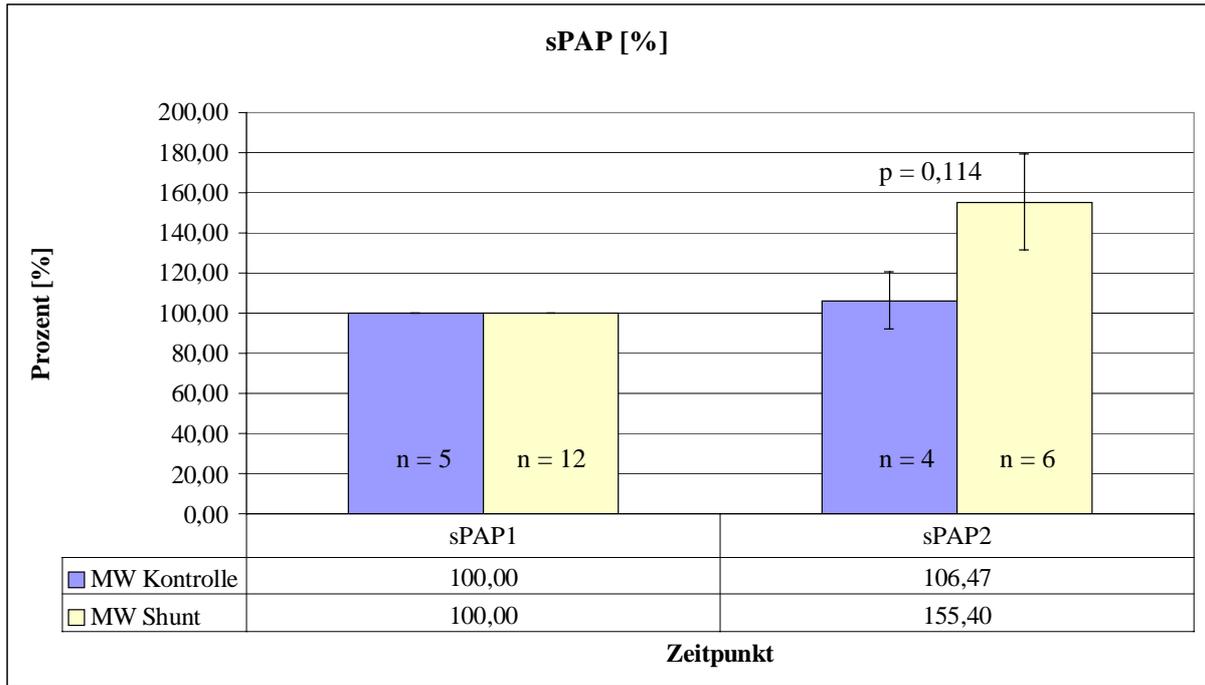


Abbildung 16: Systolischer pulmonalerterieller Druck in Prozent mit \pm SE

sPAP1: systolischer pulmonalerterieller Druck zum Zeitpunkt der Operation vor Shuntimplantation

sPAP2: systolischer pulmonalerterieller Druck zum Zeitpunkt der Finalmessung

n=Anzahl; p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zur Finalmessung; MW=Mittelwert; SE=Standardfehler

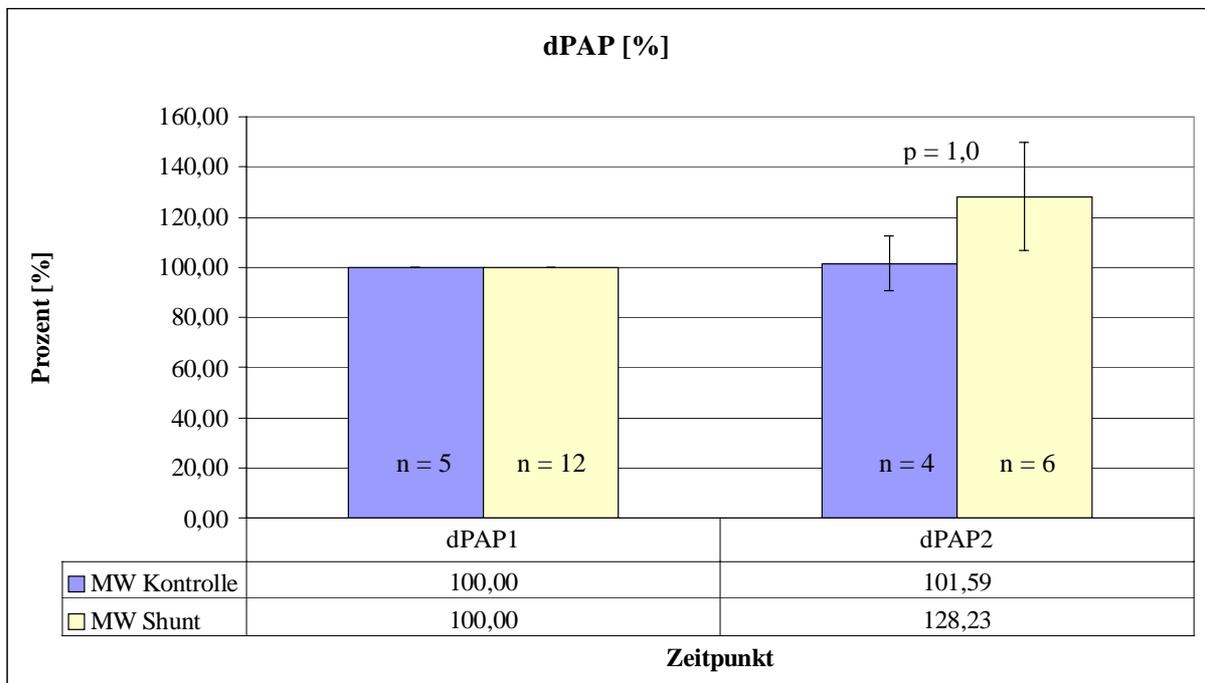


Abbildung 17: Diastolischer pulmonalerterieller Druck in Prozent mit \pm SE

dPAP1: diastolischer pulmonalerterieller Druck zum Zeitpunkt der Operation vor Shuntimplantation

dPAP2: diastolischer pulmonalerterieller Druck zum Zeitpunkt der Finalmessung

n=Anzahl; p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zur Finalmessung; MW=Mittelwert; SE=Standardfehler

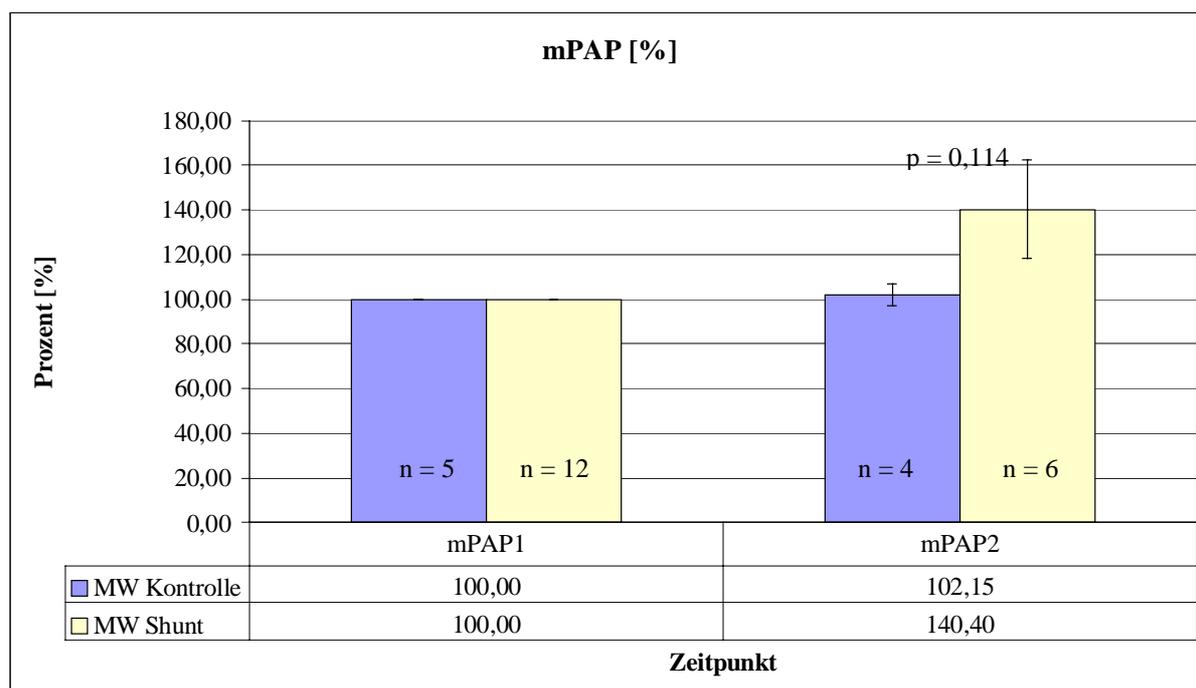


Abbildung 18: Mittlerer pulmonalarterieller Druck in Prozent mit \pm SE

mPAP1: mittlerer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt der Operation vor Shuntimplantation

mPAP2: mittlerer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt der Finalmessung

n=Anzahl; p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zur Finalmessung; MW=Mittelwert; SE=Standardfehler

Tabelle 19: Systolischer, diastolischer, mittlerer pulmonalarterieller Druck; Relativwerte

	sPAP1	dPAP1	mPAP1	sPAP2	dPAP2	mPAP2
MW Kontrolle, %	100,00	100,00	100,00	106,47	101,59	102,15
SE Kontrolle, %	0	0	0	10,48	10,99	4,85
Anzahl Kontrolle	5	5	5	4	4	4
	sPAP1	dPAP1	mPAP1	sPAP2	dPAP2	mPAP2
MW Shunt, %	100,00	100,00	100,00	155,40	128,23	140,40
SE Shunt, %	0,00	0,00	0,00	23,78	21,70	22,07
Anzahl Shunt	12	12	12	6	6	6
p				0,114	1,0	0,114

sPAP1: systolischer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt der Operation vor Shuntimplantation

sPAP2: systolischer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt der Finalmessung

dPAP1: diastolischer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt der Operation vor Shuntimplantation

dPAP2: diastolischer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt der Finalmessung

mPAP1: mittlerer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt der Operation vor Shuntimplantation

mPAP2: mittlerer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt der Finalmessung

MW=Mittelwert; SE=Standardfehler; p= Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zur Finalmessung

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Betrachtet man die Absolutwerte des pulmonalarteriellen Druckes sieht man im Mittel in der Shuntgruppe eine Erhöhung des sPAP von 21,08 ($\pm 0,69$) mmHg auf 31,83 ($\pm 3,92$) mmHg, des dPAP von 13,08 ($\pm 0,66$) mmHg auf 16,17 ($\pm 1,99$) mmHg sowie des mPAP von 16,75 ($\pm 0,64$) mmHg auf 22,83 ($\pm 2,68$) mmHg. In der Kontrollgruppe hingegen sind fast keine Veränderungen der Absolutwerte festzustellen. sPAP erhöht sich geringgradig von 19,80 ($\pm 0,80$) mmHg auf 21,00 ($\pm 2,27$) mmHg. Nahezu gleichbleibend ist dPAP (von 11,80 ($\pm 1,32$) mmHg auf 11,50 ($\pm 1,19$) mmHg) sowie mPAP (von 15,60 ($\pm 1,03$) mmHg auf 15,50 ($\pm 1,19$) mmHg). Diese Werte sind aus Tabelle 20 zu entnehmen.

Tabelle 20: Systolischer, diastolischer, mittlerer pulmonalarterieller Druck; Absolutwerte

	sPAP1	dPAP1	mPAP1	sPAP2	dPAP2	mPAP2
MW Kontrolle [mmHg]	19,80	11,80	15,60	21,00	11,50	15,50
SE Kontrolle	0,80	1,32	1,03	2,27	1,19	1,19
Anzahl Kontrolle	5	5	5	4	4	4
	sPAP1	dPAP1	mPAP1	sPAP2	dPAP2	mPAP2
MW Shunt [mmHg]	21,08	13,08	16,75	31,83	16,17	22,83
SE Shunt	0,69	0,66	0,64	3,92	1,99	2,68
Anzahl Shunt	12	12	12	6	6	6
p Shunt				0,063	0,375	0,188

sPAP1: systolischer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt der Operation vor Shuntimplantation

sPAP2: systolischer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt der Finalmessung

dPAP1: diastolischer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt der Operation vor Shuntimplantation

dPAP2: diastolischer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt der Finalmessung

mPAP1: mittlerer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt der Operation vor Shuntimplantation

mPAP2: mittlerer pulmonalarterieller Druck zum Zeitpunkt der Finalmessung

MW=Mittelwert; SE=Standardfehler; p=Signifikanz innerhalb der Gruppe vom Finalwert gegenüber dem Basalwert

Linksatrialer Druck (LAP)

In beiden Gruppen steigt der mLAP zwischen 26 und 36% an. Somit ist der Unterschied in der Finalmessung von der Shunt- zur Kontrollgruppe nicht signifikant (Abbildung 19).

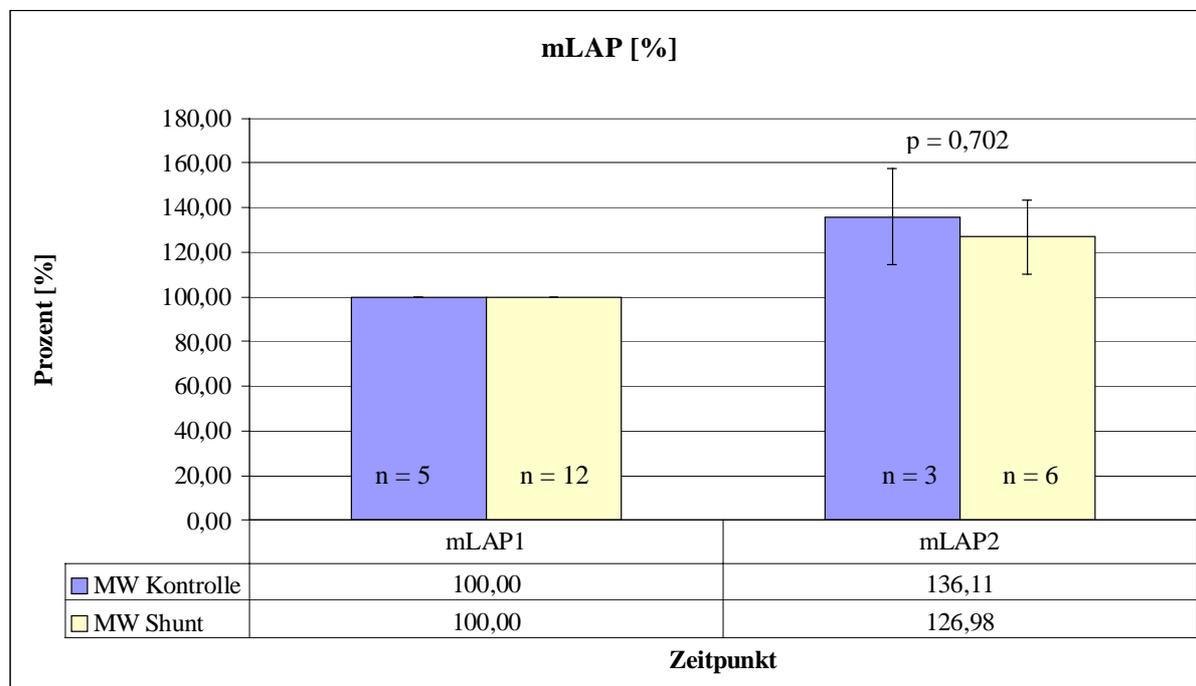


Abbildung 19: Mittlerer linksatrialer Druck in Prozent mit ±SE

mLAP1: mittlerer linksatrialer Druck zum Zeitpunkt der Operation vor Shuntimplantation

mLAP2: mittlerer linksatrialer Druck um Zeitpunkt der Finalmessung

n=Anzahl; p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zur Finalmessung; MW=Mittelwert; SE=Standardfehler

Tabelle 21: Mittlerer linksatrialer Druck; Relativwerte

	mLAP1	mLAP2
MW Kontrolle, %	100,00	136,11
SE Kontrolle, %	0	21,70
Anzahl Kontrolle	5	3
	mLAP1	mLAP2
MW Shunt, %	100,00	126,98
SE Shunt, %	0,00	16,69
Anzahl Shunt	12	6
p		0,702

mLAP1: mittlerer linksatrialer Druck zum

Zeitpunkt der Operation vor Shuntimplantation

mLAP2: mittlerer linksatrialer Druck zum

Zeitpunkt der Finalmessung

MW=Mittelwert; SE=Standardfehler;

p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zur Finalmessung

Tabelle 22: Mittlerer linksatrialer Druck; Absolutwerte

	mLAP1	mLAP2
MW Kontrolle [mmHg]	6,40	7,67
SE Kontrolle	0,75	0,33
Anzahl Kontrolle	5	3
	mLAP1	mLAP2
MW Shunt [mmHg]	7,83	10,50
SE Shunt	0,44	1,63
Anzahl Shunt	12	6
p Shunt		0,312

mLAP1: mittlerer linksatrialer Druck zum

Zeitpunkt der Operation vor Shuntimplantation

mLAP2: mittlerer linksatrialer Druck zum

Zeitpunkt der Finalmessung

MW=Mittelwert; SE=Standardfehler;

p=Signifikanz innerhalb der Gruppe vom Finalwert gegenüber dem Basalwert

Fluss in der A. Pulmonalis (QPA)

Abbildung 20 zeigt die prozentuale Veränderung des Flusses in der A. pulmonalis.

Der Fluss steigt sowohl bei der Kontrollgruppe (auf 157,92 ($\pm 16,36$) %) wie auch bei der Shuntgruppe (auf 182,56 ($\pm 23,96$) %) im Vergleich zum Ausgangswert an. Vergleicht man die beiden Gruppen untereinander, sind die Mittelwerte der Finalmessung nicht signifikant unterschiedlich.

