

Aus der Klinik für Herzchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

Induktion einer chronisch stabilen Herzinsuffizienz am
Schafsmodell

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Carolin Torregroza

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf
gez.:

Dekan/in: Univ.-Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Diyar Saeed

Zweitgutachter/in: PD Dr. med. Stephan Urs Sixt

Meinem Vater Dr. med. Michael Torregroza

In ewiger Liebe und Dankbarkeit

Ergebnisse und Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Reproducible Model for Chronic Stable Heart Failure in Ovine Species

Carolin Torregroza, Najla Sadat, Claudio J. R. Gomez Hamacher, Daniel Scheiber, Jil-Cathrin von der Beek, Ralf Westenfeld, Ivonne Jeanette Knorr, Payam Akhyari, Martin Sager, Artur Lichtenberg, Diyar Saeed

Artif Organs. 2020 Sep; 44 (9): 947-954. doi: 10.1111/aor.13772.

Establishing Chronic Stable Heart Failure in Ovine Model; is it Feasible?

Torregroza C., Sadat N., von der Beek J., Scheiber D., Akhyari P., Lichtenberg A., Saeed D.
47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Februar 2018 in Leipzig (Vortrag)

Reproducible Model for Chronic stable Heart Failure in Ovine Species

Carolin Torregroza, Najla Sadat, Claudio J. R. Gomez Hamacher, Daniel Scheiber, Jil-Cathrin von der Beek, Ralf Westenfeld, Ivonne Jeanette Knorr, Payam Akhyari, Martin Sager, Artur Lichtenberg, Diyar Saeed

27th Annual Meeting, International Society for Mechanical Circulatory Support
Oktober 2019 in Bologna, Italien (Vortrag)

Establishing Chronic Stable Heart Failure in Ovine Model; is it Feasible?

Torregroza C., Sadat N., von der Beek J., Knorr I.J., Sager M., Scheiber D., Akhyari P., Lichtenberg A., Saeed D.

38th Annual Meeting & Scientific Sessions, The International Society for Heart and Lung Transplantation

April 2018 in Nizza, Frankreich (Poster)

Establishing Chronic Stable Heart Failure in Ovine Model; is it Feasible?

Sadat N., Torregroza C., Scheiber D., Gomez C., Westenfeld R., von der Beek J., Knorr I.J., Akhyari P., Sager M., Lichtenberg A., Saeed D.

39th Annual Meeting & Scientific Sessions, The International Society for Heart and Lung Transplantation

April 2019 in Orlando, Florida USA (Poster)

Zusammenfassung (deutsch)

Herzinsuffizienz betrifft ca. 26 Millionen Menschen weltweit und stellt damit eine globale Epidemie dar. Großtiermodelle spielen eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung neuer Therapiekonzepte, insbesondere in der präklinischen Erprobung von mechanischen Unterstützungssystemen. In den letzten Jahren wurden verschiedene Tiermodelle der Herzinsuffizienz entwickelt, allerdings waren nur wenige davon erfolgreich eine stabile chronische Herzinsuffizienz zu erzielen. Das Ziel unserer Studie war die Etablierung eines stabilen, reproduzierbaren Schafsmodells der chronischen Herzinsuffizienz.

Zwanzig Schafe wurden mittels einer Linksthorakotomie operiert. Die Herzinsuffizienz wurde durch transmurale Ligaturen der Rami Diagonales und Marginales der linken Koronararterie induziert. Die perioperativen hämodynamischen und echokardiographischen Parameter wurden im Versuchsverlauf erhoben.

Insgesamt wurden 3 ± 1 Ligaturen pro Schaf durchgeführt. Dreizehn Versuchstiere haben die Prozedur überlebt und wurden über 15 ± 5 Tage beobachtet. Der mittlere arterielle Druck, die Herzfrequenz, der mittlere pulmonalarterielle Druck, der zentralvenöse Druck und das Herzzeitvolumen waren bei der *Baseline* Messung im Vergleich zur *Latest* Messung vor Versuchsende (75 ± 14 mmHg) und (68 ± 16 mmHg) $p = 0.261$; (72 ± 9 b/min) und (100 ± 28 b/min) $p = 0.01$; (15 ± 4 mmHg) und (18 ± 5 mmHg) $p = 0.034$; (10 ± 6 mmHg) und (8 ± 4 mmHg) $p = 0.326$; ($3,4 \pm 1$ L/min) und ($3,9 \pm 1$ L/min) $p = 0.286$. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) lag bei der *Baseline* Messung bei 63 ± 13 %, zum Zeitpunkt der *Latest* Messung nur noch bei 43 ± 6 %, $p = 0,012$.

Die klinischen Symptome und ein drastischer Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes und der Herzfrequenz sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion haben sich als sensitivste Parameter einer Herzinsuffizienz herausgestellt. Wir konnten ein reproduzierbares und stabiles Modell der chronischen Herzinsuffizienz am Schaf etablieren, welches sich vielversprechend zeigt für zukünftige Forschungen im Bereich der Herzinsuffizienz

Zusammenfassung (englisch)

Heart Failure (HF) is considered a global health burden, affecting over 26 million people worldwide. Animal models play a crucial role in preclinical testing of new treatments for HF, especially ventricular assist devices (VAD). Various animal models have been described to create chronic HF – however, there are only few truly successful, reproducible models. Establishing a chronic HF model is challenging, particularly in sheep. The aim of this study was to establish a reproducible model of HF in an ovine model.

Twenty sheep were operated using the left thoracotomy approach. Chronic HF was induced through ligation of the diagonal and marginal branches only. Perioperative hemodynamic and echocardiographic parameters were compared.

A total of (3 ± 1) coronary ligations were used. Thirteen animals survived the procedure and were followed up for (15 ± 5) days. The mean arterial pressure, heart rate (HR), mean pulmonary artery pressure (mPAP), central venous pressure and cardiac output at baseline and prior to animal sacrifice was $(75 \pm 14 \text{ mmHg})$ and $(68 \pm 16 \text{ mmHg})$ $p = 0.261$; $(72 \pm 9 \text{ b/min})$, $(100 \pm 28 \text{ b/min})$ $p = 0.01$; $(15 \pm 4 \text{ mmHg})$ and $(18 \pm 5 \text{ mmHg})$ $p = 0.034$; $(10 \pm 6 \text{ mmHg})$ and $(8 \pm 4 \text{ mmHg})$ $p = 0.326$; $(3,4 \pm 1 \text{ L/min})$ and $(3,9 \pm 1 \text{ L/min})$ $p = 0.286$ respectively. The LVEF, at baseline and prior to animal sacrifice was $(63 \pm 13 \%)$ and $(43 \pm 6 \%)$ $p = 0,012$. Twelve surviving animals were supported with LVAD in a follow-up procedure.

Chronic stable HF in sheep was successively established. Clinical symptoms and drastic increase in the mPAP and HR as well as echo findings were the most sensitive parameters of HF. This reproducible ovine model has proven to be highly promising for research regarding HF.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
BGA	Blutgasanalyse
<i>Bpm</i>	<i>beats per minute</i>
BZ	Blutzucker
CI	<i>cardiac index</i>
CO	<i>cardiac output</i>
Echo	Echokardiographie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
EDV	Enddiastolisches Volumen
ESV	Endsystolisches Volumen
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
γ -GT	Gamma-Glutamyltranspeptidase
Hb	Hämoglobin
HF _r EF	<i>Heart Failure with reduced ejection fraction</i>
HF _p EF	<i>Heart Failure with preserved ejection fraction</i>
HF _{mr} EF	<i>Heart Failure mid-range ejection fraction</i>
Hkt	Hämatokrit
HZV	Herzzeitvolumen
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
KG	Kilogramm
LAD	<i>left anterior descending</i>
LVAD	<i>left ventricular assist device</i>
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M.	Muskulus
MAP	<i>mean arterial pressure</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OP	Operation
PAK	Pulmonalkatheter
PAP _m	<i>mean pulmonary arterial pressure</i>
R.	Ramus
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RIVP	Ramus interventricularis posterior
SpO ₂	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
s.c.	subcutan
SV	Schlagvolumen
SVR	<i>systemic vascular resistance</i> / totaler peripherer Widerstand
V.	Vena
VAD	<i>ventricular assist device</i>
ZETT	Zentralen Einrichtung für Tierforschung und Tierschutzaufgaben Düsseldorf
ZVD	Zentralvenöser Druck

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG (DEUTSCH)	I
ZUSAMMENFASSUNG (ENGLISCH)	II
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1 EINLEITUNG	1
1.1 HERZINSUFFIZIENZ	2
1.1.1 Definition	2
1.1.2 Epidemiologie	4
1.1.3 Mortalität	5
1.1.4 Hospitalisierungsraten und Gesundheitskosten	7
1.1.5 Ätiologie und Pathophysiologie	8
1.1.6 Therapie	10
1.1.7 Linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD)	13
1.2 TIERMODELLE	16
1.2.1 Kleintiermodelle der Herzinsuffizienz	16
1.2.2 Großtiermodelle der Herzinsuffizienz	17
1.3 MODELLE ZUR INDUKTION DER HERZINSUFFIZIENZ	19
1.3.1 Tachykardie-induziert	19
1.3.2 Toxisch	20
1.3.3 Mikroembolisation	20
1.3.4 Ligation	21
1.4 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	22
2 MATERIAL UND METHODEN	23
2.1 MATERIAL	23
2.1.1 Tierversuchsgenehmigung	23
2.1.2 Versuchstiere	23
2.1.3 Verwendete Medikamente	25
2.1.3.1 <i>Einleitung und Anästhesie</i>	26
2.1.3.2 <i>Intraoperative Medikamente</i>	26
2.1.3.3 <i>Postoperative Medikamente</i>	27
2.1.4 Verbrauchsmaterialien	29
2.1.5 Nahtmaterial	29
2.1.6 Verwendete Laborgeräte	30
2.1.7 Software	30
2.2 METHODEN	31
2.2.1 Tierhaltung und präoperative Betreuung	31

2.2.2	Narkoseeinleitung und Anästhesie	32
2.2.3	Operative Durchführung	36
2.2.4	Ausleitung	43
2.2.5	Postoperative Versorgung und Überwachung	44
2.2.6	Messungen	48
2.2.6.1	<i>Intraoperative Messungen</i>	48
2.2.6.2	<i>Postoperative Messungen</i>	49
2.2.6.3	<i>Laborchemische Untersuchungen</i>	50
2.2.7	Echokardiographie	51
2.2.8	Abbruchkriterien	55
2.2.9	Statistik	56
3	ERGEBNISSE	57
3.1	VERSUCHSTIERE	57
3.2	LIGATUREN	58
3.3	KLINISCHE ZEICHEN	59
3.4	HÄMODYNAMISCHE PARAMETER	60
3.4.1	Mittlerer Arterieller Blutdruck	60
3.4.2	Mittlerer Pulmonalarterieller Blutdruck	61
3.4.3	Zentralvenöser Druck	62
3.4.4	Herzfrequenz	64
3.4.5	Herzzeitvolumen und Herzindex	65
3.5	ECHOKARDIOGRAPHISCHE PARAMETER	67
3.5.1	Ejektionsfraktion	67
3.5.2	Linksventrikuläre Volumina	68
4	DISKUSSION	70
4.1	VERSUCHSMODELL	70
4.2	EINFLUSS DER NARKOSE	75
4.2.1	Midazolam, Ketamin und Xylazin	76
4.2.2	Fentanyl	77
4.2.3	Isofluran	78
4.3	MESSMETHODEN UND KATHETER	79
4.4	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	80
4.4.1	Klinische Parameter	80
4.4.2	Hämodynamische Parameter	81
4.4.3	Echokardiographische Parameter	85
4.5	AUSBLICK	87

4.6	SCHLUSSFOLGERUNG	88
5	LITERATURVERZEICHNIS	89
6	ANHANG	97
6.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	97
6.2	TABELLENVERZEICHNIS	98
6.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG	99
6.3.1	Mittlerer Arterieller Druck	99
6.3.2	Mittlerer Pulmonalarterieller Druck	100
6.3.3	Zentralvenöser Druck	101
6.3.4	Herzfrequenz	102
6.3.5	Herzzeitvolumen	103
6.3.6	Herzindex	104
6.3.7	Echokardiographie	105
6.3.8	Körpergewicht	106
6.3.9	Deskriptive Statistik	107
6.4	ABBILDUNGEN	108
	DANKSAGUNGEN	110

1 Einleitung

Die Herzinsuffizienz betrifft ca. 2% der europäischen Bevölkerung und ist in den westlichen Industrieländern ein bedeutendes Gesundheitsproblem, insbesondere unter dem Aspekt der älterwerdenden Gesellschaft [1, 2]. In der Gruppe der Menschen über dem 70. Lebensjahr steigt die Prävalenz sogar auf über 10% [3]. Aufgrund des demographischen Wandels der Bevölkerung ist somit in den nächsten Jahren von einem stetigen Anstieg der Prävalenz der Herzinsuffizienz auszugehen [4]. Die Herzinsuffizienz kann insofern als globale Epidemie bezeichnet werden, die das weltweite Gesundheitswesen vor eine immense Herausforderung stellt und deren Bedeutung in den kommenden Jahren und Jahrzehnten noch zunehmen wird [5]. Dabei ist die Langzeitüberlebensrate der Herzinsuffizienz aktuell immer noch unzureichend, teilweise sogar schlechter als bei einigen Krebserkrankungen (wie z.B. Brustkrebs) [6]. Erschwerend kommt die deutlich eingeschränkte Lebensqualität hinzu, die zu einer großen Belastung der Patienten, Angehörigen, Pflegekräfte und dem Gesundheitssystem führt. Einschränkungen der Lungenfunktion, des Kreislaufs und der Abbau der Skelettmuskulatur, die mit einer Herzinsuffizienz einhergehen, führen zu häufigen Krankenhausaufenthalten und drastischer Leistungsminderung [7]. Trotz Optimierung und deutlichem Fortschritt der Therapieoptionen in den letzten Jahren bleibt die Prognose der Patienten mit Herzinsuffizienz weiterhin absolut unzufriedenstellend [5]. Während in den frühen Stadien der Erkrankung noch eine Vielzahl an medikamentösen Therapieansätzen besteht, bleibt für Patienten im Endstadium meist nur noch eine geringe Zahl von Therapiemöglichkeiten. Dabei ist die Herztransplantation immer noch der Goldstandard bei Patienten, die trotz optimaler medikamentöser Therapie weiterhin symptomatisch bleiben [2]. Schätzungen zufolge leben allein in Deutschland 1,8 Millionen Menschen mit medikamentös nicht mehr behandelbarer Herzinsuffizienz, wobei jährlich ca. 250.000 Patienten hinzukommen [4, 8]. Aufgrund der zunehmenden Prävalenz der Erkrankung und der im Gegensatz dazu deutlichen Abnahme der Spenderorgane, haben nur wenige Patienten im Endstadium der Herzinsuffizienz die Möglichkeit durch eine Herztransplantation behandelt zu werden [9]. Um diese Versorgungslücke zu schließen und auch Patienten, die nicht für eine Transplantation gelistet werden können, zu behandeln, werden in den letzten Jahren vermehrt linksventrikuläre Unterstützungssysteme zur Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt [10, 11]. Für die Weiterentwicklung dieser

Behandlungsmöglichkeit ist die Forschung an etablierten Großtiermodellen der chronischen Herzinsuffizienz unentbehrlich.

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition

Herzinsuffizienz wird definiert als die Unfähigkeit des Herzens, den Körper mit ausreichend Blut und damit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Stoffwechsel unter Ruhe- wie unter Belastungsbedingungen zu gewährleisten (WHO 1995) [12].

Die Bezeichnung der Herzinsuffizienz ist allerdings nur ein Überbegriff eines komplexen Syndroms, das prinzipiell durch eine Vielzahl von strukturellen und funktionellen kardialen Erkrankungen hervorgerufen werden kann und durch verschiedene typische klinische Symptome charakterisiert ist [5, 13]. Im Rahmen dieser Systemerkrankung kommt es, aufgrund einer herabgesetzten Fähigkeit der Ventrikelfüllung und / oder des Ventrikelauswurfs, zu einem inadäquaten Herzzeitvolumens, sodass die metabolischen Anforderungen des menschlichen Organismus nicht mehr oder nur noch eingeschränkt erfüllt werden können [3, 5, 6, 13, 14]. Patienten, die an einer Herzinsuffizienz erkrankt sind, präsentieren sich typischerweise mit Dyspnoe, Leistungsminderung und peripheren Ödemen sowie pulmonaler Stauung, im Rahmen einer Flüssigkeitsretention [3, 14, 15].