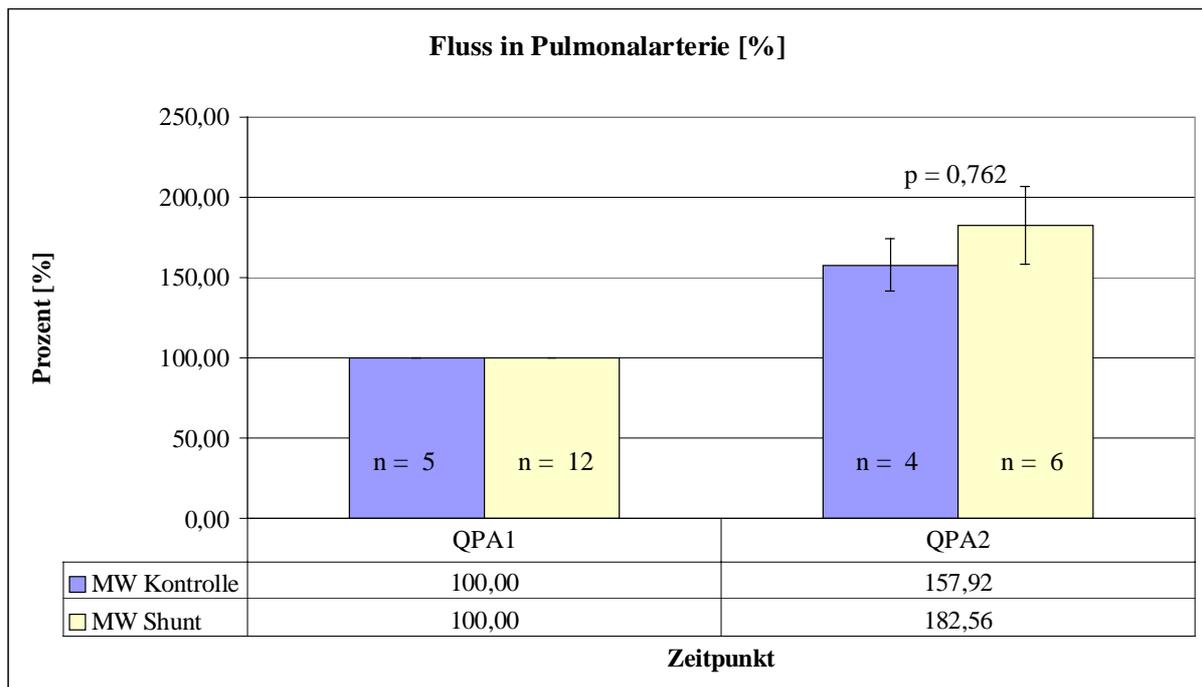


Abbildung 20: Fluss in der A. pulmonalis in Prozent mit \pm SE

QPA1: Fluss in der A. pulmonalis zum Zeitpunkt der Operation vor Shuntimplantation

QPA2: Fluss in der A. pulmonalis zum Zeitpunkt der Finalmessung

MW=Mittelwert; SE=Standardfehler

**Tabelle 23: Fluss in der A. pulmonalis;
Relativwerte**

	Q _{PA1}	Q _{PA2}
MW Kontrolle, %	100,00	157,92
SE Kontrolle, %	0	16,36
Anzahl Kontrolle	5	4
	Q _{PA1}	Q _{PA2}
MW Shunt, %	100,00	182,56
SE Shunt, %	0,00	23,96
Anzahl Shunt	12	6
p		0,762

QPA1: Fluss in der A. pulmonalis zum Zeitpunkt der Operation vor Shuntimplantation

QPA2: Fluss in der A. pulmonalis zum Zeitpunkt der Finalmessung

MW=Mittelwert; SE=Standardfehler;

p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zur Finalmessung

**Tabelle 24: Fluss in der A. pulmonalis;
Absolutwerte**

	Q _{PA1}	Q _{PA2}
MW Kontrolle [mmHg]	1,31	1,88
SE Kontrolle	0,16	0,25
Anzahl Kontrolle	5	4
	Q _{PA1}	Q _{PA2}
MW Shunt [mmHg]	1,39	2,30
SE Shunt	0,07	0,18
Anzahl Shunt	12	6
p		0,031

QPA1: Fluss in der A. pulmonalis zum Zeitpunkt der Operation vor Shuntimplantation

QPA2: Fluss in der A. pulmonalis zum Zeitpunkt der Finalmessung

MW=Mittelwert; SE=Standardfehler;

p=Signifikanz innerhalb der Gruppe vom Finalwert gegenüber dem Basalwert

Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR)

Der PVR fällt in der Kontrollgruppe auf 69,13 ($\pm 16,25$) %. In der Shuntgruppe steigt er geringgradig an auf 105,44 ($\pm 27,34$) %. Dieser Wert ist nicht signifikant unterschiedlich zu dem der Kontrollgruppe (Abbildung 21).

Der PVR bezogen auf die Körperoberfläche nimmt bei beiden Gruppen zur Finalmessung hin zu. In der Kontrollgruppe steigt er auf 123,08 ($\pm 29,96$) %, in der Shuntgruppe auf 167,28 ($\pm 45,54$) %. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (Abbildung 22).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

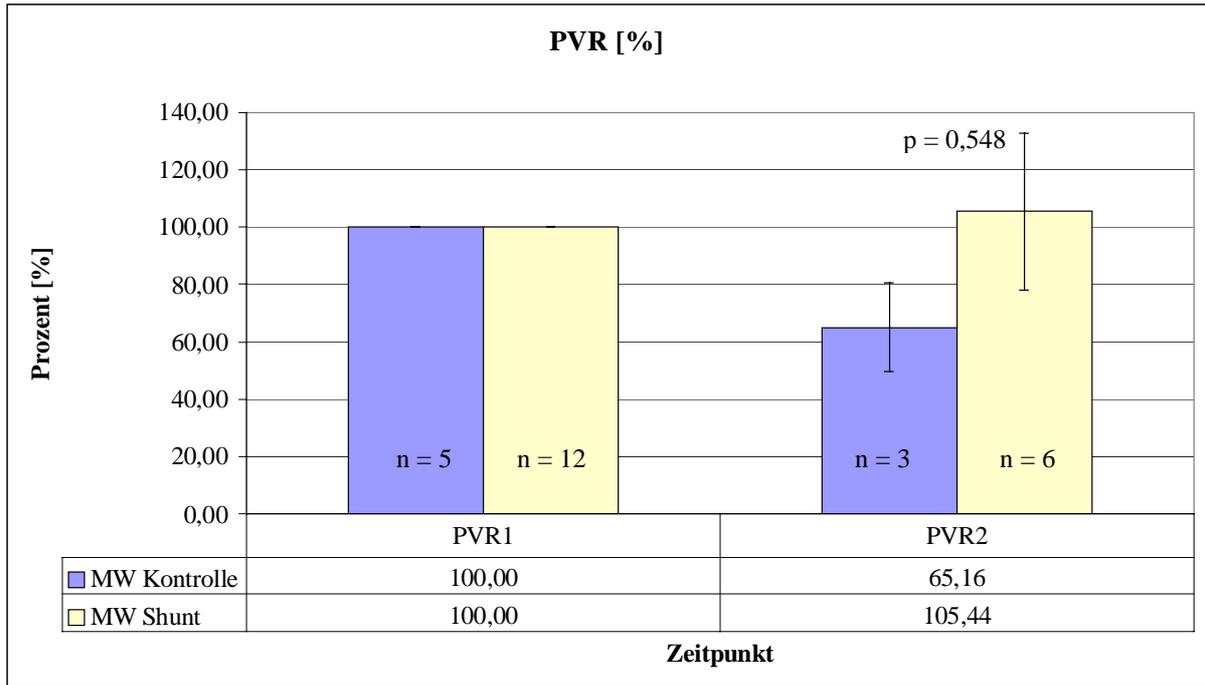


Abbildung 21: Pulmonalvaskulärer Widerstand in Prozent mit \pm SE

PVR1: pulmonalvaskulärer Widerstand zum Zeitpunkt der Operation vor Shuntimplantation

PVR2: pulmonalvaskulärer Widerstand zum Zeitpunkt der Finalmessung

n=Anzahl; p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zur Finalmessung; MW=Mittelwert; SE=Standardfehler

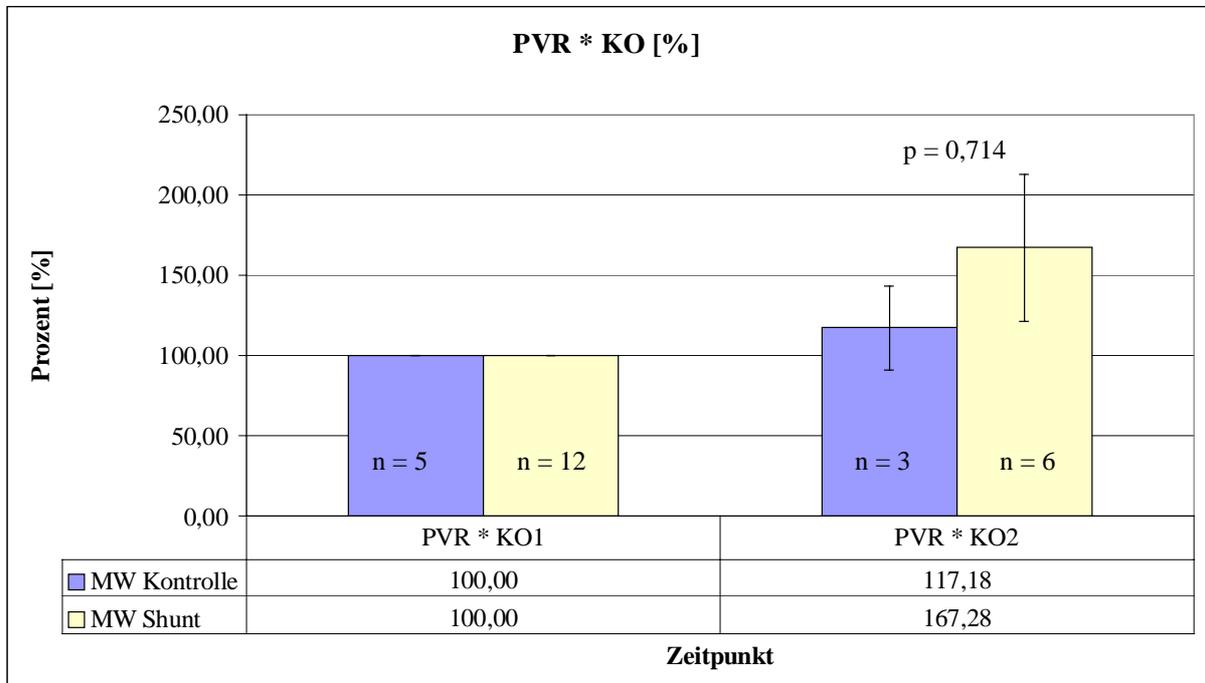


Abbildung 22: Pulmonalvaskulärer Widerstand bezogen auf die Körperoberfläche mit \pm SE

*PVR*KO1: pulmonalvaskulärer Widerstand bezogen auf die Körperoberfläche zum Zeitpunkt der Operation*

*PVR*KO2: pulmonalvaskulärer Widerstand bezogen auf die Körperoberfläche zum Zeitpunkt der Finalmessung*

n=Anzahl; p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zur Finalmessung; MW=Mittelwert; SE=Standardfehler

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tabelle 25: PVR und PVR bezogen auf die Körperoberfläche; Relativwerte

	PVR1	PVR * KO1	PVR2	PVR * KO2
MW Kontrolle, %	100,00	100,00	65,16	117,18
SE Kontrolle	0	0	15,72	29,60
Anzahl Kontrolle	5	5	3	3
	PVR1	PVR * KO1	PVR2	PVR * KO2
MW Shunt %	100,00	100,00	105,44	167,28
SE Shunt	0,00	0,00	27,34	45,54
Anzahl Shunt	12	12	6	6
p			0,548	0,714

PVR1: pulmonalvaskulärer Widerstand zum Zeitpunkt der Operation

PVR2: pulmonalvaskulärer Widerstand zum Zeitpunkt der Finalmessung

*PVR*KO1:* pulmonalvaskulärer Widerstand bezogen auf die Körperoberfläche zum Zeitpunkt der Operation

*PVR*KO2:* pulmonalvaskulärer Widerstand bezogen auf die Körperoberfläche zum Zeitpunkt der Operation

MW=Mittelwert; SE=Standardfehler; p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zur Finalmessung

Tabelle 26: PVR und PVR bezogen auf die Körperoberfläche; Absolutwerte

	PVR1 [mmHg/l/min]	PVR x KO1 [mmHg/l/min*m ²]	PVR2 [mmHg/l/min]	PVR x KO2 [mmHg/l/min*m ²]
MW Kontrolle	7,70	2,66	4,28	2,76
SE Kontrolle	1,47	0,46	0,95	0,57
Anzahl Kontrolle	5	5	3	3
	PVR1 [mmHg/l/min]	PVR x KO1 [mmHg/l/min*m ²]	PVR2 [mmHg/l/min]	PVR x KO2 [mmHg/l/min*m ²]
MW Shunt	6,69	2,36	5,63	3,15
SE Shunt	0,75	0,26	0,66	0,40
Anzahl Shunt	12	12	6	6
p			0,688	0,563

PVR1: pulmonalvaskulärer Widerstand zum Zeitpunkt der Operation

PVR2: pulmonalvaskulärer Widerstand zum Zeitpunkt der Finalmessung

*PVR*KO1:* pulmonalvaskulärer Widerstand bezogen auf die Körperoberfläche zum Zeitpunkt der Operation

*PVR*KO2:* pulmonalvaskulärer Widerstand bezogen auf die Körperoberfläche zum Zeitpunkt der Operation

MW=Mittelwert; SE=Standardfehler; p=Signifikanz innerhalb der Gruppe vom Finalwert gegenüber dem Basalwert

Rechtsventrikulärer Druck

In der Finalmessung ist der mittlere rechtsventrikuläre Druck der Shuntgruppe zu dem der Kontrollgruppe signifikant erhöht (Abbildung 23).

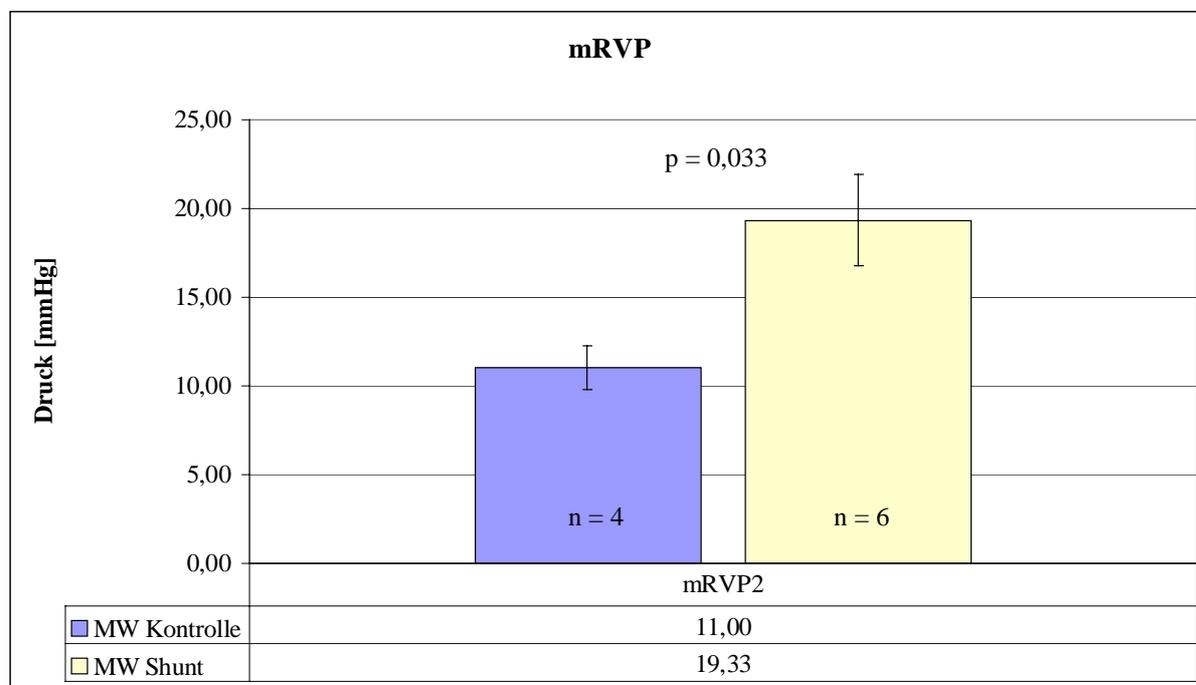


Abbildung 23: Mittlerer rechtsventrikulärer Druck mit \pm SE

*mRVP2: mittlerer rechtsventrikulärer Druck zum Zeitpunkt der Finalmessung
n=Anzahl; p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zur Finalmessung; MW=Mittelwert;
SE=Standardfehler*

Tabelle 27: mRVP zur Finalmessung; Absolutwerte

	Kontrolle mRVP	Shunt mRVP
MW [mmHg]	11,00	19,33
SE	1,22	2,59
Anzahl	4	6
p		0,033

mRVP=mittlerer rechtsventrikulärer Druck; MW=Mittelwert; SE=Standardfehler; p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zur Finalmessung

Linksventrikulärer Druck (LVP)

In der Shuntgruppe ist der LVP gegenüber der Kontrollgruppe geringgradig erhöht (Abbildung 24).