Es existiert eine Vielzahl an verschiedenen Einteilungsmöglichkeiten der Herzinsuffizienz. So lässt sich z.B. nach der Ätiologie, der Lokalisation (Linksherz-, Rechtsherz-, Globalinsuffizienz) oder dem Krankheitsverlauf (akut oder chronisch) unterscheiden. In der Regel erfolgt die Einteilung allerdings nach dem klinischen Schweregrad entsprechend der Einschränkung der Leistungsfähigkeit anhand der *New York Heart Association* (NYHA) (siehe Abb. 1) [12].

NYHA I (asymptomatisch)	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II (leicht)	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z. B. Bergaufgehen oder Treppensteigen.
NYHA III (mittelschwer)	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z. B. Gehen in der Ebene.
NYHA IV (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.

Abb. 1: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz [12]

Hierbei werden die Patienten abhängig von der Dyspnoe Symptomatik in Ruhe und unter Belastung in 4 Stadien eingeordnet. Problematisch ist, dass bei dieser Einteilung asymptomatische Patienten nicht miteingeschlossen werden [3]. Genau diese Patienten im Frühstadium der Erkrankung würden allerdings von einer frühzeitigen Diagnose und Therapie in hohem Maße profitieren. Die Einteilung nach Lokalisation ist aus klinischer Sicht sinnvoll, da es abhängig vom dem betroffenen Ventrikel zur Ausprägung unterschiedlicher Symptome kommen kann. So leiden Patienten mit Linksherzinsuffizienz aufgrund eines Lungenödems im Rahmen des Rückwärtsversagens und Rückstaus in den Lungenkreislauf unter vermehrter Dyspnoe. Zusätzlich führt das Vorwärtsversagen des linken Ventrikels zu einer herabgesetzten Leistungsfähigkeit und verminderter Hirnperfusion mit Schwindel. Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz präsentieren sich im Rahmen des Rückwärtsversagens dagegen mit Stauungszeichen im großen Kreislauf, wie z.B. peripheren Ödemen. Bei dem überwiegenden Teil der Patienten liegen allerdings Mischbilder im Sinne einer Globalinsuffizienz vor, sodass sich die Lokalisation häufig anhand klinischer Symptome schwer voneinander differenzieren lässt.

Im letzten Jahrzehnt hat sich vermehrt die Einteilung anhand des Herzzeitvolumens bzw. der Ejektionsfraktion etabliert (siehe Abb. 2) [16]. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) als Maß der kardialen Funktion beschreibt das Blutvolumen, welches während einer Herzaktion vom Ventrikel ausgeworfen werden kann. Von einer herabgesetzten LVEF spricht man bei Werten von $< 40\%$ (*heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF). Patienten mit einer LVEF $> 50\%$ leiden an einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Herzleistung (*heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF). Zwischen 40 und 50%

spricht man von einer mittelgradig eingeschränkten Herzfunktion (HFmrEF) [5, 12]. Diese Einteilung ermöglicht eine objektivierbare Einordnung der Patienten in verschiedene Kategorien. Zudem ist diese Methode hochgradig relevant, da sich die Patienten mit HFrEF und HFpEF hinsichtlich Ätiologie, Komorbiditäten und Demographie deutlich unterscheiden und dementsprechend auch unterschiedlich auf verschiedene Therapieansätze ansprechen [3, 17-22].

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).
			1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.
^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.
^bBNP >35 pg/ml and/or NT-proBNP >125 pg/mL.

Abb. 2: Definition der Herzinsuffizienz mit reduzierter, mittelgradiger und erhaltener Ejektionsfraktion [3]

1.1.2 Epidemiologie

Schätzungen zufolge sind aktuell weltweit ca. 26 Millionen Menschen an einer Herzinsuffizienz erkrankt [5, 6, 23, 24]. Herzinsuffizienz gilt als globale Epidemie und gravierende Belastung der Gesundheit und stellt ein immer größer werdendes Problem für das weltweite Gesundheitswesen dar. Aktuellen Studien zufolge beträgt die Prävalenz der Erkrankung in den USA über 6,2 Millionen Menschen mit einem jährlichen Zuwachs von über 550.000 Neuerkrankungen [14, 25]. Bis zum Jahr 2030 soll es laut Hochrechnungen zu einer Zunahme der Erkrankungshäufigkeit in den USA um 46% kommen [5, 25]. In Europa zeigen sich ähnliche Tendenzen. Aktuellen Schätzungen nach liegt die Prävalenz bei ca. 2-3%, wobei in den nächsten 20 Jahren mit einem Anstieg um bis zu 50% gerechnet wird [2]. Bei Betrachtung der Gesamtbevölkerung in Deutschland kommt man auf eine Prävalenz von ca. 4%, mit jährlich 524.000 Neudiagnosen einer Herzinsuffizienz [23, 26]. Während die Inzidenz über alle Altersgruppen betrachtet weitestgehend konstant geblieben ist [12, 27], kam es in den westlichen Industrieländern in den letzten Jahren zu einem drastischen Anstieg

der Prävalenz [28, 29]. Diese Entwicklung ist vermutlich auf den demographischen Wandel der Bevölkerung sowie einem deutlich verbesserten Überleben bei kardiovaskulären Erkrankungen (wie z.B. Myokardinfarkt) zurückzuführen, die auf lange Sicht ursächlich für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz sein können [1, 2, 30]. Herzinsuffizienz ist insbesondere eine Erkrankung des Alters, was sich ebenfalls in der deutlichen Zunahme der Inzidenz und Prävalenz in den höheren Altersgruppen widerspiegelt. Die über einen Beobachtungszeitraum von 4 Jahrzehnten andauernde Framingham-Studie zeigte eine jährliche Inzidenz von 0,2-0,3% im Alter zwischen 50 und 59 Jahren.

In der Altersgruppe der 80 – 89-Jährigen konnte dagegen eine drastische Zunahme der Inzidenz um das 10-fache nachgewiesen werden [2, 31]. Ähnliche Tendenzen zeigte auch die groß angelegte Rotterdam-Studie. Hier lag die Prävalenz der 55 – 64 jährigen bei 0,9%, wohingegen sie in der Altersgruppe über 85 Jahre auf 17,4% anstieg [32].

1.1.3 Mortalität

Die Herzinsuffizienz gehört weltweit immer noch zu den Haupttodesursachen. Schätzungen nach ist die Erkrankung jährlich für über 700.000 Todesfälle in den USA verantwortlich [33]. In Deutschland lag die Herzinsuffizienz in den letzten 10 Jahren durchgehend an dritter Stelle der Todesursachen, direkt nach der chronisch ischämischen Herzerkrankung und dem Myokardinfarkt. Im Jahr 2016 ist die Erkrankung an die vierte Stelle, hinter das Lungen- und Bronchialkarzinom gerückt, gehört damit aber immer noch zu den 5 häufigsten Todesursachen in Deutschland (siehe Abb. 3) [29].

Todesursachen Sterbefälle insgesamt 2016 nach den 10 häufigsten Todesursachen der ICD-10			
ICD-10 Pos.-Nr.	Todesursache	Gestorbene*	
		Anzahl	Anteil in %
I25	Chronische ischämische Herzkrankheit	72.062	7,9
I21	Akuter Myokardinfarkt (Herzinfarkt)	48.669	5,3
C34	Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge (Lungen- und Bronchialkrebs)	45.776	5,0
I50	Herzinsuffizienz (Herzschwäche, Herzmuskelschwäche)	40.334	4,4
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	33.710	3,7
J44	Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	29.911	3,3
I11	Hypertensive Herzkrankheit	23.829	2,6
C50	Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Brustdrüsenkrebs (Mamma))	18.736	2,1
R99	Sonstige ungenau oder nicht näher bezeichnete Todesursache	18.368	2,0
C25	Bösartige Neubildung des Pankreas	18.052	2,0

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes, Wiesbaden 2018
* Ohne Totgeborene und ohne gerichtliche Todeserklärungen

Abb. 3: Die 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland im Jahr 2016 [29]

Nach Schätzungen der Langzeit Studie „*European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry*“ (ESC-HF-LT) liegt die Gesamt-Mortalität 1 Jahr nach Erstdiagnose bei der akuten Form der Herzinsuffizienz bei 23,6% und die der chronischen Herzinsuffizienz bei ca. 6,4% [5, 15]. Die 5-Jahres-Überlebensraten werden auf bis zu 50% geschätzt, nach 10 Jahren leben nur noch ca. 10% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz [13]. In der Framingham Studie, welche bereits im Jahr 1948 begonnen wurde, werden noch deutlich schlechtere Überlebensraten beschrieben.

Bei Männern lag das 5-Jahres-Überleben bei 25%, bei Frauen immerhin bei 38%. Das mediane Überleben lag in der Studie bei 1,7 Jahre für Männer und 3,2 Jahre bei den Frauen [31]. Aufgrund der optimierten Therapieoptionen mit lebenszeitverlängernden Medikamenten und verbesserten Leitlinien konnte also in den letzten Jahrzehnten durchaus ein Rückgang der Mortalitätsrate erzielt werden. In Deutschland sind im Jahr 2017 ca. 40.000 Patienten an einer Herzinsuffizienz verstorben, was einer Sterbeziffer von 48,9 auf 100.000 Einwohner entspricht. Auch hier konnte ein Mortalitätsrückgang zum Vorjahr verzeichnet werden – 2016 lag die rohe Sterbeziffer noch bei 57,7 [29]. In den USA liegt die 1-Jahres-Mortalität in der aktuellen Statistik bei 22% und die 5-Jahres-Mortalität bei 42,3% [25].

Trotz der Vielzahl an Therapieoptionen, Präventionsmaßnahmen und der umfangreichen Forschung bleibt die Mortalität und Morbidität der Herzinsuffizienz aber weiterhin hoch [5,

15, 34]. Betrachtet man die Patienten mit Herzinsuffizienz im Endstadium, so sehen die Chancen auf Langzeitüberleben noch schlechter aus [35]. Das 1-Jahres-Überleben von Patienten im NYHA Stadium III und IV beträgt nur 50% [36]. Diese Zahlen demonstrieren die weiterhin katastrophale Prognose der Erkrankung und erklären die Notwendigkeit des kontinuierlichen Fortschritts der Therapieansätze.

1.1.4 Hospitalisierungsraten und Gesundheitskosten

Die steigende Prävalenz der Herzinsuffizienz in Kombination mit dem demographischen Wandel, stellt das weltweite Gesundheitssystem vor neue und immense Herausforderungen. In den westlichen Industrieländern macht die Erkrankung ca. 1-4% aller stationären Aufnahmen aus, wobei die Zahl vermutlich noch unterschätzt wird [6]. Insbesondere bei Patienten im höheren Lebensalter kommt es zu einer deutlichen Zunahme der Krankenhausaufenthalte mit Herzinsuffizienz als Hauptdiagnose [24]. In den USA ist die Herzinsuffizienz bei Patienten über dem 65. Lebensjahr die häufigste Ursache für eine Krankenhausaufnahme [36]. Die Häufigkeit der stationären Aufnahme mit einer Herzinsuffizienz lag in Deutschland im Jahr 2017 bei 450.000 Fällen. Hier zeigte sich erneut ein Anstieg der Hospitalisierungsrate im Vergleich zum Vorjahr (siehe Abb. 4). Damit war die Herzinsuffizienz 2017 auch in Deutschland wiederholt die häufigste Einzeldiagnose von vollstationär behandelten Patienten [23, 24, 26, 29].

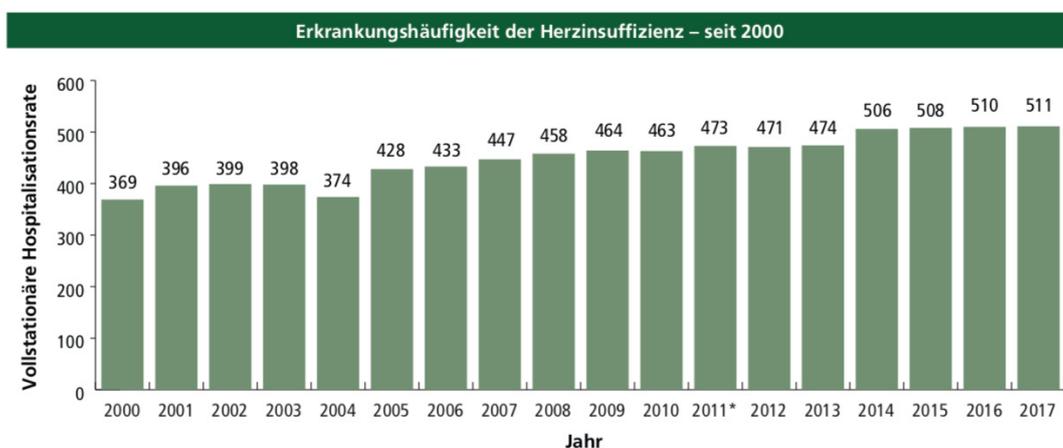


Abb. 4: Zahl der vollstationären Hospitalisierungsraten bei Herzinsuffizienz in Deutschland [29]

Dieser Anstieg der Hospitalisierungsraten ist sicherlich auch Resultat der verbesserten Therapieoptionen und der Mortalitätsreduktion in den letzten Jahren und wird in Zukunft vermutlich noch zunehmen [30].

In Bezug auf die Gesundheitskosten, welche mit der Behandlung der Herzinsuffizienz verbunden sind, zeigen sich gravierende Belastungen für das Gesundheitswesen. Die Erkrankung macht in den westlichen Industrieländern ca. 1-2% aller Gesundheitskosten aus [1]. Allein in den USA wurden im Jahr 2005 bereits 27,9 Milliarden Dollar für die Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ausgegeben [14]. Nur 7 Jahre später, im Jahr 2012, waren es bereits 30,7 Milliarden Dollar. Schätzungen zufolge werden diese Ausgaben in den nächsten 10 Jahren nochmals um mehr als 100% ansteigen [25]. Mit geschätzten Behandlungskosten von ca. 2,9 Millionen Euro pro Jahr stellt die Erkrankung für das deutsche Gesundheitssystem eine große ökonomische Belastung dar [37]. Insgesamt ergeben Schätzungen, dass über 1% aller Gesundheitskosten in Deutschland auf die Behandlung von Herzinsuffizienz zurückzuführen sind, wobei die Hospitalisierung dabei den größten Anteil der Kosten ausmacht [8, 26]. Insbesondere in den späteren Krankheitsstadien kommt es bei den Patienten vermehrt zu Krankenhausaufenthalten, was wiederum zu höheren Gesundheitskosten führt.

1.1.5 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Herzinsuffizienz als komplexes Syndrom, kann durch eine Vielzahl von kardialen Erkrankungen und deren Kombination entstehen (siehe Abb. 5). Die häufigste Ursache für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz scheint allerdings immer noch die koronare Herzerkrankung (KHK) zu sein, dicht gefolgt von der Hypertension [1, 12, 19, 31]. Häufig liegen bei den multimorbiden Patienten allerdings Mischbilder vor, sodass eine Hauptursache nicht sicher detektiert werden kann. Schätzungen nach ist die KHK allerdings in 50 – 70% der Fällen die Hauptätiologie für die Entstehung einer Herzinsuffizienz bei den Patienten in den westlichen Industrieländern [5, 16, 20, 38]. Weitere Ursachen können Herzklappenerkrankungen, Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathien oder Infektionskrankheiten sein.