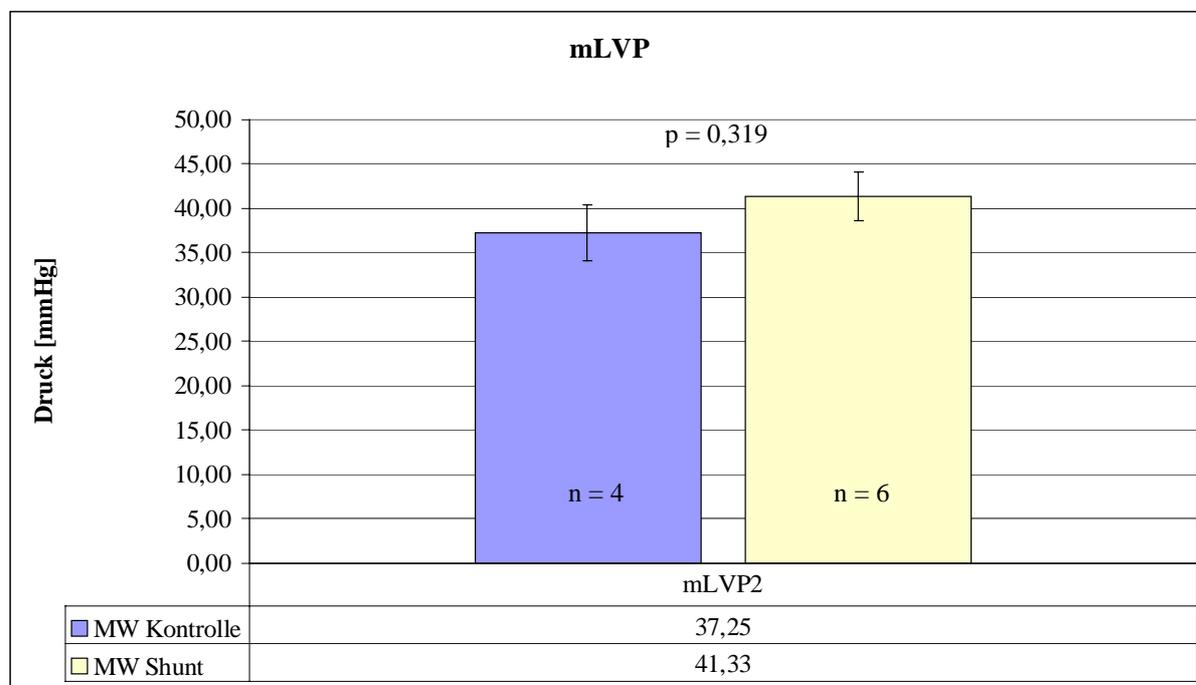


Abbildung 24: Mittlerer linksventrikulärer Druck mit \pm SE

*mLVP2: mittlerer linksventrikulärer Druck zum Zeitpunkt der Finalmessung
 n=Anzahl; p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zur Finalmessung; MW=Mittelwert;
 SE=Standardfehler*

Tabelle 28: mLVP zur Finalmessung; Absolutwerte

	Kontrolle mLVP	Shunt mLVP
MW [mmHg]	37,25	41,33
SE	3,15	2,69
Anzahl	4	6
p		0,319

mLVP= mittlerer linksventrikulärer Druck; MW=Mittelwert; SE=Standardfehler; p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zur Finalmessung

3.3.3.4 Durchgängigkeit des Shuntes bei Finalmessung

Lediglich bei einem Schwein ist der Shunt zum Zeitpunkt der Finalmessung nach rund 5 Wochen noch durchgängig. Bei 2 Schweinen besteht ein Thrombus, der jedoch noch eine geringgradige Kanalisierung aufweist. Bei 3 weiteren Schweinen ist im gesamten Shuntlumen ein organisierter Thrombus (Abbildung 26), wobei 2 Schweine eine Endothelialisierung der Shuntöffnung aufweisen (Abbildung 25).

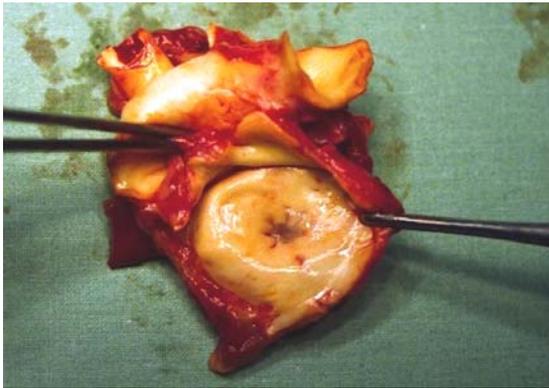


Abbildung 25: Endothelialisierung über Shuntöffnung auf Seite der A. pulmonalis

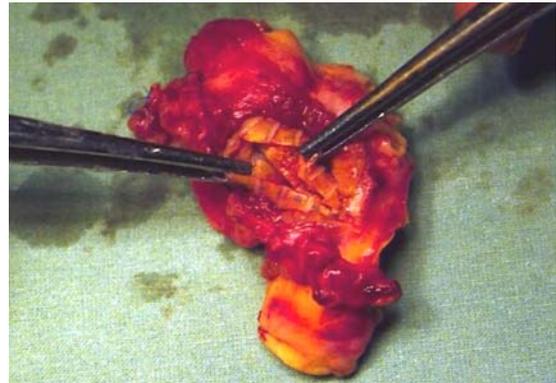


Abbildung 26: Organisierter Thrombus im Shuntlumen

3.3.3.5 Endothelinbestimmung

In der Shuntgruppe wird der Blutplasmagehalt des ET-1 vor Shuntimplantation, direkt nach Shuntimplantation, am Ende der Operation sowie 5 Wochen nach der Operation zur Finalmessung bestimmt.

In der Kontrollgruppe erfolgt die ET-1-Bestimmung zu OP-Beginn, am OP-Ende sowie nach 5 Wochen zur Finalmessung.

Wie bereits bei der Hämodynamik werden die Absolutwerte jeweils in Relativwerte umgerechnet und die Basalwerte – in der Shuntgruppe vor Shuntimplantation, in der Kontrollgruppe zu Beginn der Operation – auf 100% gesetzt. Folgende Werte werden als MW (\pm SE) dargestellt. Diese sind jeweils aus Tabelle 29 und Tabelle 30 zu entnehmen. Eine Auflistung der Einzeltiererergebnisse ist aus Tabelle 36 und Tabelle 37 im Anhang zu entnehmen.

In der Shuntgruppe kommt es direkt nach Shuntimplantation zu einem signifikanten Anstieg des ET-1 ($p=0,01$), welches sich bis zum OP-Ende weiterhin erhöht. Dieser Wert ist hochsignifikant erhöht zu dem der Kontrollgruppe ($p=0,009$). Zur Finalmessung nach 5 Wochen ist die ET-1-Konzentration nur leicht erniedrigt gegenüber dem Wert direkt nach Shuntimplantation und liegt somit noch deutlich über dem Basalwert ($p=0,063$). Dieser Wert ist im Mittel um 87,71 ($\pm 42,05$) % angestiegen, wohingegen die ET-1 Konzentration der Kontrollgruppe lediglich um 30,62 ($\pm 22,42$) % erhöht zum Basalwert ist (siehe Abbildung 27 und Abbildung 28).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

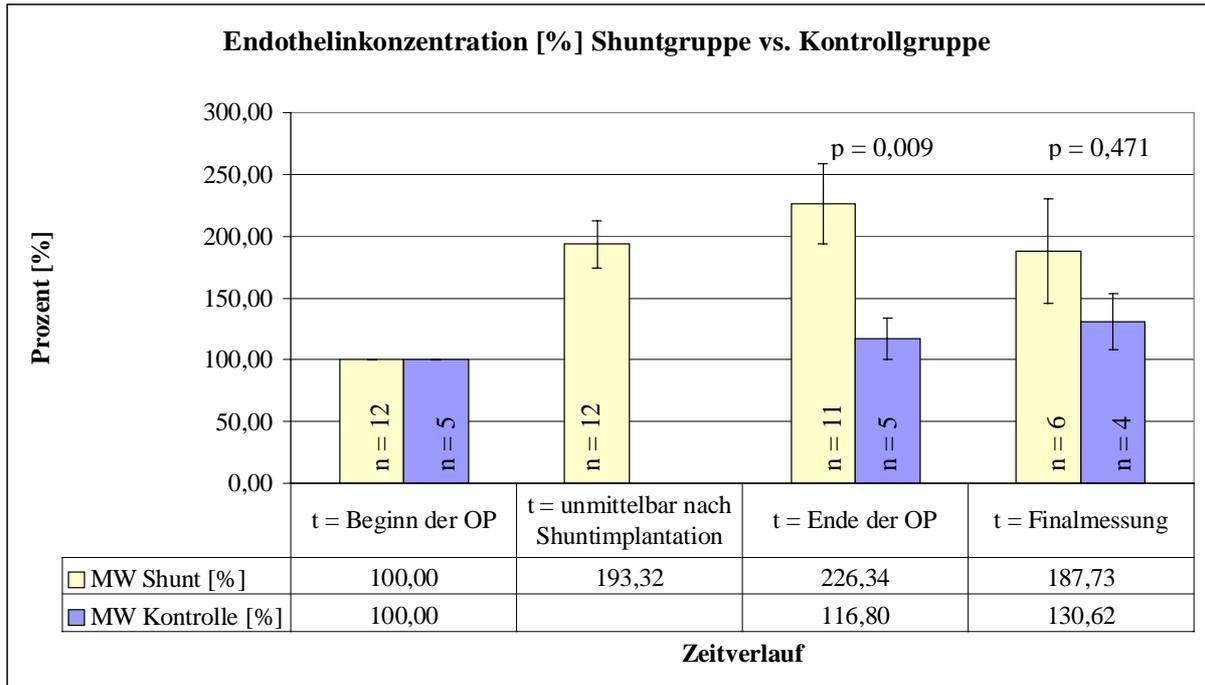


Abbildung 27: Vergleich der Endothelinkonzentration der Shunt- und Kontrollgruppe mit \pm SE; Relativwerte

SE=Standardfehler; MW=Mittelwert; t=Zeitpunkt; n=Anzahl; p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe zum OP-Ende bzw. zur Finalmessung

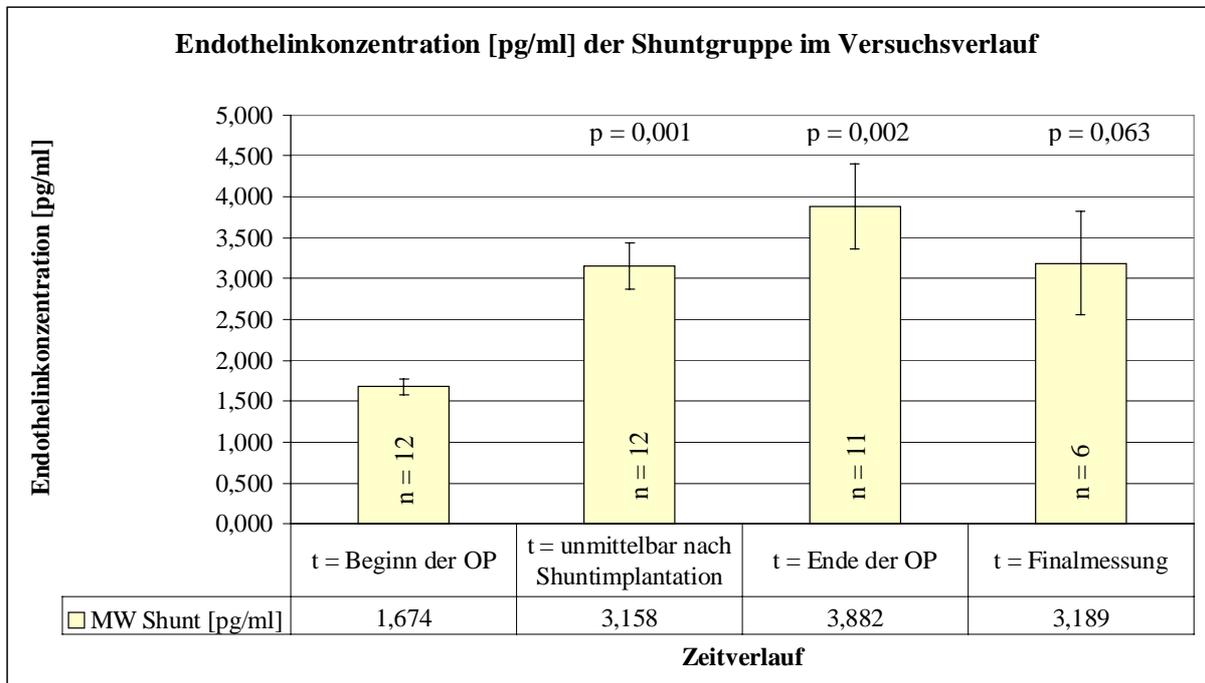


Abbildung 28: Endothelinkonzentration der Shuntgruppe im Versuchsverlauf mit \pm SE; Absolutwerte

SE=Standardfehler; MW=Mittelwert; t=Zeitpunkt; n=Anzahl; p=Signifikanz innerhalb der Shuntgruppe zum Basalwert

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tabelle 29: Endothelinkonzentration der Shunt- und Kontrollgruppe im Versuchsverlauf; Relativwerte

	t = Beginn der OP	t = unmittelbar nach Shuntimplantation	t = Ende der OP	t = Finalmessung
MW Kontrolle [%]	100,00		116,80	130,62
SE Kontrolle	0,00		16,73	22,42
Anzahl Kontrolle	5		5	4
MW Shunt [%]	100,00	193,32	226,34	187,73
SE Shunt	0,00	18,65	32,38	42,05
Anzahl Shunt	12	12	11	6
p			0,009	0,471

t=Zeitpunkt; MW=Mittelwert; SE=Standardfehler; p=Signifikanz der Shunt- gegenüber der Kontrollgruppe

Tabelle 30: Endothelinkonzentration der Shunt- und Kontrollgruppe im Versuchsverlauf; Absolutwerte

	t = Beginn der OP	t = unmittelbar nach Shuntimplantation	t = Ende der OP	t = Finalmessung
MW Kontrolle [pg/ml]	1,914		2,170	2,279
SE Kontrolle	0,19		0,29	0,11
Anzahl Kontrolle	5		5	4
MW Shunt [pg/ml]	1,674	3,158	3,882	3,189
SE Shunt	0,10	0,29	0,52	0,63
Anzahl Shunt	12	12	11	6
p Shunt		0,001	0,002	0,063

t=Zeitpunkt; MW=Mittelwert; SE=Standardfehler; p=Signifikanz in der Shuntgruppe im Versuchsverlauf gegenüber dem Basalwert zu OP-Beginn

3.3.3.6 Histologie

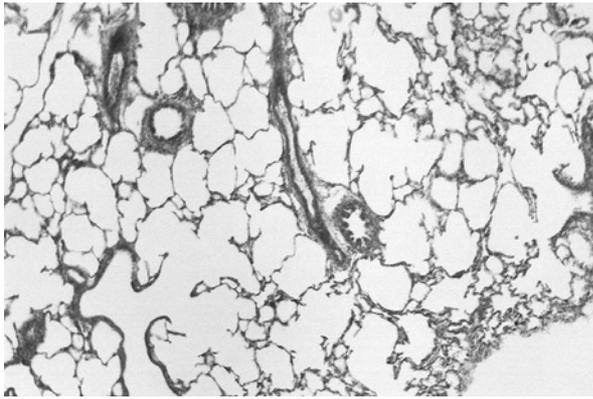
Da die Histologie nicht zum Hauptuntersuchungsmerkmal dieser Arbeit gehört, werden lediglich die histologischen Schnitte eines Kontrollschweines, eines Shuntschweines mit durchgängigem Shunt zur Finalmessung sowie eines Shuntschweines mit Verschluss des Shuntes und Endothelialisierung der Shuntöffnung dargestellt.

Dies soll dem Leser zeigen, dass es trotz eines vorzeitigen Shuntverschlusses zu Veränderungen, wenn auch nur geringgradig, im Lungenparenchym kommt.

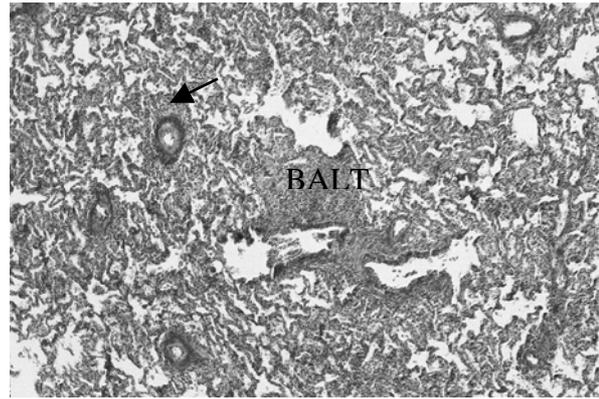
Bei dem Shuntschwein, dessen Shunt nach 5 Wochen noch durchgängig ist, kommt es zu deutlichen Verdichtungen im Lungenparenchym mit Entzündungszellen sowie Bindegewebeinlagerungen. Um die Gefäße sind herdförmige Ansammlungen von Lymphozyten und Plasmazellen zu erkennen. Ein weiterer Befund sind perivaskuläre Ödeme. Vereinzelt findet man organisierte Thromben in den Gefäßen (siehe Abbildung 29 A bis D).

Ebenfalls Verdichtungen des Lungenparenchyms treten bei Shuntschwein S4 auf, welches eine komplette Endothelialisierung der Shuntöffnungen aufweist. Diese Verdichtungen sind jedoch weniger ausgeprägt als bei dem Schwein mit offenem Shunt (Abbildung 30).

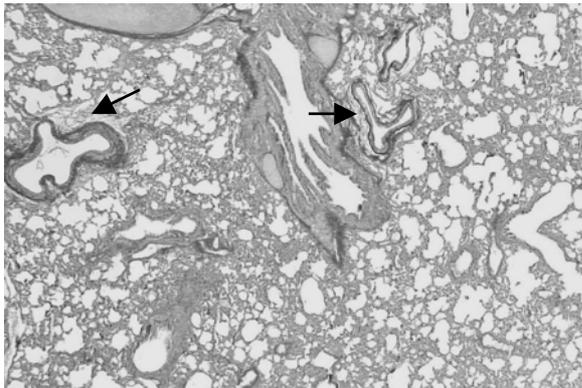
Vergleichend dazu sind in Abbildung 31 die Biopsien eines Kontrollschweins zum Zeitpunkt der Operation sowie zum Zeitpunkt der Finalmessung nach 5 Wochen dargestellt. Als pathologisch ist hier ein Bereich mit Atelektasen zu verzeichnen.