Häufige Ursachen
Koronare Herzerkrankung
<ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt, Ventrikulaneurysma, chronische Ischämie
Arterielle Hypertonie, hypertensive Herzerkrankung
Seltene Ursachen
Nicht-ischämische Kardiomyopathien (KM)
<ul style="list-style-type: none"> • Dilatative KM: infektiös (z. B. viral), toxisch (z. B. Alkohol, Kokain, Zytostatika), Schwangerschaft, Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus erythematodes, Polyarteriitis nodosa, idiopathisch u. a.) • Hypertrophe/obstruktive KM: häufig autosomal dominant vererbt, wenige Spontanerkrankungen • Restriktive KM: Amyloidose, Sarkoidose, Hämochromatose u. a. infiltrative Erkrankungen, zu diastolischer Dysfunktion führend • (Obliterative KM: nur in Entwicklungsländern vorkommend)
Arrhythmien
<ul style="list-style-type: none"> • Vorhofflimmern, Tachykardie, Bradykardie (Syndrom des kranken Sinusknotens (SSS) u. a.)
Erworbene, angeborene valvuläre und andere angeborene Herzerkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Mitralvitien, Aortenvitien, Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt u. a.
Perikarderkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Perikarderguss, konstriktive Perikarditis
High Output Failure
<ul style="list-style-type: none"> • Anämie, Thyreotoxikose, AV-Fisteln u. a.

Abb. 5: Ätiologie der Herzinsuffizienz [12]

Die zugrundeliegende Pathophysiologie der Herzinsuffizienz ist ein komplexer Prozess, welcher auf verschiedenen Mechanismen im Rahmen von neurohumoralen Regulations- und Kompensationsmechanismen basiert. Durch eine verminderte atriale Füllung des Herzens (hervorgerufen durch ein vermindertes Herzzeitvolumen oder einen reduzierten peripheren Widerstand mit erhöhtem kardialen Auswurf) werden im menschlichen Körper, über Barorezeptoren gesteuert, verschiedene Gegenregulationsmechanismen ausgelöst [12, 39, 40]. Es kommt zu einer neurohumoralen Aktivierung, mit Steigerung des sympathischen Nervensystems und dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), sowie einer vermehrten Freisetzung des antidiuretischen Hormons Vasopressin. Kurzfristig sind diese Prozesse wichtige Kompensationsmechanismen, um die Versorgung lebenswichtiger Organe mit Sauerstoff zu gewährleisten. Langfristig führen sie aber zu einer Verschlechterung der kardialen Funktion und sind daher wichtige Ansatzpunkte für die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz. Die neurohumorale Aktivierung führt zu einer Steigerung der Volumenbelastung des insuffizienten Ventrikels und damit zu einer erhöhten Vorlast. Durch die Steigerung des Sympathischen Nervensystems kommt es zu einer Erhöhung des peripheren Widerstands und damit zu einer Nachlastserhöhung. Beides, sowohl Vor- als auch Nachlastserhöhung, führt langfristig zu einer erhöhten Druck- und

Volumenbelastung des linken Ventrikels [41]. Die im Rahmen der Sympathikusaktivierung entstehende Tachykardie, resultiert dazu noch in einer verkürzten Diastole, was wiederum eine verminderte Koronardurchblutung und Versorgung des insuffizienten Ventrikels bedingt. Zudem führen die Regulationsmechanismen zu einer Hyponatriämie, pulmonalen und peripheren Ödemen und können das kardiale *Remodeling* induzieren [39, 42]. Als *Remodeling* wird der komplexe Prozess bezeichnet, welcher eine Veränderung der Größe, Form und Funktion des Ventrikels hervorruft und langfristig den Progress der Erkrankung begünstigt [12, 43-45]. Das kardiale *Remodeling* betrifft vor allem die Kardiomyozyten und führt hier zu einer Hypertrophie der Herzmuskelzellen, Veränderungen in der Elektrophysiologie, dem Calcium Haushalt und Energiestoffwechsel sowie der Abnahme der kontraktile Funktion [46]. Allerdings werden auch das Interstitium, die Fibroblasten und das koronare Gefäßbett beeinträchtigt [43]. Die Kombination dieser Veränderungen führt zu einer Dilatation, Hypertrophie und Abnahme der Kontraktionsfähigkeit der Ventrikel.

1.1.6 Therapie

Ziel der Therapie der Herzinsuffizienz ist primär die Verbesserung der klinischen Symptome, Steigerung der Lebensqualität, Reduktion der Mortalität, Vorbeugung von Krankenhausaufenthalten und die Verzögerung des Krankheitsprozesses [3, 47].

Neben der kausalen Therapie nimmt die medikamentöse (konservative) Therapie vor allem in den Anfangsstadien der Erkrankung den größten Stellenwert der Behandlungsmöglichkeiten ein. Die Behandlung orientiert sich dabei an dem Schweregrad der Erkrankung entsprechend dem NYHA Stadium (siehe Abb. 6).

Grundsätzlich setzen die meisten medikamentösen Therapien im Bereich der Neurohumoralen Aktivierung an, um so das kardiale *Remodeling* und damit den Progress der Herzinsuffizienz aufzuhalten. Klassischerweise werden hier ACE-Hemmer und Angiotensin-1-Blocker sowie Betablocker eingesetzt. Diese Medikamente greifen im RAAS und dem Sympathischen Nervensystem ein, wirken den Kompensationsmechanismen entgegen und reduzieren Mortalität und Morbidität. Ergänzend können Diuretika eingesetzt werden, welche die Symptomatik, die durch die Flüssigkeitsretention hervorgerufen wird, verbessern. [3, 12, 47]

		NYHA I (asymptomatische LV-Dysfunktion)	NYHA II	NYHA III	NYHA IV (nur in enger Kooperation mit Kardiologen)
prognoseverbessernd	ACE-Hemmer	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
	Angiotensinrezeptorblocker	bei ACE-Hemmer Intoleranz	bei ACE-Hemmer Intoleranz	bei ACE-Hemmer Intoleranz	bei ACE-Hemmer Intoleranz
	Betarezeptorenblocker	nach Myokardinfarkt oder bei Hypertonie	indiziert	indiziert	indiziert
	Mineralokortikoidrezeptorantagonisten		indiziert*	indiziert	indiziert
	Ivabradin		bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz ≥ 75 /min	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz ≥ 75 /min	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz ≥ 75 /min
	Sacubitril/Valsartan		als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik**	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik**	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik**
symptomverbessernd	Diuretika		bei Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
	Digitalisglykoside			bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielserumspiegel)	bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielserumspiegel)
	bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern				

Abb. 6: Medikamentöse Stufentherapie nach NYHA Klassifikation bei Herzinsuffizienz [12]

Im fortgeschrittenen Stadium, mit ausgereizter medikamentöser Therapie, bleibt häufig nur noch die Herztransplantation als ultima ratio [1, 2]. Während die Transplantation auch heute noch der Goldstandard ist, zeigt sich immer deutlich das Problem des Spenderherzmangels auf. Die Warteliste für eine Herztransplantation bleibt unverändert lang, aber die Bereitschaft zu spenden und damit die Anzahl der Transplantationen nimmt in den letzten Jahren vermehrt ab (siehe Abb. 7).

Dadurch erhält nur ein sehr kleines Patientenkollektiv die Möglichkeit der Herztransplantation als Therapie [35]. In den letzten Jahren musste Eurotransplant einen deutlichen Rückgang der Herztransplantationen verzeichnen [29].



Abb. 7: Rückgang der Zahl der Herztransplantationen in den letzten Jahren in Deutschland [29]

Betrachtet man nur das Herz allein als Organ, so kam es zwischen den Jahren 2013 und 2017 zu einer Abnahme der Transplantationen um 6,6% (siehe Abb. 8). Im Jahr 2017 wurden in Deutschland nur 257 Transplantationen durchgeführt – 10 Jahre zuvor waren es noch 394 [9, 29].

Donors used	2013	2014	2015	2016	2017	2016/2017
Kidney	1682	1788	1827	1736	1647	-5,1 %
Heart	589	634	605	587	548	-6,6 %
Lung	671	661	609	648	628	-3,1 %
Liver	1515	1591	1606	1567	1519	-3,1 %
Pancreas	228	230	259	213	167	-21,6 %
Total donors	1975	2041	2063	2021	1942	-3,9 %

Abb. 8: Zahl der Spenderorgane in den Eurotransplant-Ländern, die für eine Transplantationen eingesetzt werden konnten, aufgeschlüsselt nach Organ und Jahr [9]

Im Gegensatz dazu steigt die Warteliste für eine Herztransplantation stetig an (siehe Abb. 9). So kam es von 2013 bis 2017 zu einem Zuwachs von 5,5%. Am Jahresende 2018 standen allein in Deutschland noch 703 Patienten auf der Warteliste für eine Herztransplantation, in allen Eurotransplant Ländern gesamt waren es noch 1132 Patienten [9].

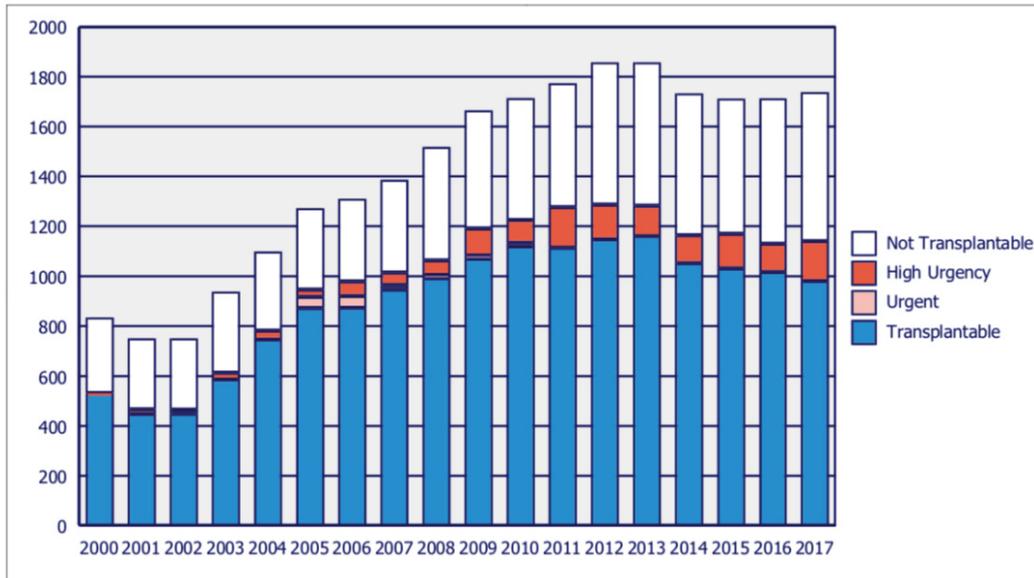


Abb. 9: Warteliste für eine Herztransplantation in Eurotransplant-Ländern, aufgeschlüsselt nach Anzahl der Patienten am Jahresende [9]

Dieses Ungleichgewicht zwischen Nachfrage und Angebot macht die Entwicklung der mechanischen Unterstützungssysteme als Therapieoption immer notwendiger. Unter mechanischen Unterstützungssystemen im Allgemeinen werden primär alle Maßnahmen verstanden, die eine kurz- oder langfristige Entlastung der Ventrikel durch Unterstützung der Pumpfunktion bewirken [2]. Als langfristige Maßnahmen zur Entlastung des insuffizienten Herzens, werden in der Regel die ventrikulären Unterstützungssysteme (VAD) eingesetzt, zu denen auch das *left ventricular assist device* (LVAD) zählt.

1.1.7 Linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD)

Während in den frühen Stadien der Herzinsuffizienz eine Vielzahl an medikamentösen Behandlungen möglich sind, bleibt für Patienten im Endstadium der Erkrankung lediglich eine sehr begrenzte Anzahl an Therapiemöglichkeiten. Von den jährlich 550.000 neuen diagnostizierten Fällen in den USA, haben ca. 250.000 Patienten ein fortgeschrittenes Stadium der Herzinsuffizienz und sind trotz optimaler medikamentöser Therapie weiterhin symptomatisch [11]. Neben der Herztransplantation, welche immer noch als Goldstandard gilt, sind vor allem die mechanischen Unterstützungssysteme wichtige Behandlungsansätze

für diese Patienten, bei denen die medikamentöse Therapie ihre Grenzen erreicht hat [3, 11, 48].

Denn aufgrund der geringen Anzahl der Organspender, bleiben die Wartelisten lang und nur wenige Patienten bekommen die Möglichkeit einer Herztransplantation. Um diese Lücke zwischen Anzahl der Patienten mit Bedarf einer Transplantation und der Zahl der Spenderorgane zu schließen sind linksventrikuläre Unterstützungssysteme (LVADs) immer mehr zu einem vielversprechenden Behandlungsansatz geworden [11, 35]. Diese Systeme sind dafür konzipiert, die Pumpfunktion des linken Ventrikels zu übernehmen und so den Blutfluss durch den Körper sicherzustellen (siehe Abb. 10). In der aktuellen Statistik des 7. INTERMACS Report (*Interagency registry for mechanically assisted circulatory support*), in dem über 15.000 LVAD Patienten berücksichtigt wurden, zeigte sich eine 1-Jahres-Überlebensrate von 80% und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 70% [25]. In diesen Zahlen spiegelt sich der vielversprechende Therapieansatz der linksventrikulären Unterstützungssysteme wider.

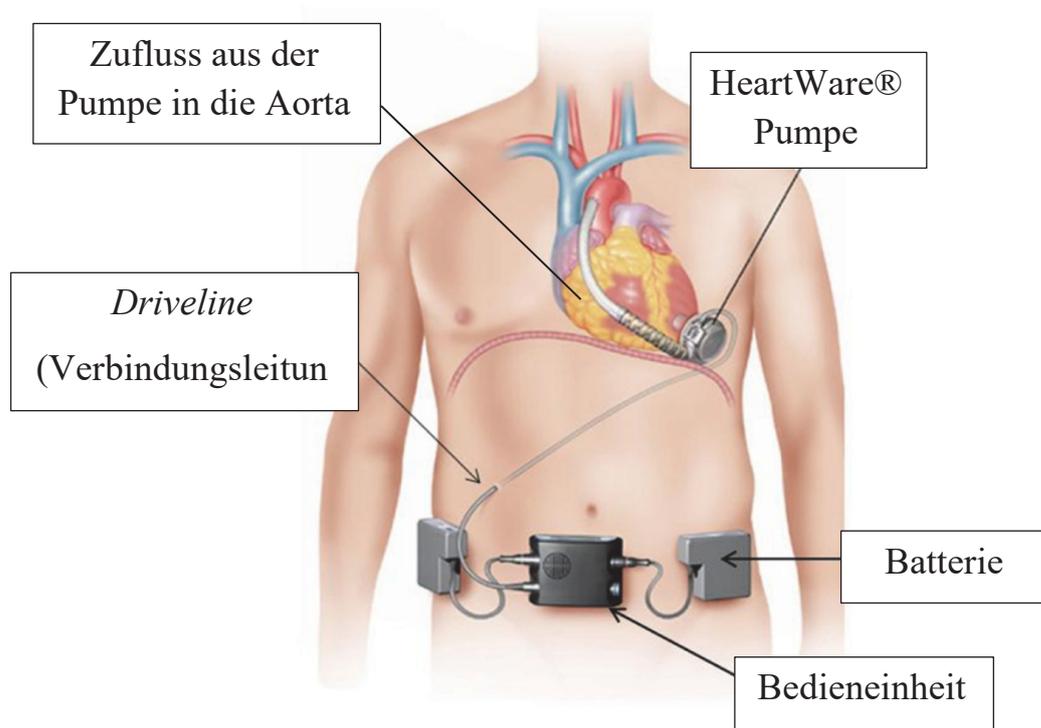


Abb. 10: Darstellung des linksventrikulären Unterstützungssystems HeartWare® von MedTronic (modifiziert nach: HeartWare® Ventricular Assist System Patient Manual, Heartware.com)

Bereits im Jahr 1953 konnte das erste Mal eine Operation an einer Herz-Lungen-Maschine erfolgreich durchgeführt werden [49, 50]. Nur 10 Jahre später wurde das erste LVAD durch Michael Ellis DeBakey entwickelt und einem Patienten implantiert. Damit begann der Weg der vielversprechenden Therapie der Herzinsuffizienz durch Einsatz von Kunstherzen. Drei Jahre später konnte das erste Mal das Konzept des *Bridge-to-Recovery* bei einem Patienten durchgeführt werden, welcher primär perioperativ nicht von der Herz-Lungen-Maschine entwöhnt werden konnte [51]. Im Jahr 1978 wurde dann dem ersten Patienten erfolgreich, zur Überbrückung der Wartezeit bis zur Herztransplantation, für 5 Tage ein LVAD als *bridge-to-transplant* implantiert [52].