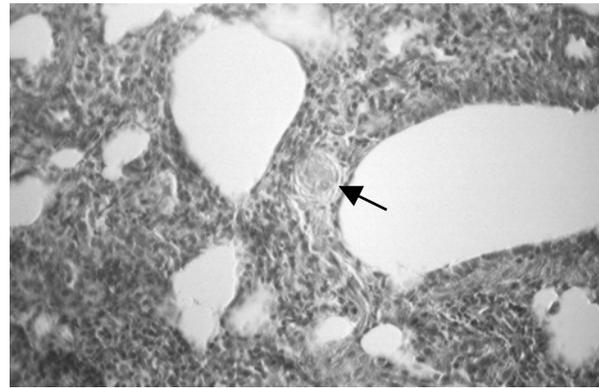
A



B



C



D

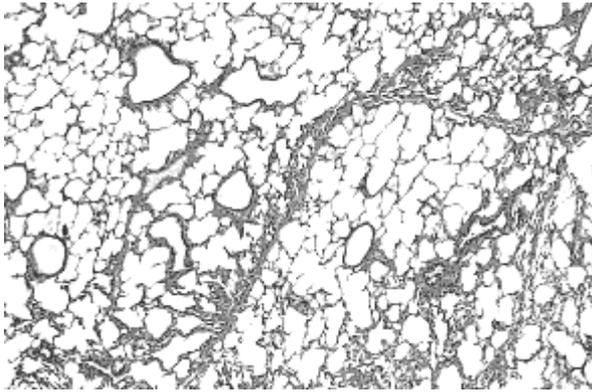
Abbildung 29: Lungenbiopsie von Shuntschwein S1; Shunt nach 5 Wochen zur Finalmessung noch durchgängig

A. Biopsie vor Shuntimplantation; Färbung: EvG; 20-fache Vergrößerung;

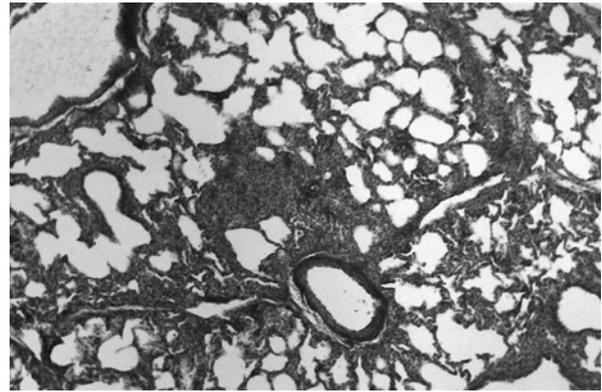
B. Biopsie 5 Wochen nach Shuntimplantation mit verdichtetem Lungenparenchym und perivaskulärer Infiltration von Lymphozyten und Plasmazellen (Pfeil); Färbung: EvG; 20-fache Vergrößerung;

C. Biopsie 5 Wochen nach Shuntimplantation mit perivaskulären Ödemen (Pfeile); Färbung: EvG; 20-fache Vergrößerung;

D. Biopsie 5 Wochen nach Shuntimplantation; Färbung: EvG; 80-fache Vergrößerung; verdichtetes Lungenparenchym mit durchsetztem Bindegewebe sowie organisiertem Thrombus (Pfeil)



A

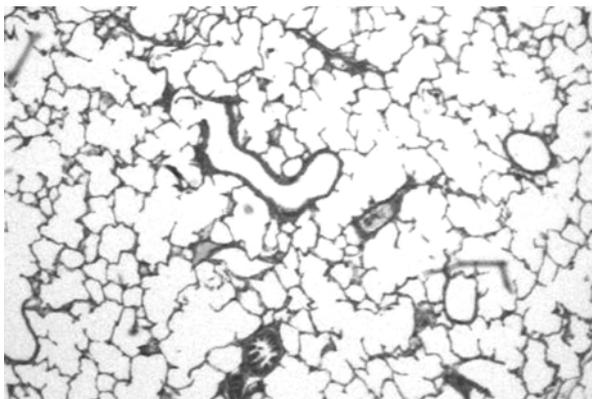


B

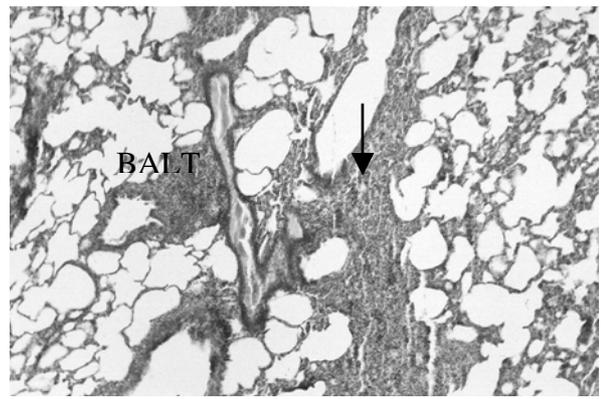
Abbildung 30: Lungenbiopsie von Shuntschwein S4, Shuntöffnung nach 5 Wochen mit Endothel überzogen

A. Biopsie vor Shuntimplantation; Färbung: EvG; 20-fache Vergrößerung;

B. Biopsie 5 Wochen nach Shuntimplantation, verdichtetes Lungengewebe; Färbung: EvG; 20-fache Vergrößerung



A



B

Abbildung 31: Lungenbiopsie von Kontrollschwein K3

A: Biopsie während Operation; Färbung: EvG; 20-fache Vergrößerung;

B: Biopsie bei Finalmessung 5 Wochen nach Operation; normales Lungengewebe mit atelektatischem Bereich (Pfeil); Färbung: EvG; 20-fache Vergrößerung

4 DISKUSSION

4.1 Material und Methoden

4.1.1 Tiermodell

Bedenkt man sowohl ethische, wie auch wirtschaftliche Aspekte, ist das Schwein anderen Versuchstierspezies ähnlicher Größe, wie zum Beispiel dem Hund oder dem Primaten, vorzuziehen. Ein wichtiger wirtschaftlicher Faktor ist dabei die hohe Verfügbarkeit der Schweine als lebensmittelliefernde Tiere.

Wichtig bei der Wahl der Versuchstierspezies in vorliegendem Versuch ist, dass diese eine mit dem Menschen vergleichbare postnatale Entwicklung der Lunge zeigt.

Während des Wachstums finden beim Schwein und beim Menschen ähnliche strukturelle Veränderungen der Lungengefäße und Alveolen statt, mit dem einen Unterschied, dass die Zeit von Kindheit und Jugend des Menschen in den ersten 3 Monaten beim Schwein abläuft (RENDAS et al. 1978).

Des Weiteren zeigt das neugeborene Schwein ebenso wie der Mensch in der Pulmonalarterie vorrangig ET_A -Rezeptoren (PERREAULT und BARIBEAU 1995). Deswegen eignet sich das Schwein als gutes Tiermodell, um die menschliche pulmonale Zirkulation zu untersuchen.

Um angeborene Herzfehler mit Links-rechts-Shunt zu simulieren, sollte das Modell vorzugsweise noch im Stadium des hohen pulmonalvaskulären Widerstandes kreiert werden. Idealerweise wäre dies im neonatalen bzw. fetalen Stadium der Fall. Da es beim Schwein aufgrund der anatomischen Verhältnisse sehr schwierig ist, einen aortopulmonalen Shunt intrauterin zu implantieren, wird dieser erst an Absatzferkeln erzeugt.

Um die Ferkel voll widerstandsfähig gegenüber auf sie einwirkende Einflüsse, wie zum Beispiel Transportstress, Eingewöhnung an neue Umgebung oder Operationsstress zu machen, werden in vorliegendem Versuch die verwendeten Schweine die volle Zeit bis zum Abferkeldatum nach 4 Wochen bei der Muttersau gelassen, um sie dort mit den nötigen Antikörpern sowie Grundnährstoffen über die Muttermilch zu versorgen.

4.1.2 Narkose

Um eine Operation dieser Art durchführen zu können, ist Voraussetzung, dass sich das Tier in tiefer Narkose mit ausreichender Analgesie befindet. Hierfür ist der starke Opioidagonist Fentanyl notwendig, der neben der kreislaufdepressiven Wirkung bis hin zur Bradykardie eine periphere Vasodilatation erzeugt (THURMON et al. 1996b). Um diese Reaktionen bei den hämodynamischen Messungen weitestgehend auszuschließen, wird zu Beginn der Operation ein Bolus an Fentanyl gegeben und dann erst wieder nach den hämodynamischen Messungen. In Kombination mit Fentanyl wird das ultrakurzwirksame, nicht kumulierende Hypnotikum Propofol verwendet. Seine Einwirkungen auf die Hämodynamik sind vor allem Vasodilatation und damit ein Absinken des systemischen Druckes (THURMON et al. 1996a). Durch die kontinuierliche Gabe im Perfusor wird dieser Einfluss jedoch minimal gehalten.

Der Vorteil dieser Kombinationsnarkose liegt in der sehr gut steuerbaren Anästhesie mit hervorragender Analgesie. Die Steuerbarkeit der Narkose wird bei den Shunttieren allerdings durch das Vorhandensein eines aortopulmonalen Shuntes eingeschränkt. Es zirkulieren immer wieder Propofolmengen durch den Lungenkreislauf und somit durch das ZNS, bis sie schließlich von der Leber metabolisiert und über die Niere ausgeschieden werden. Dadurch kann die Nachschlafphase der Shunttiere verlängert sein.

In einer Studie bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern (ohne Shunt, mit Links-rechts-Shunt, mit Rechts-links-Shunt) konnte in allen drei Gruppen gezeigt werden, dass es unter Propofoleinfluss zu einem signifikanten Absinken des systemischen arteriellen Druckes, des systemvaskulären Widerstandes sowie einem signifikanten Anstieg des systemischen Blutflusses kommt (WILLIAMS et al. 1999). Herzfrequenz sowie PAP blieben unter Propofoleinfluss unverändert. Eine Studie an einer künstlich durchbluteten Kaninchenlunge zeigte unter Propofoleinfluss keine Veränderungen eines physiologischen PVR (UEZONO und CLARKE 1995). Bei erhöhtem PVR bewirkte das Propofol jedoch ein signifikantes Absinken des PVR.

WILLIAMS et al. (1999) konnten diese Beobachtung in ihrer Studie an Kindern mit kongenitalen Herzerkrankungen nicht bestätigen. Sie zeigten zwar ebenfalls keine Veränderung eines physiologischen PVR, bei erhöhtem PVR konnten sie jedoch keine konsistenten Effekte des Propofol erkennen.

Aus eben genannter Studie lässt sich folgern, dass das Propofol keine Auswirkungen auf den PAP am aortopulmonalen Shuntmodell beim Schwein hat. Dies ist der wichtigste Parameter zur Definition einer pulmonalen Hypertonie (PHT).

DISKUSSION

Der Basalwert des PVR der Vorversuchs-, Kontroll- sowie Shuntgruppe wird nach der Studie von WILLIAMS et al. (1999) durch Propofol ebenfalls nicht beeinflusst. Nach UEZONO und CLARKE (1995) müsste der zum Basalwert deutlich erhöhte auf die Körperoberfläche bezogene PVR nach Shuntimplantation in der Vorversuchsgruppe bzw. zur Finalmessung der Shuntgruppe durch Propofol beeinflusst werden und damit müssten die gemessenen Werte unter den eigentlichen Werten liegen. Nachdem diese Studie jedoch nicht im In-vivo-Modell durchgeführt wurde und WILLIAMS et al. (1999) bei ihren Untersuchungen keine konsistenten Effekte des Propofol erkennen konnten, kann man in vorliegender Studie nicht sagen, ob der PVR durch das Propofol beeinflusst wird.

Allerdings erhöht sich der PVR bei Beatmung mit positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) passiv durch Einengung der perialveolären Gefäße (FUHRMAN et al. 1989).

Da jedoch die Kontrollschweine sowie die Shuntschweine unter den selben anästhetischen Bedingungen operiert werden, handelt es sich sowohl bezüglich der verwendeten Anästhetika als auch bezüglich der Beatmung mit PEEP um einen systematischen Fehler, der keine Gruppe bevor- oder benachteiligt.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Ergebnisse der Vorversuche / akute hämodynamische Veränderungen

Bei den Vorversuchen ist zu berücksichtigen, dass das Alter der Schweine sehr stark variiert (von 3 bis 9 Wochen). Allerdings liegen alle diese Altersstufen noch in der Phase der Entwicklung der Lungengefäße, die erst im Alter von 3 Monaten abgeschlossen ist (RENDAS et al. 1978). RENDAS et al. zeigten 1979, dass sowohl bei im Alter von 4 Wochen operierten Tieren, wie auch bei 8-Wöchigen 4 Wochen nach Shuntimplantation eine signifikante Erhöhung des PAP zu verzeichnen ist. Auch konnte bei beiden Altersgruppen eine Verdickung der Media festgestellt werden, allerdings war diese stärker bei den 4 Wochen alten Shunttieren als bei den 8 Wochen alten (RENDAS et al. 1979).

Die Altersdifferenz der Vorversuchsgruppe ist für die Etablierung des aortopulmonalen Shuntmodells notwendig. Zu Beginn werden ältere Schweine benötigt, um die Operationstechnik zu üben. Schließlich wird mit Optimierung der Operationstechnik das Alter und somit die Größe der Schweine reduziert. Als limitierend erweist sich hierbei ein Alter von 3 bis 4 Wochen. Für kleinere Tiere ist die Volumenüberladung der Lunge durch den Shunt zu groß, bzw. der Durchmesser des Shuntes ist mit 6 mm zu groß, um ein Überleben dieser Tiere zu gewährleisten. Der Shuntdurchmesser von 6 mm wird in Anlehnung an die Literatur verwendet (RENDAS et al. 1979; GUERREIRO et al. 1988; PARVIZ et al. 1999).

Der signifikante Abfall des **systemischen arteriellen Blutdruckes** erklärt sich durch Abfließen eines Teiles des aus dem Herzen kommenden Blutes über den aortopulmonalen Shunt. Somit kommt es zu einer Überladung des Blutvolumens der Lunge und infolge dessen zu einem pulmonalen Hochdruck. Dieser äußert sich in einem signifikanten Anstieg des mPAP von 14,56 ($\pm 2,19$) mmHg auf 21,80 ($\pm 4,57$) mmHg. Damit liegt nach Definition von RICH (2001) eine geringgradige pulmonale Hypertonie vor.

Trotz der Variationsbreite im Alter der Tiere der Vorversuchsgruppe, sind die akuten Veränderungen des systemischen arteriellen Druckes nach Öffnen des aortopulmonalen Shuntes zur Shuntgruppe, deren Durchschnittsalter im Mittel zum Zeitpunkt der Operation 32 ($\pm 2,8$) Tage ist, nahezu identisch. Deswegen kann man davon ausgehen, dass das unterschiedliche Alter der Tiere aus der Vorversuchsgruppe keine Auswirkungen auf die akuten hämodynamischen Veränderungen hat.

DISKUSSION

Die Erhöhung des Blutflusses im Lungenkreislauf durch den aortopulmonalen Shunt lässt eine Erhöhung des Flusses in der A. pulmonalis (**QPA**) erwarten. Dieser bleibt jedoch annähernd konstant. Eine mögliche Erklärung hierfür ist eine sofortige Reaktion der PA auf den erhöhten Fluss/Druck mit einer Vasokonstriktion sowie Erhöhung des **PVR**.

Diese These wird untermauert durch den signifikanten Anstieg sowohl des PVR als auch des PVR bezogen auf die Körperoberfläche nach Shuntimplantation verglichen mit dem Basalwert.

Das erhöhte Blutvolumen im Lungenkreislauf bewirkt eine verstärkte Füllung des linken Atriums und damit einen Druckanstieg. Die signifikante Erhöhung des PVR verhindert einen noch deutlicheren **linksatrialen Druckanstieg**.

Die akuten hämodynamischen Veränderungen nach Shuntimplantation sind teilweise zu bisher veröffentlichten Daten sehr ähnlich. RENDAS et al. (1979) zeigen bei 4- bis 8-wöchigen Schweinen nach Eröffnen des Shuntes einen Anstieg des mPAP (von 9 auf 13 mmHg) sowie einen Abfall des mAoP (von 58 auf 41 mmHg). Bei neugeborenen Schweinen, denen im Alter von 48 Stunden ein aortopulmonaler Shunt implantiert wurde, kommt es ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg des mPAP von 31 (± 6) auf 56 (± 13) mmHg. Es kommt allerdings zu keiner signifikanten Veränderung des mAoP. Die sehr hohen Basalwerte des mPAP im Vergleich zu vorliegendem Versuch sind Ursache der noch sehr unreifen Lungen (STENBOG et al. 2001).

Über die akuten Veränderungen des pulmonalarteriellen Flusses bzw. des PVR nach Shuntimplantation beim Schwein sind keine Hinweise in der Literatur verfügbar.

4.2.2 Ergebnisse der Hauptversuche

4.2.2.1 Gewichtsveränderung

Der signifikante Unterschied in der Gewichtszunahme zwischen der Kontroll- und der Shuntgruppe zeigt, dass die Shuntgruppe deutlich in ihrem Wachstum beeinträchtigt ist.

Dies lässt vermuten, dass der Shunt trotz Verschluss bei 5 Tieren nach 5 Wochen dennoch eine gewisse Zeit funktionstüchtig gewesen sein muss. In der Humanmedizin finden sich ebenfalls sehr häufig Beeinträchtigungen im Wachstum, vor allem bei Kindern mit großen Links-rechts-Shunts, die letztlich eine Herzinsuffizienz verursachen (FREED 2001).

Im Vergleich dazu haben sowohl RENDAS et al. (1979) als auch de CANNIERE et al. (1994) keinen Gewichtsunterschied zwischen der Shunt- und Kontrollgruppe zur Finalmessung.

4.2.2.2 Überlebensrate

In der Kontroll- und der Shuntgruppe treten keine intraoperativen Verluste auf. Für eine solch komplizierte Operation ist das sehr beachtlich. Grund dafür ist die lange Vorbereitungsphase mit den 19 Schweinen der Vorversuchsgruppe, während der das chirurgische Verfahren sowie die Anästhesie ausgereift werden konnten.

Die Verträglichkeit der Größe des Shuntlumens und somit der Volumenüberladung der Lunge ist individuell unterschiedlich. So sterben einen halben Tag nach der Shuntoperation

2 Schweine an akutem Lungenödem. Durch den stark erhöhten PAP nach Eröffnen des aortopulmonalen Shuntes kommt es bei diesen Schweinen zu einem nicht mehr kompensierbaren Austritt von Blut aus den Gefäßen in den Extravasalraum bzw. Alveolarraum und damit zu akuter Atemnot mit Erstickungsanfällen. Ein Lungenödem aufgrund intraoperativer Hyperinfusion kann ausgeschlossen werden, da diese nie mehr als 10 mg/kg/h überschreitet.

Unklar ist die Todesursache bei Shuntschwein S7, das nach 9 Tagen an akuter Atemnot verstirbt. Es zeigt keine deutlichen Anzeichen einer Infektion wie Pneumonie, Pleuritis oder Perikarditis. Möglicherweise ist sein Lungenödem ebenfalls Ursache der durch den aortopulmonalen Shunt verursachten pulmonalen Hypertonie, die letztlich zu einem Cor pulmonale sowie Stauung in den großen Kreislauf mit Ascites führt. Des Weiteren könnten aus dem aortopulmonalen Shunt abgeschwemmte Emboli in Äste der A. pulmonalis verschleppt sein und über eine pulmonale Hypertonie ebenfalls ein Cor pulmonale zur Folge haben. Bei seinem hochgradigen Perikarderguss muss jedoch auch an ein Shuntserom gedacht werden, welches unter 4.3 näher erläutert wird.

Bei der vorzeitigen Euthanasie von 2 Shuntschweinen kann eine Infektion nicht ausgeschlossen werden. Sehr wahrscheinlich ist eine Infektion die Todesursache bei Shuntschwein S8, welches 13 Tage postoperativ verstirbt und eine fibrinogene Peri- und Epikarditis aufweist. Aber auch dieses Schwein weist einen hochgradigen Ascites sowie einen hochgradigen Perikarderguss auf, die wie bei Shuntschwein S7 Folge eines Cor pulmonale mit Stauung in den großen Kreislauf bzw. eines Shuntseroms sein könnten.

Eine bakteriologische Untersuchung zur genaueren Abklärung der Todesursache wird bei den jeweiligen Tieren nicht durchgeführt.

4.2.2.3 Hämodynamik

Ein deutlicher Unterschied der Shuntgruppe zur Kontrollgruppe besteht im **pulmonalarteriellen Druck**. Der systolische pulmonalarterielle Druck der Shuntgruppe liegt 5 Wochen nach Shuntimplantation im Mittel bei 31,83 mmHg und der mittlere pulmonalarterielle Druck bei 22,83 mmHg.

Nach der Definition von RICH ist eine pulmonale Hypertonie gegeben ab einem systolischen pulmonalarteriellen Druck von 30 mmHg sowie einem mittleren pulmonalarteriellen Druck von 20 mmHg.

Damit liegt in der Shuntgruppe zur Finalmessung nach 5 Wochen eine leichte pulmonale Hypertonie vor.

Das heißt, dass obwohl bei 5 Schweinen nach 5 Wochen der Shunt nicht mehr durchgängig ist, dennoch eine milde pulmonale Hypertonie besteht. Dies ist ein Zeichen dafür, dass die aortopulmonale Anastomose funktionell gewesen sein muss. Es kann keine genaue Aussage getroffen werden, wann es zum Verschluss des Shuntes gekommen ist.

Da jedoch bei 2 Schweinen eine komplette Endothelialisierung der Shuntöffnung stattgefunden hat, kann man davon ausgehen, dass sich zumindest bei diesen Tieren sehr früh ein Thrombus im Shuntlumen gebildet hat, möglicherweise bereits in der ersten Woche post operationem. Die Ergebnisse der Histologie zeigen, dass es dennoch zu parenchymalen Veränderungen im Lungengewebe gekommen ist, die ein Ansteigen des pulmonalarteriellen Druckes zur Folge haben.

Nach dem Frank-Starling Mechanismus bewirkt diese Druckerhöhung in der Pulmonalarterie auch eine Erhöhung der Nachbelastung des rechten Ventrikels, also eine Erhöhung der Wandspannung, die aufgebracht werden muss, um diese Druckerhöhung zu überwinden. Dadurch

DISKUSSION

ist der signifikante **rechtsventrikuläre Druck**unterschied der Shuntgruppe zur Kontrollgruppe in der Finalmessung zu erklären.

Durch den Shuntverschluss normalisiert sich jedoch wieder der Fluss durch die Lunge und somit auch das Füllungsvolumen des linken Atriums sowie des linken Ventrikels.

Damit kommt es zu keinem deutlichen **Druck**unterschied im **linken Atrium bzw. Ventrikel** in den beiden Gruppen.

RENDAS et al. (1979) zeigten im mPAP sowie mRVP ebenfalls eine signifikante Erhöhung. Dabei stieg bei Tieren, denen im Alter von 4 Wochen ein aortopulmonaler Shunt implantiert wurde, mPAP nach 4 Wochen auf 27 mmHg an bei voller Durchgängigkeit des Shuntes.

Ähnliche Ergebnisse zeigen GUERREIRO et al. (1988), die ebenfalls bei 4-wöchigen Schweinen einen aortopulmonalen Shunt implantiert haben. Bei diesen Tieren steigt mPAP von 11 mmHg vor Shuntimplantation auf 24 mmHg zur Finalmessung nach 4 Wochen.

4.2.2.4 Blutplasmagehalt des Endothelin-1 (ET-1)

Es ist bekannt, dass der starke Vasokonstriktor ET-1 eine wichtige Rolle in der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie bei angeborenen Herzfehlern mit Links-rechts-Shunt spielt. Hierfür existieren schon einige Tiermodelle unter Verwendung von Lämmern, wo der aortopulmonale Shunt bereits intrauterin angelegt worden war (WONG et al. 1995; BLACK et al. 2000). Die Untersuchungen zielten hier vor allem auf die Veränderung des ET-1-Blutplasmagehaltes bzw. dessen Rezeptorendichte 4 Wochen nach Shuntimplantation.

In der Literatur stehen jedoch keine Hinweise zur Verfügung, wie sich der ET-1-Blutplasmaspiegel während einer aortopulmonalen Shuntimplantation, die als Therapie einer verminderten Lungenperfusion angewendet wird, akut verändert.

Dadurch, dass die Aminosäuresequenz des humanen ET-1 absolut identisch mit der des porcinen ET-1 ist (ITOH et al. 1988), kann für die Bestimmung des ET-Gehaltes im Blutplasma eine ELISA-Platte mit Antikörpern für humanes ET-1 verwendet werden. Die Kreuzreaktivität mit ET-2 (27%) ist hier zu vernachlässigen, da dieses vorrangig in Tumorzellen gebildet wird (GRIMSHAW et al. 2002) und noch nicht im Plasma nachgewiesen werden konnte (BALAKRISHNAN und PANDI 1997). Für ET-3 beträgt die Kreuzreaktivität dieser ELISA-Platte lediglich 8% und für big ET-1 weniger als 1%. Daher kann man von einer nur geringen Beeinflussung der ET-1-Plasmawerte durch eventuelle Kreuzreaktivitäten ausgehen. Ein weiterer Vorteil des verwendeten ELISA-Tests ist seine hohe Sensitivität gegenüber ET-1. Damit lassen sich sehr niedrige ET-1-Plasmaspiegel sowie geringste Konzentrationsunterschiede feststellen.

Die akute Fluss- bzw. Druckerhöhung in der Pulmonalarterie direkt nach Eröffnen des aortopulmonalen Shuntes bewirkt eine sofortige Ausschüttung von ET-1 aus den Endothelzellen, was zu einem signifikanten Anstieg der ET-1-Blutplasmakonzentration führt. Dies legt nahe, dass das ET-1 nicht erst de novo synthetisiert werden muss, wie von verschiedenen Autoren vermutet wird (INOUE et al. 1989b; YANAGISAWA und MASAKI 1989).

Der weitere Anstieg bis zum Ende der Operation signalisiert eine vermehrte Produktion sowie kontinuierliche Ausschüttung des ET-1 bedingt durch den erhöhten PAP. Der hochsignifikante Unterschied zur Kontrollgruppe macht deutlich, dass die Narkose oder auch der operative Eingriff an sich nur einen minimalen Einfluss auf die Endothelin-Ausschüttung haben. Ein Kritikpunkt an der ET-1-Bestimmung der Shunttiere zu OP-Ende ist, dass die Blutent-

DISKUSSION

nahme nicht nach einem exakt definierten Zeitpunkt (z.B. 10 min nach Öffnen des aortopulmonalen Shuntes), sondern jeweils immer gegen Ende der Operation vor Entfernen des zentralarteriellen Katheters erfolgt. Dieses kann um wenige Minuten differieren. Möglicherweise ist dies der Grund dafür, dass gegen Ende der Operation der Standardfehler der ET-1-Konzentration der Mittelwerte größer ist als direkt nach Öffnen des Shuntes.

Die zur Finalmessung vorkommende deutliche Erhöhung der Endothelinkonzentration der Shuntgruppe gegenüber dem Ausgangswert mit $p=0,063$ ist wie auch die Veränderungen des pulmonalarteriellen Druckes ein Hinweis, dass sich eine PHT entwickelt hat. Eine Tendenz zu erhöhtem ET-1-Plasmaspiegel in der Aorta bei PHT haben bereits zahlreiche Autoren beobachtet (STEWART et al. 1991; YOSHIBAYASHI et al. 1991; TSUTAMOTO et al. 1994; DUPUIS et al. 1998). Betrachtet man die Einzelwerte der Shunttiere, ist die Tendenz zu erkennen, dass Schweine mit einem deutlich erhöhten mPAP zur Finalmessung ebenfalls einen deutlichen Anstieg der ET-Konzentration aufweisen. Ist im Gegensatz dazu der mPAP nicht sehr erhöht, steigt auch die ET-Konzentration nicht wesentlich über ihren Basalwert an. Dies erklärt den großen Standardfehler zur Finalmessung verglichen mit dem der Basalmessung zu Beginn der OP. Auch stärkt dies die Hypothese von DSCHIETZIG et al. (2001) und bestätigt außerdem die Beobachtung von FRATZ et al. (2003) dass die ET-1-Produktion nicht vom Fluss, sondern von dem auf die Lungengefäße einwirkenden Druck abhängig ist. Zudem unterscheidet sich in vorliegendem Versuch der pulmonalarterielle Fluss bei den beiden Gruppen zur Finalmessung nur geringfügig.

Der ET-1-Plasmagehalt der Shuntgruppe unterscheidet sich 5 Wochen nach der Shuntimplantation deutlich von dem der Kontrollgruppe. Zwar liegt die Signifikanz nur bei $p=0,471$, hier muss allerdings die sehr geringe Tierzahl in beiden Gruppen berücksichtigt werden, mit der es sehr schwierig ist, eine statistische Aussage zu treffen.

Auch WONG et al. (1995) konnten bei 4 Wochen alten Lämmern mit pulmonaler Hypertonie, denen bereits intrauterin ein aortopulmonaler Shunt implantiert worden war, einen zu den Kontrolltieren deutlich erhöhten ET-1-Plasmaspiegel nachweisen.

Ganz im Gegensatz dazu unterscheiden sich die ET-1-Plasmawerte der Kontroll- und Shuntschweine bei STENBOG et al. (2001), die einen aortopulmonalen Shunt an neugeborenen Ferkeln implantiert haben, nicht. Die Finalmessung erfolgte hier jedoch erst nach 12 Wochen. Zudem war bei allen Ferkeln der Shunt verschlossen. Ebenso wenig unterscheidet sich der mPAP der Shunt- und Kontrollgruppe. Dies bestätigt die Beobachtungen zahlreicher Studien, dass der pulmonalarterielle Druck direkt im Zusammenhang mit dem ET-1-Plasmaspiegel steht (s.o.).

4.2.2.5 Histologie

Die Elastica van Gieson Färbung wird verwendet, um bindegewebige Verdichtungen im Lungenparenchym darstellen zu können, welche rötlich erscheinen.

Zwischen den Shuntschweinen und dem Kontrollschwein ist in den histologischen Präparaten der Finalmessung ein deutlicher Unterschied zu sehen. Histomorphologisch auffallend sind die Parenchymverdichtungen der Shuntschweine, bei dem Schwein mit noch durchgängigem Shunt zur Finalmessung ausgeprägter. Durch den erhöhten pulmonalarteriellen Fluss/Druck kommt es zu einer starken Dehnung bis hin zum Einreißen der Gefäße. Die Folge sind Hämorrhagien mit perivaskulären Ödemen sowie entzündlichen Reaktionen, die sehr schön beim Shuntschwein mit offenem Shunt nach 5 Wochen zu sehen sind. Im weiteren Verlauf breiten sich die entzündlichen Reaktionen auf das gesamte Lungenparenchym aus. Ähnliche Befunde in der Lunge zeigen DAMMANN et al. (1959), die bei Hunden die A. subclavia sinistra mit einem Lungenflügel anastomosierten.

Im entfernteren Sinne muss bei dieser auf das Lungenparenchym ausgebreiteten Entzündung aber auch an eine bei Schweinen häufig vorkommende Infektion mit zum Beispiel Mykoplasmen oder Pasteurellen gedacht werden. Allerdings sprechen die vereinzelt aufgefundenen Thromben mit organisiertem Bindegewebe, welches sich in der EvG Färbung rot darstellt, für eine pulmonale Hypertonie als Ursache der Lungenparenchymveränderungen. Bereits 1958 beschrieben HEATH und EDWARDS eine solche Veränderung als ein Stadium der pulmonalvaskulären Erkrankung bei pulmonaler Hypertonie.

Der beim Kontrollschwein vorkommende atelektatische Bereich zur Finalmessung ist möglicherweise operationsbedingt oder Folge einer Infektion oben genannter Keime.

4.3 Kritische Betrachtung und weitere Folgerungen

Während der Versuchsperiode kommt es zu einer Ausfallsquote von 50% in der Shuntgruppe, so dass von 12 operierten Shuntschweinen nur 6 die vorgegebenen 5 Wochen bis zur Finalmessung überleben. Hinzu kommt, dass lediglich bei einem von diesen 6 Schweinen der Shunt durchgängig ist. Zu diesem Zeitpunkt erfolgt aus tierschützerischen Gründen der Abbruch des Versuches, so dass die Daten von 4 Kontrollschweinen sowie 6 Shuntschweinen ausgewertet werden.

Shuntverschlüsse sowie postoperative Todesfälle aufgrund eines Lungenödems sind in der Literatur beschriebene Probleme. RENDAS et al. (1979) hatten insgesamt bei 4 von 20 Schweinen zwischen 4 und 8 Wochen einen Tag post operationem bereits einen Thrombus bei einem Shuntlumen von 6 mm bei den 4-wöchigen Tieren sowie 8 mm bei den 8-wöchigen Tieren. Insgesamt hatten sie 8 Todesfälle bei 28 operierten Shuntschweinen einen Tag postoperativ.

Über ähnliche Probleme berichten DE CANNIERE et al. (1994). Bei STENBOG et al. (2001), bei denen 4 von 9 Shunttieren im Versuchsverlauf starben, traten sogar bei allen Schweinen zur Finalmessung Shuntverschlüsse auf. Diese Ergebnisse weisen auf eine erhöhte Neigung zur Thrombenbildung beim Schwein hin. In keinem dieser Versuche wurde eine tägliche postoperative Thrombusprophylaxe durchgeführt. Zahlreiche Veröffentlichungen über Palliativtherapie angeborener zyanotischer Herzerkrankungen beschreiben ebenfalls nur die Heparintherapie während der Shuntimplantation. BERGER et al. (1998) verbinden die postoperative Heparintherapie über mehrere Tage mit einem erhöhten Risiko, ein Shuntserom zu entwickeln, welches sich um das Implantat im Thorax bildet. Die Entstehungsweise eines solchen Shuntseroms mit hoher Morbidität und auch Mortalität ist unklar. Neben der Heparintherapie wird außerdem ein initial sehr hoher Blutfluss oder die Behandlung mit organischem Lösungsmaterial als Ursache diskutiert (SAHOO et al. 2001). Die Folgen sind unter anderem Atemnot oder Herzstillstand aufgrund einer Tamponade. Vielleicht steht das erhöhte Risiko eines Shuntseroms bei postoperativer Heparintherapie mit einer mangelhaften Endothelauskleidung des Shuntes in Verbindung. Bei vollständiger Auskleidung der Innenseite des Shuntes hätte dieser zudem die Beschaffenheit eines natürlichen Gefäßes, der Strömungswiderstand wäre somit minimal. Durch die Endothelbeschichtung des Gore-Tex® Shuntes könnte das Risiko einer Immunantwort auf das körperfremde Material verringert werden. Möglicherweise würde beim Schwein der Vorteil einer täglichen Thrombusprophylaxe den daraus resultierenden Nachteilen, wie unter Umständen mangelhafte Endothelauskleidung des Shuntes sowie erhöhtes Risiko eines Shuntseroms, überwiegen.

DISKUSSION

Ein weiterer Kritikpunkt an dem vorliegenden Schweinmodell ist, dass Schweine sehr anfällig gegenüber Atemwegserkrankungen sind. Oft sind Schweine auch latent infiziert. Es kommt zum Ausbruch der Krankheit bei körperlicher Belastung bzw. Stress, ausgelöst durch z.B. Transport oder einen operativen Eingriff.

Aus eben genannten Gründen dient das Schwein trotz der zum Menschen ähnlichen Lungenentwicklung nicht als ideales Modell für die Langzeitstudie eines aortopulmonalen Shuntes. Deswegen wird in einer Folgestudie ein aortopulmonaler Shunt bereits intrauterin am Lamm angelegt. Die intrauterine Shuntimplantation hat auch den Vorteil, dass die Einwirkungen eines erhöhten Flusses/Druckes an noch sehr unreifem Lungengewebe mit noch starker Muskularisierung der Arterien untersucht werden kann. Dies kommt der Simulation angeborener Herzfehler mit Links-rechts-Shunt bedeutend näher. Ist bereits zur Geburt eine systempulmonale Verbindung vorhanden, bewirkt dies einen postpartal weiterhin erhöhten PVR und somit auch einen erhöhten PAP. Dieser zur Geburt bereits vorhandene hohe PVR schützt die Lunge vor einer zu großen Volumenüberladung und wirkt sich somit positiv auf die Überlebensrate der neugeborenen Lämmer mit aortopulmonalem Shunt aus.

Für die akuten Veränderungen nach Shuntimplantation ist das Schwein dennoch ein gutes Modell (siehe 4.1.1 Tiermodell), insbesondere für die Übertragung auf die palliative Therapie einer verminderten Lungendurchblutung und damit auch die Untersuchungen des ET-1 Plasmaspiegels während der Shuntimplantation.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Vorliegende Studie befasst sich mit den hämodynamischen Veränderungen sowie den Veränderungen des Endothelin-1 (ET-1) Plasmaspiegels am aortopulmonalen Shuntmodell beim Schwein.

Hierzu werden in Vorversuchen die akuten hämodynamischen Veränderungen, wie sie nach Shuntimplantation auftreten, an Ferkeln im Alter von 3 bis 8 Wochen erfasst. Dabei ist ein signifikanter Abfall des mAoP sowie ein signifikanter Anstieg des mPAP, sowie PVR bei nahezu gleichbleibendem pulmonalarteriellen Fluss zu verzeichnen.