Ursprünglich wurden die LVADs als *Bridge-to-transplant* entwickelt, in der Absicht die Wartezeit der Patienten bis zur Herztransplantation zu überbrücken und währenddessen die Herzfunktion aufrechtzuerhalten oder sogar zu optimieren [11, 35, 53-56]. Zudem konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass die Lebensqualität der Patienten mit LVAD während der Wartezeit verbessert wird [35]. Aufgrund des Organspendermangels wurden die Therapieansätze der LVADs in den letzten Jahren aber vermehrt ausgeweitet. So werden heute LVADs auch mit dem Ziel *Bridge-to-recovery* und *Destination Therapy* eingesetzt.

In der groß angelegten REMATCH Studie (*randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure*) wurde das Überleben der Patienten im Endstadium der Herzinsuffizienz mit LVAD im Vergleich zu einer optimalen konservativen Therapie verglichen. Einbezogen wurden Patienten, die aus verschiedensten Gründen nicht mehr für eine Herztransplantation gelistet werden konnten. Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob diese Patienten von einem LVAD als *Destination Therapy* profitieren würden. Es konnte gezeigt werden, dass die LVAD Gruppe deutlich überlegen war bezüglich der Mortalität, aber auch der Lebensqualität. Obwohl es sich hier um schwerkranke Patienten handelt, lag die 1-Jahres-Überlebensrate in der LVAD-Gruppe bei 61% während die Rate in der Gruppe mit medikamentöser Therapie nur bei 25% lag [11]. Auch die Lebensqualität konnte bei den Patienten mit LVAD deutlich gesteigert werden. Nach einem Jahr zeigte sich bei 71% der Patienten eine Verbesserung der NYHA Klassifikation vom Stadium IV ins Stadium I/II [57].

Während des Beobachtungszeitraums wurden die LVADs zudem stetig weiterentwickelt und von einem pulsatilen Fluss auf einen kontinuierlichen Fluss verändert [35]. Diese Anpassung zeigte einen deutlichen Rückgang der unerwünschten Ereignisse (wie Schlaganfall, Blutung, thromboembolische Ereignisse, Rechtsherzinsuffizienz [58] oder

Infektion). Trotzdem sind diese Komplikationen auch heute noch ein Hauptproblem der LVAD Therapie und erfordern weitere Fortschritte und Entwicklungen.

Auch die INTERMACS Studie konnte zeigen, dass die Zahl der LVAD Implantationen mit dem Ansatz der *Destination Therapy* deutlich zunimmt und das Outcome der Patienten durch den Einsatz von LVADs mit kontinuierlichem Fluss verbessert sowie die Anzahl an unerwünschten Ereignissen bei den Patienten reduziert werden konnten. Insgesamt wurde in der INTERMACS Studie bei über 10% der Patienten ein LVAD mit dem Ziel der *Destination Therapy* eingesetzt [10, 59].

Bei der *Bridge-to-recovery* Therapie erhofft man sich eine Verbesserung der Herzfunktion des Patienten bzw. sogar eine vollständige Erholung der Herzinsuffizienz. Dies ist bei wenigen Ätiologien und Formen der Herzinsuffizienz und damit nur bei einem sehr kleinen Patientenkollektiv eine mögliche Therapieoption [60, 61]. Klassischerweise lässt sich dieses Ziel bei Patienten mit Myokarditis und in einigen Fällen auch bei einigen Formen der dilatativen Kardiomyopathie erreichen [62]. Bei Patienten mit Ischämie-induzierter Herzinsuffizienz ist eine Erholung des Ventrikels in der Regel nicht mehr möglich. In der INTERMACS Studie konnte nur bei ca. 1% der eingeschlossenen Patienten das LVAD bei wieder hergestellter linksventrikulärer Funktion erfolgreich explantiert werden [10, 35].

1.2 Tiermodelle

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl an Tiermodellen für Untersuchungen kardiovaskulärer Fragestellungen etabliert. Während einige Fragestellungen, insbesondere bezüglich Genetik und Molekularbiologie, hinreichend an Zellkulturen untersucht werden können, bleiben Tiermodelle für Untersuchungen der Pathophysiologie sowie neuer pharmakologischer und interventioneller Therapieansätze weiterhin unabdingbar.

1.2.1 Kleintiermodelle der Herzinsuffizienz

In der kardiovaskulären Forschung werden am häufigsten Kleintiermodelle eingesetzt, wobei vor allem Mäuse und Ratten als Versuchstiere zum Einsatz kommen. Auf der Grundlage von Kleintiermodellen konnten wichtige Entwicklungen in der Forschung der

Herzinsuffizienz erreicht werden, vor allem in Bezug auf neue pharmakologische Therapieansätze oder Fragestellungen zur Neurohumoralen Aktivierung [63-69]. Die Vorteile der Kleintiermodelle sind unter anderem im Bereich der Logistik und Ökonomie zu sehen. Die Anschaffung und Haltung der Tiere ist vergleichsweise unkompliziert und kostengünstig [70]. Zudem können aufgrund der kurzen Gestationszeit in kürzester Zeit große Populationen geschaffen werden.

So können zum Beispiel im Mausmodell verschiedene Genmanipulationen erzielt und Studien an großen Populationen mit verändertem Genpool durchgeführt werden. Dies ist bei Fragestellungen zu Proteinfunktionen, Kontraktionsmechanismen und Pharmakologie ein wichtiger Versuchsansatz [71]. Neben den zahlreichen Vorteilen haben die Kleintiermodelle jedoch auch klare Limitationen in der kardiovaskulären Forschung. Die Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit auf den Menschen ist insbesondere in Bezug auf die Pathophysiologie und hämodynamischen Parameter schwierig. Herzen von Kleintieren sind zum Beispiel an deutlich höhere Herzfrequenzen mit extrem kurzer Diastole adaptiert [70, 71], wohingegen beim Menschen die Länge der Diastole entscheidend für die Herzfüllung sowie die Durchblutung der Koronararterien ist. Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede in der Länge des Aktionspotentials, der molekularen Struktur und der Kontraktilen Funktion [69-71]. Somit können nicht alle Ergebnisse im Kleintiermodell problemlos auf den Menschen übertragen werden. Die Etablierung von neuen Therapieansätzen ist beim Kleintiermodell zudem weitestgehend auf die konservativen Ansätze beschränkt. Für das genaue Verständnis der Pathophysiologie, Hämodynamik und Entwicklung neuer interventioneller, operativer und apparativer Therapien ist der Einsatz von Großtiermodellen daher weiterhin erforderlich.

1.2.2 Großtiermodelle der Herzinsuffizienz

Als Großtiermodell in der kardiovaskulären Forschung wurden in den letzten Jahren Schafe, Schweine und Hunde erfolgreich eingesetzt. Aufgrund der großen Ähnlichkeit in Bezug auf Anatomie, kardiale Funktion und Hämodynamik zwischen diesen Tieren und dem Menschen, bietet sich das Großtiermodell für die Forschung an pathophysiologischen Prozessen und die Entwicklung von operativen und apparativen Therapieansätzen, insbesondere mechanischen Unterstützungssystemen, an. Während Hunde in früheren

Studien häufiger als Großtiermodelle der Herzinsuffizienz eingesetzt wurden, nehmen sie in der aktuellen Forschung nur noch einen geringen Stellenwert ein. Eine Vielzahl von chronischen Studien konnten zeigen, dass es bei Hunden zu einer Reduktion des Infarktareals und deutlicher Verbesserung der Herzinsuffizienz im Verlauf einiger Wochen kommt [63, 72-74]. Das liegt in großem Maße an der ausgeprägten Kollateralisierung der Koronargefäße. Lowe et al. [75] haben gezeigt, dass der Verschluss identischer Gefäße (mit der gleichen anatomischen Lokalisation) am Hundeherzen zu deutlich unterschiedlichen Ausmaßen an Myokardischämie führt. Damit ist sowohl die Vergleichbarkeit der Ergebnisse als auch die Reproduzierbarkeit deutlich eingeschränkt.