Schließlich wird an 12 Absatzferkeln im Alter von durchschnittlich 32 Tagen wie auch schon bei der Vorversuchsgruppe ein aortopulmonaler Shunt mit einem Durchmesser von 6 mm und einer Länge von ca. 2 cm unter Propofolnarkose implantiert. Dabei werden vor Shuntimplantation die Basalwerte der Hämodynamik sowie des ET-1-Plasmaspiegels erfasst.

Nach Shuntimplantation kommt es zu einem signifikanten Anstieg des ET-1, der sich bis zum Ende der Operation weiter erhöht.

Die postoperative Mortalität der Shuntgruppe liegt bei 50%. Von diesen sterben 2 Schweine bereits wenige Stunden nach dem Eingriff an akutem Lungenödem.

Der weitere Versuchsverlauf erstreckt sich über 5 Wochen. In die Kontrollgruppe gehen 4 Tiere in die Endauswertung ein, in die Shuntgruppe 6 Tiere. Bei 5 Shuntschweinen ist nach 5 Wochen der Shunt mit einem organisierten Thrombus verschlossen, lediglich bei einem Schwein ist der Shunt durchgängig.

Deutliche hämodynamische Unterschiede von der Shunt- zur Kontrollgruppe bestehen zur Finalmessung im pulmonalarteriellen sowie rechtsventrikulären Druck.

Die ET-1-Plasmakonzentration der Shuntgruppe ist im Vergleich zum Ausgangswert immer noch erhöht, jedoch nicht signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe.

In Lungenbiopsien zeigen sich nach 5 Wochen in der Shuntgruppe Parenchymverdichtungen, beim Shuntschwein mit offenem Shunt zusätzlich perivaskuläre Ödeme und Entzündungsreaktionen sowie Gefäßthromben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das aortopulmonale Shuntmodell am Schwein dienliche Hinweise bezüglich der ET-1-Ausschüttung aus Endothelzellen bei erhöhtem Fluss liefert, sich jedoch wegen der Neigung zur Thrombenbildung im Shunt nicht zum Langzeitversuch eignet.

6 SUMMARY

The aortopulmonary shunt in the pig – investigation for hemodynamics and endothelin-1 plasma levels.

This study deals with hemodynamic changes and the changes in endothelin-1 (ET-1) plasma levels at an aortopulmonary shunt model in the pig.

The implantation of a 6 mm central aortopulmonary shunt under propofol anesthesia is carried out in 2 groups, the pilot and the main group.

In pilot studies the acute hemodynamic changes which occur after an aortopulmonary shunt implantation are recorded in 3 to 6 week old piglets. Significant changes are a decrease in mAoP and an increase in mPAP as well as PVR, whereas the pulmonary blood flow remains virtually the same.

The main study discusses the shunt implantation in 12 weaned piglets with an average age of 32 days. Before the shunt implantation the basic values of hemodynamics and ET-1 plasma levels are recorded. After the shunt implantation there is a significant rise in the ET-1 plasma level that keeps increasing until the end of surgery.

The postoperative mortality is about 50%. 2 pigs die within a couple of hours after surgery because of an acute lung edema.

4 animals out of the control group and 6 animals out of the shunt group get into the final evaluation after 5 weeks. 5 out of these 6 shunt pigs have a spontaneous closure of the arteriopulmonary prosthesis while in one pig the shunt is still open.

Significant differences between the two groups can be seen in arteriopulmonary pressure as well as in right ventricular pressure. The ET-1 plasma concentration in the shunt group is still increased compared to the basic value, but the difference to the control group is not significant.

Lung biopsies 5 weeks after shunt implantation show a parenchymal thickening in all shunt pigs. In addition, the pig with the running shunt developed perivascular edemas and inflammatory responses as well as vascular thrombi.

In conclusion, the aortopulmonary shunt model in the pig provides useful insights into the ET-1 release out of endothelial cells at a simultaneously high blood flow, however, because of its tendency towards thrombus formation this aortopulmonary shunt model is not suitable for long term attempts.

7 ANHANG

7.1 Basalwerte der hämodynamischen Messungen der Kontroll- und Shuntschweine

Tabelle 31: Basalwerte der hämodynamischen Messungen der Kontrollschweine K1 bis K5 mit Mittelwerten \pm Standardfehler (MW \pm SE)

KONTROLLGRUPPE												
	sAoP1 [mmHg]	dAoP1 [mmHg]	mAoP1 [mmHg]	sPAP1 [mmHg]	dPAP1 [mmHg]	mPAP1 [mmHg]	sLAP1 [mmHg]	dLAP1 [mmHg]	mLAP1 [mmHg]	Q _{PA1} [l/min]	PVR1 [mmHg/l/min]	PVR x KO1 [mmHg/l/min*KO]
K1	65	43	53	17	9	12	6	2	4	1,4	5,7	2,04
K2	85	56	70	20	9	15	9	3	6	0,7	12,8	4,24
K3	122	98	110	22	13	16	11	5	8	1,5	5,3	1,97
K4	74	62	69	20	16	18	7	5	6	1,3	9,23	3,2
K5	93	65	79	20	12	17	11	4	8	1,65	5,46	1,85
MW	87,80	64,80	76,20	19,80	11,80	15,60	8,80	3,80	6,40	1,31	7,70	2,66
\pm	\pm	\pm	\pm									
SE	9,78	9,12	9,43	0,8	1,32	1,03	1,02	0,58	0,75	0,16	1,47	0,46

sAOPI: Basalwert des systolischen systemischen Druckes

dAOPI: Basalwert des diastolischen systemischen Druckes

mAOPI: Basalwert des mittleren systemischen Druckes

sPAPI: Basalwert des systolischen pulmonalarteriellen Druckes

dPAPI: Basalwert des diastolischen pulmonalarteriellen Druckes

mPAPI: Basalwert des mittleren pulmonalarteriellen Druckes

sLAPI: Basalwert des systolischen linksatrialen Druckes

dLAPI: Basalwert des diastolischen linksatrialen Druckes

mLAPI: Basalwert des mittleren linksatrialen Druckes

QPA1: Basalwert des pulmonalarteriellen Flusses

PVR1: Basalwert des pulmonalvaskulären Gefäßwiderstandes

PVR * KO1: Basalwert des pulmonalvaskulären

Gefäßwiderstandes bezogen auf die Körperoberfläche

mmHg: Millimeter Quecksilbersäule

l: Liter

min: Minute

KO: Körperoberfläche

Tabelle 32: Basalwerte der hämodynamischen Messungen der Shuntschweine S1 bis S12 mit Mittelwerten \pm Standardfehler (MW \pm SE)

SHUNTGRUPPE												
	sAoP1 [mmHg]	dAoP1 [mmHg]	mAoP1 [mmHg]	sPAP1 [mmHg]	dPAP1 [mmHg]	mPAP1 [mmHg]	sLAP1 [mmHg]	dLAP1 [mmHg]	mLAP1 [mmHg]	Q _{PA1} [l/min]	PVR1 [mmHg/l/min]	PVR x KO1 [mmHg/l/min*KO]
S1	97	73	86	19	12	15	13	4	9	1,6	3,75	1,4
S2	94	71	83	21	14	18	10	4	7	1,25	8,8	3,1
S3	81	63	74	22	15	18	13	5	10	1,1	7,27	2,66
S4	86	64	76	21	13	16	12	7	10	1,7	3,53	1,22
S5	112	77	93	18	10	14	8	1	6	1,4	5,7	2,04
S6	103	76	88	25	15	20	10	6	8	0,9	13,33	4,62
S7	86	68	79	22	15	19	11	6	8	1,6	6,88	2,54
S8	90	69	81	20	13	16	9	5	7	1,3	6,92	2,42
S9	82	58	70	20	8	13	8	2	5	1,4	5,7	1,88
S10	88	61	74	26	15	19	10	5	7	1,7	7,06	2,4
S11	82	64	73	19	12	15	11	7	9	1,24	4,48	1,68
S12	80	61	71	20	15	18	11	7	8	1,47	6,8	2,4
MW	90,08	67,08	79,00	21,08	13,08	16,75	10,50	4,92	7,83	1,39	6,69	2,36
\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
SE	2,84	1,79	2,11	0,69	0,66	0,64	0,43	0,56	0,44	0,07	0,75	0,26

sAoP1: Basalwert des systolischen systemischen Druckes

dAoP1: Basalwert des diastolischen systemischen Druckes

mAoP1: Basalwert des mittleren systemischen Druckes

sPAP1: Basalwert des systolischen pulmonalarteriellen Druckes

dPAP1: Basalwert des diastolischen pulmonalarteriellen Druckes

mPAP1: Basalwert des mittleren pulmonalarteriellen Druckes

sLAP1: Basalwert des systolischen linksatrialen Druckes

dLAP1: Basalwert des diastolischen linksatrialen Druckes

mLAP1: Basalwert des mittleren linksatrialen Druckes

Q_{PA1}: Basalwert des pulmonalarteriellen Flusses

PVR1: Basalwert des pulmonalvaskulären Gefäßwiderstandes

PVR * KO1: Basalwert des pulmonalvaskulären

Gefäßwiderstandes bezogen auf die Körperoberfläche

mmHg: Millimeter Quecksilbersäule

l: Liter

min: Minute

KO: Körperoberfläche

7.2 Systemischer arterieller Blutdruck der Shuntschweine nach Öffnen des Shuntes bei Shuntimplantation

Tabelle 33: Systemischer arterieller Blutdruck der Shuntschweine S1 bis S12 nach Öffnen des Shuntes bei Shuntimplantation (Zeitpunkt 1') mit Mittelwerten \pm Standardfehler (MW \pm SE), jeweils systolisch (sAoP1'), diastolisch (dAoP1'), sowie der mittlere systemische arterielle Blutdruck (mAoP1')

Shuntgruppe			
	sAoP1' [mmHg]	dAoP1' [mmHg]	mAoP1' [mmHg]
S1	69	39	54
S2	65	29	46
S3	68	43	56
S4	60	27	39
S5	64	25	41
S6	64	44	57
S7	94	75	85
S8	82	67	76
S9	60	30	43
S10	60	38	50
S11	82	55	68
S12	59	29	41
MW \pm SE	68,92 \pm 3,23	41,75 \pm 4,69	54,67 \pm 4,28

7.3 Finalwerte der hämodynamischen Messungen der Kontroll- und Shuntschweine

Tabelle 34: Hämodynamische Werte der Kontrollschweine (K1 bis K4) zur Finalmessung mit Mittelwerten \pm Standardfehler (MW \pm SE)

KONTROLLGRUPPE																		
	sAoP2 [mmHg]	dAoP2 [mmHg]	mAoP2 [mmHg]	sPAP2 [mmHg]	dPAP2 [mmHg]	mPAP2 [mmHg]	sLAP2 [mmHg]	dLAP2 [mmHg]	mLAP2 [mmHg]	sLVP2 [mmHg]	dLVP2 [mmHg]	mLVP2 [mmHg]	sRVP2 [mmHg]	dRVP2 [mmHg]	mRVP2 [mmHg]	Qpa2 [l/min]	PVR2 [mmHg/l/min]	PVR x KO2 [mmHg/l/min*KO]
K 1	80	45	60	18	10	13	10	5	7	82	6	34	12	5	8	2,5	2,4	1,62
K 2	65	42	53	17	10	14				79	0	30	19	5	10	1,35		
K 3	90	63	78	22	15	18	10	7	8	87	5	43	24	6	13	2	5	3,28
K 4	92	59	78	27	11	17	13	3	8	88	0	42	21	9	13	1,65	5,45	3,38
MW	81,75	52,25	67,25	21,00	11,50	15,50	11,00	5,00	7,67	84,00	2,75	37,25	19,00	6,25	11,00	1,88	4,28	2,76
\pm	\pm	\pm																
SE	6,17	5,15	6,37	2,27	1,19	1,19	1,00	1,15	0,33	2,12	1,60	3,15	2,55	0,95	1,22	0,25	0,95	0,57

sAoP2: systolischer systemischer Druck zur Finalmessung
dAoP2: diastolischer systemischer Druck zur Finalmessung
mAoP2: mittlerer systemischer Druck zur Finalmessung
sPAP2: systolischer pulmonalarterieller Druck zur Finalmessung
dPAP2: diastolischer pulmonalarterieller Druck zur Finalmessung

mPAP2: mittlerer pulmonalarterieller Druck zur Finalmessung
sLAP2: systolischer linksatrialer Druck zur Finalmessung
dLAP2: diastolischer linksatrialer Druck zur Finalmessung
mLAP2: mittlerer linksatrialer Druck zur Finalmessung
sLVP2: systolischer linksventrikulärer Druck zur Finalmessung
dLVP2: diastolischer linksventrikulärer Druck zur Finalmessung

mLVP2: mittlerer linksventrikulärer Druck zur Finalmessung
sRVP2: systolischer rechtsventrikulärer Druck zur Finalmessung
dRVP2: diastolischer rechtsventrikulärer Druck zur Finalmessung
mRVP2: mittlerer rechtsventrikulärer Druck zur Finalmessung
QPA2: pulmonalarterieller Fluss zur Finalmessung
PVR2: pulmonalvaskulärer Widerstand zur Finalmessung
PVR * KO2: pulmonalvaskulärer Widerstand bezogen auf die Körperoberfläche zur Finalmessung
mmHg: Millimeter Quecksilbersäule
l: Liter
min: Minute
KO: Körperoberfläche

Tabelle 35: Hämodynamische Werte der Shuntschweine (S1 bis S6) zur Finalmessung mit Mittelwerten \pm Standardfehler (MW \pm SE)

SHUNTGRUPPE																		
	sAoP2 [mmHg]	dAoP2 [mmHg]	mAoP2 [mmHg]	sPAP2 [mmHg]	dPAP2 [mmHg]	mPAP2 [mmHg]	sLAP2 [mmHg]	dLAP2 [mmHg]	mLAP2 [mmHg]	sLVP2 [mmHg]	dLVP2 [mmHg]	mLVP2 [mmHg]	sRVP2 [mmHg]	dRVP2 [mmHg]	mRVP2 [mmHg]	QPa2 [l/min]	PVR2 [mmHg/l/min]	PVR x KO2 [mmHg/l/min*KO]
S 1	75	36	53	50	25	35	22	11	18	61	18	35	35	16	24	2,5	6,8	4,19
S 2	82	56	70	32	14	21	13	5	9	67	15	33	40	8	20	1,8	6,67	3,58
S 3	83	60	69	32	15	22	15	9	12	84	10	49	39	13	29	3	3,33	1,84
S 4	82	42	51	24	14	19	10	3	8	82	2	39	25	2	13	2	6,5	3,63
S 5	95	55	65	29	18	24	10	3	8	98	0	46	35	0	17	2,4	6,67	3,65
S 6	80	46	95	24	11	16	12	4	8	99	0	46	33	4	13	2,1	3,81	2
MW	82,83	49,17	67,17	31,83	16,17	22,83	13,67	5,83	10,50	81,83	7,50	41,33	34,50	7,17	19,33	2,30	5,63	3,15
\pm	\pm	\pm																
SE	2,70	3,80	6,46	3,92	1,99	2,68	1,84	1,38	1,63	6,36	3,24	2,69	2,19	2,59	2,59	0,18	0,66	0,4

sAoP2: systolischer systemischer Druck zur Finalmessung
dAoP2: diastolischer systemischer Druck zur Finalmessung
mAoP2: mittlerer systemischer Druck zur Finalmessung
sPAP2: systolischer pulmonalarterieller Druck zur Finalmessung
dPAP2: diastolischer pulmonalarterieller Druck zur Finalmessung
mPAP2: mittlerer pulmonalarterieller Druck zur Finalmessung
sLAP2: systolischer linksatrialer Druck zur Finalmessung
dLAP2: diastolischer linksatrialer Druck zur Finalmessung
mLAP2: mittlerer linksatrialer Druck zur Finalmessung
sLVP2: systolischer linksventrikulärer Druck zur Finalmessung
dLVP2: diastolischer linksventrikulärer Druck zur Finalmessung

mLVP2: mittlerer linksventrikulärer Druck zur Finalmessung
sRVP2: systolischer rechtsventrikulärer Druck zur Finalmessung
dRVP2: diastolischer rechtsventrikulärer Druck zur Finalmessung
mRVP2: mittlerer rechtsventrikulärer Druck zur Finalmessung
QPA2: pulmonalarterieller Fluss zur Finalmessung
PVR2: pulmonalvaskulärer Widerstand zur Finalmessung
PVR * KO2: pulmonalvaskulärer Widerstand bezogen auf die Körperoberfläche zur Finalmessung
mmHg: Millimeter Quecksilbersäule
l: Liter
min: Minute
KO: Körperoberfläche

7.4 Endothelinkonzentration der Kontroll- und Shuntschweine während des Versuchsverlaufs

Tabelle 36: Endothelinkonzentration [pg/ml] der Kontrollschweine (K1 bis K5) während des Versuchsverlaufs mit Mittelwerten \pm Standardfehler (MW \pm SE)

KONTROLLGRUPPE				
	t = Beginn der OP [pg/ml]	t = unmittelbar nach Shuntimplantation [pg/ml]	t = Ende der OP [pg/ml]	t = Finalmessung [pg/ml]
K 1	2,453		3,119	2,059
K 2	1,975		1,272	2,435
K 3	2,116		2,094	
K 4	1,299		2,137	2,492
K 5	1,727		2,227	2,131
MW \pm SE	1,914 \pm 0,19		2,170 \pm 0,29	2,279 \pm 0,11

Tabelle 37: Endothelinkonzentration [pg/ml] der Shuntschweine (S1 bis S12) während des Versuchsverlaufs mit Mittelwerten \pm Standardfehler (MW \pm SE)

SHUNTGRUPPE				
	t = Beginn der OP [pg/ml]	t = unmittelbar nach Shuntimplantation [pg/ml]	t = Ende der OP [pg/ml]	t = Finalmessung [pg/ml]
S 1	1,818	4,712	3,856	4,718
S 2	1,593	1,503	2,991	1,832
S 3	1,566	2,221	2,308	2,357
S 4	1,809	3,619	5,28	2,662
S 5	1,525	3,233	7,754	5,523
S 6	2,215	3,394	5,664	2,039
S 7	1,713	3,864	3,809	
S 8	1,527	3,673	3,062	
S 9	0,933	2,868		
S 10	1,363	1,592	2,372	
S 11	2,216	2,996	2,002	
S 12	1,807	4,223	3,599	
MW \pm SE	1,674 \pm 0,10	3,158 \pm 0,29	3,882 \pm 0,52	3,189 \pm 0,63

8 LITERATURVERZEICHNIS

ARAI H., HORI S., ARAMORI I., OHKUBO H., NAKANISHI S. (1990)

“Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor”

Nature 348: 730-732

BALAKRISHNAN S., PANDI P. (1997)

“Endothelins: a brief review”

Indian J Pharmacol 29: 281-288

BERGER R. M. F., BOL-RAAP G., HOP W. J. C., BOGERS A. J. J. C., HESS J. (1998)

“Heparin as a risk factor for perigraft seroma complicating the modified Blalock-Taussig shunt”

J Thorac Cardiovasc Surg 116: 286-292

BLACK S. M., BEKKER J. M., JOHENGEN M. J., PARRY A. J., SOIFER S. J., FINEMAN J. R. (2000)

“Altered regulation of the ET-1 cascade in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension”

Pediatr Res 47: 97-106

BLALOCK A., TAUSSIG H. B. (1945)

“The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia”

JAMA 128: 189-202

BLOCH K. D., HONG C. C., EDDY R. L., SHOWS T. B., QUERTERMOUS T. (1991)

“cDNA cloning and chromosomal assignment of the endothelin 2 gene: vasoactive intestinal contractor peptide is rat endothelin 2”

Genomics 10: 236-242

BOBIK A., GROOMS A., MILLAR J. A., MITCHELL A., GRINPUKEL S. (1990)

“Growth factor activity of endothelin on vascular smooth muscle”

Am J Physiol 258: C408-C415

CACOUB P., DORENT R., NATAF P., CARAYON A., RIQUET M., NOE E., GODEAU P., GANDJBAKHCH I. (1997)

“Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension”

Cardiovasc Res 33: 196-200

CELERMAJER D. S., DOLLERY C., BURCH M., DEANFIELD J. E. (1993a)

“Role of endothelium in the maintenance of low pulmonary vascular tone in normal children”

Circulation 89: 2041-2044

CELERMAJER D. S., SEAMUS C., DEANFIELD J. E. (1993b)

“Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in children with congenital heart disease and abnormal pulmonary hemodynamics”

Circulation 87: 440-446

- CODY R. J., HAAS G. J., BINKLEY P. F., CAPERS Q., KELLEY R.** (1992)
“Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure”
Circulation 85: 504-509
- COOPER C. J., LANDZBERG M. J., ANDERSON T. J., CHARBONNEAU F., CREAGER M. A., PETER G., SELWYN A. P.** (1996)
“Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans”
Circulation 93: 266-271
- DAMMANN J. F., BAKER J. P., MULLER W. H.** (1959)
“Pulmonary vascular changes induced by experimentally produced pulmonary arterial hypertension”
Surg Gynecol Obstet 105: 16-20
- DE CANNIERE D., STEFANIDIS C., BRIMIOULLE S., NAEIJE R.** (1994)
“Effects of chronic aortopulmonary shunt on pulmonary hemodynamic in piglets”
Appl Physiol 77: 1591-1596
- DICARLO V. S., CHEN S. J., MENG Q. C., DURAND J., YANO M., CHEN Y. F., OPARIL S.** (1995)
“ETA-receptor antagonist prevents and reverses chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in rat”
Am J Physiol 269: L690-L697
- DINH XUAN A. T., HIGGENBOTTAM T. W., CLELLAND C., PEPKA-ZABA J., MCGOLDRICK J., WALLWORK J.** (1989)
“Impairment of endothelium-dependent vasorelaxation in secondary pulmonary hypertension (SPH)”
Eur Respir J 2: 667S
- DOUGLAS S. A., OHLSTEIN E. H.** (1997)
“Signal transduction mechanisms mediating vascular actions of endothelin”
J Vasc Res 34: 152-164
- DSCHIETZIG T., RICHTER C., BARTSCH C., BOHME C., HEINZE D., OTT F., ZARTNACK F., BAUMANN G., STANGL K.** (2001)
“Flow-Induced Pressure Differentially Regulates Endothelin-1, Urotensin II, Adrenomedullin, and Relaxin in Pulmonary Vascular Endothelium”
Biochem Biophys Res Commun 289: 245-251.
- DUPUIS J., CERNACEK P., TARDIF J. C., STEWART D. J., GOSSELIN G., DYRDA I., BONAN R., CREPEAU J.** (1998)
“Reduced pulmonary clearance of endothelin-1 in pulmonary hypertension”
Am Heart J 135: 614-620
- DUPUIS J., STEWART D. J., CERNACEK P., GOSSELIN G.** (1996)
“Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1”
Circulation 94: 1578-1584

- EDDAHIBI S., RAFFESTIN B., CLOZEL M., LEVAME M., ADNOT S. (1995)**
“Protection from pulmonary hypertension with an orally active endothelin receptor antagonist in hypoxic rats”
Am J Physiol 268: H828-H835
- EHRENREICH H., ANDERSON R., FOX C., RIECKMANN P., G. H., TRAVIS W., COLIGAN J., KEHRL J., FAUCI A. (1990)**
“Endothelins, peptides with potent vasoactive properties, are produced by human macrophages”
J Exp Med 172: 1741-1748
- FINEMAN J. R., SOIFER S. J., HEYMANN M. A. (1995)**
“Regulation of pulmonary vascular tone in the perinatal period”
Annu Rev Physiol 57: 115-134
- FIRTH J. D., RATCLIFFE P. J. (1992)**
“Organ distribution of the three rat endothelin messenger RNAs and the effects of ischemia on renal gene expression”
J Clin Invest 90: 1023-1031
- FOZARD J. R., PART M. L. (1992)**
“The role of nitric oxide in the regional vasodilator effects of endothelin-1 in the rat”
Br J Pharmacol 105: 744-750
- FRATZ S., GEIGER R., KRESSE H., ROEMER G., HENNIG M., SEBENIG W., HESS J. (2003)**
“Pulmonary blood pressure, not flow, is associated with net endothelin-1 production in the lungs of patients with congenital heart disease and normal pulmonary vascular resistance”
J Thorac Cardiovasc Surg 126: 1724-1729
- FREED M. D. (2001)**
"The pathology, pathophysiology, recognition, and treatment of congenital heart disease"
In: Fuster, V., Alexander, R. W. O'Rourke, R. A. (Hrsg.): *Hurst's the heart*, 10. Auflage, Mc Graw-Hill Publ. Comp., New York, 2: 1837-1898
- FRIEDMAN W. F., SILVERMAN N. (2001)**
"Diseases of the heart, pericardium, and pulmonary vascular bed"
In: Braunwald, E., Zipes, D. P. Libby, P. (Hrsg.): *Heart Disease*, 6. Auflage, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2: 1505-1591
- FUHRMAN B. P., SMITH-WRIGHT D. L., VENKATARAMAN S., HOWLAND D. F. (1989)**
“Pulmonary vascular resistance after cessation of positive end-expiratory pressure”
J Appl Physiol 66: 660-668
- FUKURODA T., FUJIKAWA T., OZAKI S., ISHIKAWA K., YANO M., NISHIKIBE M. (1994)**
“Clearance of circulating endothelin-1 by ETB receptors in rats”
Biochem Biophys Res Commun 199: 1461-1465

FURCHGOTT R. F., VANHOUTTE P. M. (1989)

“Endothelium-derived relaxing and contracting factors”

Faseb J 3: 2007-2018.

FURCHGOTT R. F., ZAWADZKI J. V. (1980)

“The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine”

Nature 288: 373-376

GIAID A. (1998)

“Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension”

Chest 114: 208s-212s

GIAID A., GIBSON S., IBRAHIM N., LEGON S., BLOOM S., YANAGISAWA M., MASAKI T., VARNDELL I., POLAK J. (1989)

“Endothelin-1, an endothelium derived peptide, is expressed in neurons of the human spinal cord and dorsal root ganglia”

Proc Natl Acad Sci USA 86: 7634-7638

GIAID A., SALEH D. (1995)

“Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension”

N Engl J Med 333: 214-221

GRIMSHAW M. J., NAYLOR S., BALKWILL F. R. (2002)

“Endothelin-2 is a hypoxia-induced autocrine survival factor for breast tumor cells”

Mol Cancer Ther 1: 1273-1281

GROSSMAN W. (2000)

"Blood flow measurement: the cardiac output and vascular resistance"

In: Baim, D. S. Grossman, W. (Hrsg.): Grossman's cardiac catheterization, angiography and intervention, 6. Auflage, Lippincott Williams & Wilkins,

Philadelphia: 159-177

GUERREIRO D., LENNOX S. C., ANDERSON R. H. (1988)

“Experimental ventricular hypertrophy in growing pigs”

Int J Cardiol 21: 311-322

HAWORTH S., HISLOP A. (1981)

“Adaption of the pulmonary circulation to extra-uterine life in the pig and its relevance to the human infant”

Cardiovasc Res 15: 108-119

HAWORTH S. G. (1993)

“Pulmonary hypertension in childhood”

Eur Respir J 6: 1037-1043

HEATH D. (1992)

“The rat is a poor animal model for the study of human pulmonary hypertension”

Cardioscience 3: 1-6

HEATH D., EDWARDS J. E. (1958)

“The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease”

Circulation 18: 533-547

HEMSÉN A., PERNOW J., LUNDBERG J. (1991)

“Regional extraction of endothelins and conversion of big endothelin to endothelin-1 in the pig”

Acta Phys Scand 141: 325-334

HERGET J. (1993)

“Animal models of pulmonary hypertension”

Eur Respir Rev 3: 559-563

HICKEY K., RUBANYI G., PAUL R., HIGHSMITH R. (1985)

“Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells”

Am J Physiol 248: C550-C556

HIRATA Y., TAKAGI Y., FUKUDA Y., MARUMO F. (1989)

“Endothelin is a potent mitogen for rat vascular smooth muscle cells”

Atherosclerosis 78: 225-228

IGNARRO L. J. (1989)

“Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein”

Circ Res 65: 1-21

IGNARRO L. J., BUGA G. M., WOOD K. S., BYRNS R. E., CHAUDHURI G. (1987)

“Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide”

Proc Natl Acad Sci U S A 84: 9265-9269.

INOUE A., YANAGISAWA M., KIMURA S., KASUYA Y., MIYAUCHI T., GOTO K., MASAKI T. (1989a)

“The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes”

Proc Natl Acad Sci U S A 86: 2863-2867

INOUE A., YANAGISAWA M., TAKUWA Y., MITSUI Y., KOBAYASHI M., MASAKI T. (1989b)

“The human preproendothelin-1 Gene”

J Biol Chem 264: 14954-14959

ISHIKAWA S., MIYAUCHI T., UENO H., USHINOHAMA H., SAGAWA K., FUSAZAKI N., SUNAGAWA H., HONDA S., SAKAI S., YAMAGUCHI I. (1995)

“Influence of pulmonary blood pressure and flow on endothelin-1 production in humans”

J Cardiovasc Pharmacol 26 Suppl 3: S429-S433

- ITOH Y., YANAGISAWA M., OHKUBO S., KIMURA C. (1988)**
“Cloning and sequence analysis of cDNA encoding the precursor of a human endothelium-derived vasoconstrictor peptide, endothelin: identity of human and porcine endothelin”
FEBS 231: 440-444
- KASUYA Y., TAKUWA Y., YANAGISAWA M., KIMURA S., GOTO K., MASAKI T. (1989)**
“Endothelin-1 induces vasoconstriction through two functionally distinct pathways in porcine coronary artery: contribution of phosphoinositol turnover”
Biochem Biophys Res Commun 161: 1049-1055
- KOUCHOUKOS N. T., BLACKSTONE E. H., KIRKLIN J. W. (1978)**
“Surgical implications of pulmonary hypertension in congenital heart disease”
Adv Cardiol 22: 225-231
- KOUREMBANAS S., MARSDEN P. A., MCQUILLAN L. P., FALLER D. V. (1991)**
“Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium”
J Clin Invest 88: 1054-1057
- KULIK T. J., FOKER J. E., LUCAS R. V., JR., ANDERSON R. W., LOCK J. E. (1981)**
“Postoperative hemodynamics in children with polytetrafluoroethylene shunts”
Circulation 64: II123-130.
- LÜSCHER T. F., BARTON M. (2000)**
“Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs”
Circulation 102: 2434-2440
- LUTZ J., GORENFLO M., HABIGHORST M., LANGE P. E., HOCHER B. (1999)**
“Endothelin-1 and Endothelin-receptors in lung biopsies of patients with pulmonary hypertension due to congenital heart disease”
Clin Chem Lab Med 37: 423-428
- MACCUMBER M., ROSS C., GLASER B., SNYDER S. (1989)**
“Endothelin: visualization of mRNAs by in situ hybridisation provides evidence for local action”
Proc Natl Acad Sci USA 86: 7285-7289
- MASAKI T., KIMURA S., YANAGISAWA M., GOTO K. (1991)**
“Molecular and cellular mechanism of endothelin regulation. Implications for vascular function”
Circulation 84: 1457-1468
- MICHAEL J. R., MARKEWITZ B. A. (1996)**
“Endothelins and the lung”
Am J Respir Crit Care Med 154: 555-581
- MICHEL R. P., LANGLEBEN D., DUPUIS J. (2003)**
“The endothelin system in pulmonary hypertension”
Can J Physiol Pharmacol 81: 542-554

MILNER P., BODIN P., LOESCH A., BURNSTOCK G. (1990)

“Rapid release of endothelin and ATP from isolated aortic endothelial cells exposed to increased flow”

Biochem Biophys Res Commun 170: 649-656

NICOD L. P. (2003)

“Pulmonary Hypertension”

Swiss Med Wkly 133: 103-110

OHKUBO S., OGI K., HOSOYA M., MATSUMOTO H., SUZUKI N., KIMURA C., ONDA H., FUJINO M. (1990)

“Specific expression of human endothelin-2 (ET-2) gene in a renal adenocarcinoma cell line”

FEBS Lett 274: 136-140

OKADA M., YAMASHITA C., OKADA M., OKADA K. (1995)

“Role of Endothelin-1 in beagles with Dehydromonocrotaline-induced pulmonary hypertension”

Circulation 92: 114-119

OZAKI S., OHWAKI K., IHARA M., FUKURODA T., ISHIKAWA K., YANO M. (1995)

“ETB-mediated regulation of extracellular levels of endothelin-1 in cultured endothelial cells”

Biochem Biophys Res Commun 209: 483-489

PALMER R. M. J., FERRIGE A. G., MONCADA S. (1987)

“Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor”

Nature 327: 324-326

PALMER R. M. J., FERRIGE A. G., MONCADA S. (1988)

“Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine”

Nature 333: 664-666

PARSI R. A., PARSI E. (2001)

"Angeborene Herzfehler"

In: Parsi, R. A. Parsi, E. (Hrsg.): *Kardiologie/Angiologie*, 1. Auflage, Urban & Fischer, München; Jena: 196-261

PARVIZ M., BOUSAMRA M., CHAMMAS J. H., BIRKS E. K., PRESBERG K. W., JACOBS E. R., NELIN L. (1999)

“Effects of chronic pulmonary overcirculation on pulmonary vasomotor tone”

Ann Thorac Surg 67: 522-527

PERKETT E. A., BRIGHAM K. L., MEYRICK B. (1990)

“Granulocyte depletion attenuates sustained pulmonary hypertension and increased pulmonary vascular vasoreactivity caused by continuous air embolization in sheep”

Am Rev Respir Dis 141

PERREAULT T., BARIBEAU J. (1995)

“Characterization of endothelin receptors in newborn piglet lung”

Am J Physiol 268: L607-L614

RABINOVITCH M., BOTHWELL T., HAYAKAWA B. N., WILLIAMS W. G., TRUSLER G. A., ROWE R. D., OLLEY P. M., CUTZ E. (1986)

“Pulmonary artery endothelial abnormalities in patients with congenital heart defects and pulmonary hypertension”

Lab Invest 55: 632-653

RABINOVITCH M., HAWORTH S. G., CASTANEDA A. R., NADAS A. S., REID L. M. (1978)

“Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease”

Circulation 58: 1107-1122

RAKUGI H., TABUCHI Y., NAKAMURA M., NAGANO M., HIGASCHIMORI K., MIKAMI H., OGIHARA T. (1990)

“Evidence for endothelin-1 release from resistance vessels of rats in response to hypoxia”

Biochem Biophys Res Commun 169: 973-977

RANDALL M. D. (1991)

“Vascular activities of the endothelins”

Pharmac Ther 50: 73-93

REMUZZI G., BENIGNI A. (1993)

“Endothelins in the control of cardiovascular and renal function”

Lancet 342: 589-593

RENDAS A., BRANTHWAITE M., REID L. (1978)

“Growth of pulmonary circulation in normal pig - structural analysis and cardiopulmonary function”

J Appl Physiol 45: 806-817

RENDAS A., LENNOX S., REID L. (1979)

“Aorta-pulmonary shunts in growing pigs. Functional and structural assessment of the changes in the pulmonary circulation”

J Thorac Cardiovasc Surg 77: 109-118.

RICH S. (2001)

"Pulmonary Hypertension"

In: Braunwald, E., Zipes, D. P. Libby, P. (Hrsg.): Heart Disease, 6. Auflage, W.B. Saunders, Philadelphia, 2: 1908-1935

ROMEIS B. (1989)

"Mikrotome; Aufziehen der Schnitte und Vorbereitung zur Färbung; Färben der Schnitte"

In: Böck, P. (Hrsg.): Mikroskopische Technik, 17. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München: 153-250

RONDELET B., KERBAUL F., MOTTE S., VAN BENEDEN R., REMMELINK M., BRIMIOULLE S., MCENTEE K., WAUTHY P., SALMON I., KETELSLEGERS J. M., NAEIJE R. (2003)

“Bosentan for the prevention of overcirculation-induced experimental pulmonary arterial hypertension”

Circulation 107: 1329-1335.

ROSENZWEIG E., BARST R. J. (2002)

“Eisenmenger's Syndrome: current management”

Prog Cardiovasc Dis 45: 129-138

RUDOLPH A. M. (2001a)

"The fetal circulation and postnatal adaption"

In: Rudolph, A. M. (Hrsg.): Congenital diseases of the heart: clinical-physiological considerations, 2. Auflage, Futura Publishing Company, San Francisco: 3-44

RUDOLPH A. M. (2001b)

"Functional assesment"

In: Rudolph, A. M. (Hrsg.): Congenital diseases of the heart: clinical-physiological considerations, 2. Auflage, Futura Publishing Company, San Francisco: 45-84

RUDOLPH A. M. (2001c)

"Prenatal and postnatal pulmonary circulation"

In: Rudolph, A. M. (Hrsg.): Congenital diseases of the heart: clinical-physiological considerations, 2. Auflage, Futura Publishing Company, San Francisco: 121-154

SAHOO M., SAHU M., KALE S., SAXENA N. (2001)

“Serous fluid leakage following modified Blalock-Taussig operation using PTFE grafts”

Indian Heart J 53: 328-331

SAKAMOTO H., SASAKI S. H., Y., IMAI T., ANDO K., IDA T., SAKURAI T., YANAGISAWA M., MASAKI T., MARUMO F. (1990)

“Production of endothelin-1 by rat cultured mesangial cells”

Biochem Biophys Res Commun 169: 462-468

SAKURAI T., YANAGISAWA M., TAKUWA Y., MIYAZAKI H., KIMURA S., GOTO K., MASAKI T. (1990)

“Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor”

Nature 348: 732-735

STEINHORN R. H., FINEMAN J. R. (1999)

“The pathophysiology of pulmonary hypertension in congenital heart disease”

Artif Organs 23: 970-974.

STELZNER T. J., O'BRIEN R. F., YANAGISAWA M., SAKURAI T., SATO K., WEBB S., ZAMORA M., MCMURTRY I. F., FISHER J. H. (1992)

“Increased lung endothelin-1 production in rats with idiopathic pulmonary hypertension”

Am J Physiol 262: L614-L620

STENBOG E. V., STEINBRUCHEL D. A., THOMSEN A. B., BAANDRUP U., HEICKENDORFF L., INGERSLEV J., ANDERSEN N. T., EMMERTSEN K. (2001)
“The pulmonary vasculature in a neonatal porcine model with increased pulmonary blood flow and pressure”
Cardiol Young 11: 420-430.

STEWART D. J., LEVY R. D., CERNACEK P., LANGLEBEN D. (1991)
“Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease?”
Ann Intern Med 114: 464-469

TCHEKNEVA E., LAWRENCE M. L., MEYRICK B. (2000)
“Cell-specific differences in ET-1 system in adjacent layers of pulmonary artery. A new source of ET-1”
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 278: L813-L821

THURMON J. C., TRANQUILLI W. J., BENSON G. J. (1996a)
"Injectable anesthetics"
In: Thurmon, J. C. (Hrsg.): *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia*, 3. Auflage, Williams & Wilkins,
Baltimore: 210-240

THURMON J. C., TRANQUILLI W. J., BENSON G. J. (1996b)
"Preanesthetics and anesthetic adjuncts"
In: Thurmon, J. C. (Hrsg.): *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia*, 3. Auflage, Williams & Wilkins,
Baltimore: 183-209

TSUTAMOTO T., WADA A., MAEDA Y., ADACHI T., KINOSHITA M. (1994)
“Relation between endothelin-1 spillover in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with chronic heart failure”
J Am Coll Cardiol 23: 1427-1433

UEZONO S., CLARKE W. R. (1995)
“The effect of propofol on normal and increased pulmonary vascular resistance in isolated perfused rabbit lung”
Anesth Analg 80: 577-582

VOELKEL N. F., TUDER R. M. (2000)
“Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: a model for what human disease?”
J Clin Invest 106: 733-738

WEISSBERG P. L., WITCHELL C., DAVENPORT A. P., HESKETH T. R., METCALFE J. C. (1990)
“The endothelin peptides ET-1, ET-2, ET-3 and sarafotoxin S6b are co-mitogenic with platelet-derived growth factor for vascular smooth muscle cells”
Atherosclerosis 85: 257-262

WIDLITZ A., BARST R. J. (2003)
“Pulmonary arterial hypertension in children”
Eur Respir J 21: 155-176.

WIKLUND N. P., PERSSON M. G., GUSTAFSSON L. E., MONCADA S., HEDQVIST P. (1990)

“Modulatory role of endogenous nitric oxide in pulmonary circulation in vivo”
Eur J Pharmacol 185: 123-124

WILLIAMS G. D., JONES T. K., HANSON K. A., MORRAY J. P. (1999)

“The hemodynamic effects of Propofol on children with congenital heart disease”
Anest Analg 89: 1411-1416

WONG J., REDDY V. M., HENDRICKS MUNOZ K., LIDDICOAT J. R., GERRETS R., FINEMAN J. R. (1995)

“Endothelin-1 vasoactive responses in lambs with pulmonary hypertension and increased pulmonary blood flow”
Am J Physiol 269: H1965-H1972

YANAGISAWA M., INOUE A., ISHIKAWA T., KASUYA Y., KIMURA S., KUMAGAYE S., NAKAJIMA K., WATANABE T. X., SAKAKIBARA S., GOTO K., MASAKI T. (1988a)

“Primary structure, synthesis and biological activity of rat endothelin, an endothelium-derived vasoconstrictor peptide”
Proc Natn Acad Sci 85: 6964-6967

YANAGISAWA M., KURIHARA H., KIMURA S., TOMOBE Y., KOBAYASHI M., MITSUI Y., YAZAKI Y., GOTO K., MASAKI T. (1988b)

“A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells”
Nature 332: 411-415

YANAGISAWA M., MASAKI T. (1989)

“Endothelin, a novel endothelium-derived peptide”
Biochem Pharmacol 38: 1877-1883

YORIKANE R., MIYAUCHI T., SAKAI S., SAKURAI T., YAMAGUCHI I., SUGISHITA Y., GOTO K. (1993)

“Altered expression of ETB-receptor mRNA in the lung of rats with pulmonary hypertension”
J Cardiovasc Pharmacol 22: S336-S338.

YOSHIBAYASHI M., NISHIOKA K., NAKAO K., SAITO Y., MATSUMURA M., UEDA T., TEMMA S., SHIRAKAMI G., IMURA H., MIKAWA H. (1991)

“Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation”
Circulation 84: 2280-2285

YOSHIZUMI M., KURIHARA H., SUGIYAMA T., TAKAKU F., YANAGISAWA M., MASAKI T., YAZAKI Y. (1989)

“Hemodynamic shear stress stimulates endothelin production by cultured endothelial cells”
Biochem Biophys Res Commun 161: 859-864

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach der WHO von 1998 (RICH 2001)	3
Tabelle 2: Einteilung der PHT nach HEATH und EDWARDS (1958) bzw. nach RABINOVITCH et al. (1978)	5
Tabelle 3: Einteilung der Schweregrade des PVR	8
Tabelle 4: Pulmonale Hämodynamik beim heranwachsenden Schwein	17
Tabelle 5: Übersicht des Tierversuches mit Einteilung in Kontroll- und Shuntgruppe	22
Tabelle 6: Ermittelte Parameter während Shunt-OP vor Anbringen der Gefäßprothese bzw. während Kontroll-OP	33
Tabelle 7: Ermittelte Parameter direkt nach Anbringen der Gefäßprothese bei Shunt-OP:	34
Tabelle 8: ermittelte Parameter 5 Wochen post operationem bei Finalmessung der Shunt- und Kontrollgruppe	35
Tabelle 9: Mittlerer systemischer Blutdruck der Vorversuchsgruppe; Absolutwerte	38
Tabelle 10: Pulmonalarterieller Druck der Vorversuchsgruppen; Absolutwerte	39
Tabelle 11: Mittlerer linksatrialer Druck der Vorversuchsgruppen; Absolutwerte	40
Tabelle 12: Fluss in der A. pulmonalis der Vorversuchsgruppen; Absolutwerte	41
Tabelle 13: Pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand der Vorversuchsgruppen; Absolutwerte ..	42
Tabelle 14: Pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand der Vorversuchsgruppe bezogen auf die Körperoberfläche; Absolutwerte	43
Tabelle 15: Gewichtsveränderung; Relativwerte	45
Tabelle 16: Gewichtsveränderung; Absolutwerte	45
Tabelle 17: Mittlerer systemischer Druck; Relativwerte	47
Tabelle 18: Mittlerer systemischer Blutdruck; Absolutwerte	48
Tabelle 19: systolischer, diastolischer, mittlerer pulmonalarterieller Druck; Relativwerte.....	50
Tabelle 20: systolischer, diastolischer, mittlerer pulmonalarterieller Druck; Absolutwerte....	51
Tabelle 21: Mittlerer linksatrialer Druck; Relativwerte	52
Tabelle 22: Mittlerer linksatrialer Druck; Absolutwerte	52
Tabelle 23: Fluss in der A. pulmonalis; Relativwerte	54
Tabelle 24: Fluss in der A. pulmonalis; Absolutwerte	54
Tabelle 25: PVR und PVR bezogen auf die Körperoberfläche; Relativwerte	56
Tabelle 26: PVR und PVR bezogen auf die Körperoberfläche; Absolutwerte	56
Tabelle 27: mRVP zur Finalmessung; Absolutwerte	57
Tabelle 28: mLVP zur Finalmessung; Absolutwerte	58
Tabelle 29: Endothelinkonzentration der Shunt- und Kontrollgruppe im Versuchsverlauf; Relativwerte.....	62
Tabelle 30: Endothelinkonzentration der Shunt- und Kontrollgruppe im Versuchsverlauf; Absolutwerte	62
Tabelle 31: Basalwerte der hämodynamischen Messungen der Kontrollschweine K1 bis K5 mit Mittelwerten \pm Standardfehler (MW \pm SE)	81
Tabelle 32: Basalwerte der hämodynamischen Messungen der Shuntschweine S1 bis S12 mit Mittelwerten \pm Standardfehler (MW \pm SE)	82
Tabelle 33: systemischer arterieller Blutdruck der Shuntschweine S1 bis S12 nach Öffnen des Shuntes bei Shuntimplantation (Zeitpunkt 1') mit Mittelwerten \pm Standardfehler (MW \pm SE), jeweils systolisch (sAoP1'), diastolisch (dAoP1'), sowie der mittlere systemische arterielle Blutdruck (mAoP1')	83
Tabelle 34: Hämodynamische Werte der Kontrollschweine (K1 bis K4) zur Finalmessung mit Mittelwerten \pm Standardfehler (MW \pm SE)	84
Tabelle 35: Hämodynamische Werte der Shuntschweine (S1 bis S6) zur Finalmessung mit Mittelwerten \pm Standardfehler (MW \pm SE)	85

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 36: Endothelinkonzentration [pg/ml] der Kontrollschweine (K1 bis K5) während des Versuchsverlaufs mit Mittelwerten \pm Standardfehler (MW \pm SE).....	86
Tabelle 37: Endothelinkonzentration [pg/ml] der Shuntschweine (S1 bis S12) während des Versuchsverlaufs mit Mittelwerten \pm Standardfehler (MW \pm SE).....	86

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Regulierung des pulmonalen Gefäßtonus (modifiziert nach FINEMAN et al. 1995)..... 7

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Endothelin-Peptide (modifiziert nach MICHAEL und MARKEWITZ 1996) 10

Abbildung 3: Biosynthese des ET-1 (MASAKI et al. 1991) 12

Abbildung 4: Schematische Darstellung des Ausklemmens der Aorta und Annähens des Shunttes in fortlaufender Nahttechnik.....25

Abbildung 5: Gore-tex[®] Shunt in situ 26

Abbildung 6: Gore-tex[®] Shunt; Länge 2,2 cm; Durchmesser: 0,6 cm..... 26

Abbildung 7: Ultraschallflusssonde; Durchmesser 14mm (Transonic[®] Flowprobe)..... 29

Abbildung 8: Mittlerer systemischer Blutdruck der Vorversuchsgruppe mit \pm SE 38

Abbildung 9: Mittlerer pulmonalarterieller Druck der Vorversuchsgruppe mit \pm SE 39

Abbildung 10: Mittlerer linksatrialer Druck der Vorversuchsgruppe mit \pm SE..... 40

Abbildung 11: Fluss in der A. pulmonalis der Vorversuchsgruppen mit \pm SE..... 41

Abbildung 12: Pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand der Vorversuchsgruppen mit \pm SE..... 42

Abbildung 13: Pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand der Vorversuchsgruppe bezogen auf die Körperoberfläche mit \pm SE..... 43

Abbildung 14: Gewichtsveränderung in Prozent mit \pm SE 45

Abbildung 15: Mittlerer systemischer Blutdruck in Prozent mit \pm SE 47

Abbildung 16: Systolischer pulmonalarterieller Druck in Prozent mit \pm SE..... 49

Abbildung 17: Diastolischer pulmonalarterieller Druck in Prozent mit \pm SE 49

Abbildung 18: Mittlerer pulmonalarterieller Druck in Prozent mit \pm SE 50

Abbildung 19: Mittlerer linksatrialer Druck in Prozent mit \pm SE..... 52

Abbildung 20: Fluss in der A. pulmonalis in Prozent mit \pm SE..... 53

Abbildung 21: Pulmonalvaskulärer Widerstand in Prozent mit \pm SE..... 55

Abbildung 22: Pulmonalvaskulärer Widerstand bezogen auf die Körperoberfläche mit \pm SE 55

Abbildung 23: Mittlerer rechtsventrikulärer Druck mit \pm SE 57

Abbildung 24: Mittlerer linksventrikulärer Druck mit \pm SE..... 58

Abbildung 25: Endothelialisierung über Shuntöffnung auf Seite der A. pulmonalis 59

Abbildung 26: Organisierter Thrombus im Shuntlumen..... 59

Abbildung 27: Vergleich der Endothelinkonzentration der Shunt- und Kontrollgruppe mit \pm SE; Relativwerte 61

Abbildung 28: Endothelinkonzentration der Shuntgruppe im Versuchsverlauf mit \pm SE; Absolutwerte..... 61

Abbildung 29: Lungenbiopsie von Shuntschwein S1; Shunt nach 5 Wochen zur Finalmessung noch durchgängig 64

Abbildung 30: Lungenbiopsie von Shuntschwein S4, Shuntöffnung nach 5 Wochen mit Endothel überzogen 65

Abbildung 31: Lungenbiopsie von Kontrollschwein K3 65

11 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	Prozent
A.	Arteria
ACH	Acetylcholin
BALT	Broncho-assoziiertes lymphatisches Gewebe
bzw.	beziehungsweise
Ca	Calcium
ca.	circa
cDNA	konträre Desoxyribonucleinsäure
cm	Centimeter
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
d	Tag
dAoP	diastolischer systemischer Druck
DL	Deutsche Landrasse
dLAP	diastolischer linksatrialer Druck
dLVP	diastolischer linksventrikulärer Druck
dPAP	diastolischer pulmonalarterieller Druck
dRVP	diastolischer rechtsventrikulärer Druck
EDRF	endothelium-derived-relaxing-factor
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
eNOS	endotheliale Nitroxid-Synthase
et al.	et alteri
ET	Endothelin
EvG	Elastica van Gieson
GMP	Guanosinmonophosphat
h	Stunde
HIV	human immunodeficiency virus
I.E.	Internationale Einheiten
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
KCl	Kaliumchlorid
kg	kilogramm
KGW	Körpergewicht
l.	Liter
mAoP	mittlerer systemischer Druck
mg	Milligramm
min.	Minuten
mLAP	mittlerer linksatrialer Druck
mLVP	mittlerer linksventrikulärer Druck
Mm.	Musculi
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
mRNA	messenger Ribonucleinsäure
mRVP	mittlerer rechtsventrikulärer Druck
MW	Mittelwert
N.	Nervus
NaCl	Natriumchlorid
NO	Nitroxid
OP	Operation
p	Signifikanz

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

PA	Pulmonalarterie
PEEP	positive endexpiratory pressure
pg	pikogramm
PHT	pulmonale Hypertonie
ppET	pre-pro-Endothelin
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
Qp	Fluss in Arteria Pulmonalis
s.o.	siehe oben
sAoP	systolischer systemischer Druck
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
sLAP	systolischer linksatrialer Druck
sLVP	systolischer linksventrikulärer Druck
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
sRVP	systolischer rechtsventrikulärer Druck
TNF α	Tumornekrosefaktor α
V.	Vena
VIC	vasoactive intestinal contractor
vs.	versus
w	Woche
WHO	world health organization
ZNS	zentrales Nervensystem

12 DANKSAGUNG

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. vet. M. Stangassinger danke ich für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Gänsbacher, Direktor des Instituts für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der TU München, für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Herrn Prof. Dr. med. J. Hess danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung und die Bereitstellung sämtlicher Materialien.

Mein herzlicher Dank gilt besonders Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt für die allzeit freundliche Unterstützung und die sehr gründliche Durchsicht dieser Dissertation.

Des weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. med. vet. I. Pragst sowie Herrn Dr. med. S. Fratz für die gute Betreuung, wissenschaftliche Unterstützung sowie Korrekturlesung dieser Dissertation bedanken.

Ganz herzlich danke ich meinem OP-Team mit Frau Dr. med. vet. J. Henke, Frau Dr. med. vet. C. Baumgartner, Frau T. Keller und allen anderen, die mir tatkräftig zur Seite standen.

Für die gute und freundliche Zusammenarbeit bedanke ich mich bei allen OP-Schwestern und Tierpflegern.

Ebenso danke ich Frau Dr. med. vet. M.-L. Schmeller sowie Frau Dr. med. vet. T. Staßen für ihre histologische Unterstützung.

Mein großer Dank gilt auch Frau Dr. med. Ma Qing, Frau G. Römer und Frau K. Diemer aus dem experimentellen Labor der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des Deutschen Herzzentrums.

Für die Beratung in der Erstellung der Statistik danke ich Frau Dipl. Stat. R. Hollweck.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei all meinen Freunden für die moralische oder auch computertechnische Unterstützung sowie für ihre konstruktive Kritik bedanken.

Ansonsten danke ich meinem Bruder für das Zusammenbauen meines Computers, ohne den die Fertigstellung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern einen ganz herzlichen Dank aussprechen, die mir diesen Werdegang ermöglicht haben.

13 LEBENS LAUF

Name, Vorname: Wagner, Silvia

geboren am: 11.6.1976

Geburtsort: Albstadt – Ebingen

Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Heide Wagner
 Dieter Wagner

Geschwister: Andreas Wagner

Schulbildung: Grundschule 1982 bis 1986
 Gymnasium 1986 bis 1995

Studium: Studium der Veterinärmedizin an der Ludwig-Maximilians-
 Universität in München von November 1995 bis März 2001.

Approbation: 3. April 2001

Dissertation: Beginn im Mai 2001 am Klinikum rechts der Isar am Institut für
 experimentelle Onkologie und Therapieforchung.

Berufstätigkeit: Seit 1. Dezember 2002 Anstellung als Tierärztin bei ProCorde
 GmbH.