Aus diesem Grund eignen sich Hunde zwar weiterhin für akute Studien, sind aber für chronische Studien der Herzinsuffizienz eher ungeeignet [72, 76].

Sowohl Schweine, als auch Schafe zeigen eine große Ähnlichkeit zum humanen Herzen, bezogen auf die Anatomie, Hämodynamik, Pathophysiologie und Verteilung der Koronargefäße [77]. Im Gegensatz zum Hund, zeigen weder Schwein noch Schaf eine Kollateralisierung [78-80]. Dadurch kommt es im Studienverlauf nicht zu einer Reversibilität der Ischämie, wodurch eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse gegeben und das Modell besser reproduzierbar ist. Für chronische Studien der Herzinsuffizienz eignen sich damit sowohl Schweine als auch Schafe. Einige Studien beschreiben am Schweinemodell ein vermehrtes Auftreten potentiell letaler Ischämie-induzierter Arrhythmien, was zu höheren Mortalitätsraten innerhalb einer Studie führen kann [63, 73]. Zudem neigen Schweine zu einer deutlichen Zunahme des Körpergewichtes und Umfangs im Verlauf der Zeit, was wiederum bei der Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu Einschränkungen führen kann [63]. Dagegen haben Schafe im Hinblick auf das chronische Modell der Herzinsuffizienz eine Vielzahl an Vorteilen. Aufgrund der fehlenden Kollateralisierung am Herzen kommt es zu einer Ischämie mit einer stabilen Abnahme der Linksventrikulären Funktion, einer guten Reproduzierbarkeit der Infarktareale und hoher Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Auch die Struktur und Anatomie des Herzen sowie die Hämodynamik sind dem humanen Herzen sehr ähnlich [63, 74, 81, 82]. Dadurch ist eine gute Übertragbarkeit auf den Menschen gegeben. Die Blutgerinnung von Schafen ähnelt in weitem Maße der des Menschen [83], was insbesondere für die Entwicklung von mechanischen Unterstützungssystemen eine wichtige Rolle spielt. Zuletzt sind Schafe als Rasse sehr ruhige, umgängliche Versuchstiere, sodass die postoperative Betreuung und Versorgung weitestgehend unproblematisch verläuft [63, 82]. Lediglich das vermehrte

Auftreten von zoonotischen Erkrankungen beim Schaf kann als Nachteil für dieses Großtiermodell gesehen werden [81]. Dies kann aber durch eine gezielte Auswahl des richtigen Züchters und Blutuntersuchungen vor Beginn der Studie problemlos kontrolliert werden.

1.3 Modelle zur Induktion der Herzinsuffizienz

Zahlreiche Modelle zur Induktion einer Herzinsuffizienz sind in den letzten Jahren durch verschiedene Arbeitsgruppen etabliert worden, wobei hier klar zwischen einer akuten und einer chronischen Herzinsuffizienz differenziert werden muss. Während die Etablierung einer akuten Herzinsuffizienz am Tiermodell relativ unproblematisch durch verschiedene Interventionen (Tachykardie-induziert, Volumenüberladung, Ischämie) möglich ist [84, 85], stellt die Erzeugung einer chronischen und stabilen Herzinsuffizienz eine deutlich größere Herausforderung dar. Betrachtet man lediglich die Erzeugung einer chronischen Herzinsuffizienz so sind eine Vielzahl an verschiedenen Interventionen möglich, um diese zu induzieren.

1.3.1 Tachykardie-induziert

Das Modell einer Tachykardie-induzierten Herzinsuffizienz durch Schrittmacherstimulation (*rapid pacing*) wurde bereits an zahlreichen Tiermodellen, sowohl im akuten als auch im chronischen *Setting* getestet [58, 73, 77, 84, 86]. Whipple et al. [87] haben bereits im Jahr 1962 als erster am Hundemodell eine Herzinsuffizienz durch *rapid pacing* mit Raten über 300 *bpm* erzielen können. Bei dieser Methode werden Schrittmachersonden meist transvenös im rechten Ventrikel oder rechten Vorhof platziert um hierüber im Verlauf mehrerer Wochen über jeweils wenige Minuten eine Tachykardie am Herzen zu erzeugen [88]. Durch wiederholtes *Pacing* mit Raten zwischen 180 und 350 *bpm* kann am Tiermodell eine biventrikuläre Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion und Dilatation der Ventrikel und Vorhöfe erzeugt werden, welche mit einer neurohumoralen Aktivierung einhergeht, die der des herzinsuffizienten Menschen ähnelt [70, 89]. Die supra- oder ventrikuläre Schrittmacherstimulation ist heutzutage ein etabliertes Tiermodell zur

Induktion einer Herzinsuffizienz und wird insbesondere für die Forschung an pharmakologischen Therapieansätzen eingesetzt [70, 90].

1.3.2 Toxisch

Für die Erzeugung einer chronischen Herzinsuffizienz durch toxische Substanzen werden in der Regel Anthracycline (insbesondere Doxorubicin) eingesetzt, da von diesen Chemotherapeutika die dosisabhängige kardiale Toxizität klinisch nachgewiesen ist [91, 92]. Die Kardiotoxizität entsteht hierbei vermutlich durch die Bildung von freien Sauerstoffradikalen sowie einer Peroxidation von Lipiden was zu Veränderungen in Lysosomen, Mitochondrien und dem Sarkoplasmatischen Retikulum führt und zuletzt in einer reduzierter Energieproduktion resultiert [73, 93]. Die Injektion der toxischen Substanzen kann hierbei sowohl intravenös als auch intrakoronar erfolgen, wobei die direkte Injektion in die Koronararterien eine deutlich niedrigere Dosierung notwendig macht [94]. Durch die repetitive Injektion von Doxorubicin kann eine chronische globale Herzinsuffizienz mit Abnahme der linksventrikulären Funktion und damit des Herzzeitvolumens am Tiermodell erzeugt werden [92, 95, 96].

1.3.3 Mikroembolisation

Durch die Mikroembolisation der Koronargefäße über eine interventionelle perkutane Katheter-gesteuerte Technik konnte von zahlreichen Arbeitsgruppen eine irreversible, chronisch, stabile Herzinsuffizienz in verschiedenen Tiermodellen induziert werden [73, 97-101]. Bei diesem Modell kann die Embolisation über verschiedene Substanzen erzielt werden, wobei am häufigsten Polystyrol-Mikrokügelchen eingesetzt werden. Auch der Einsatz von Quecksilber, Blei oder Gelschaum allein oder in Kombination mit *Coiling* des Koronargefäßes ist möglich. Die Katheter-gesteuerte Injektion erfolgt in der Regel über Punktion der A. femoralis oder A. carotis communis und die Platzierung der Substanzen wird während des Eingriffes unter fluoroskopischer Führung gesteuert. Um eine chronische Herzinsuffizienz zu erzielen muss die intrakoronare Injektion über mehrere Wochen mehrmals in niedrigeren Dosierungen wiederholt werden [97, 102]. Bei den ersten

Versuchen wurde im Tiermodell eine einmalige Embolisation der Gefäße mit großen Mengen an Polystyrol- oder Glaskügelchen durchgeführt. Hierbei kam es allerdings zu einer hohen Rate an Mortalität [90, 103, 104]. Sabbah et al. [99] konnten im Jahr 1991 über eine sequentielle (im Abstand von 1 bis 3 Wochen) intrakoronare Embolisation kleiner Mengen Mikrokügelchen ein stabiles und chronisches Modell der Herzinsuffizienz am Hund etablieren. Durch die selektive Auswahl der Koronargefäße können gezielt Mikroinfarkte gesetzt werden, welche über wenige Wochen zu einer chronischen Herzinsuffizienz mit Hypertrophie der Ventrikel, Abnahme der linksventrikulären Funktion, klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz und Neurohumoraler Aktivierung führen [77, 99, 100, 105]. Bei histopathologischen Untersuchungen postmortem konnte zudem bei einigen Versuchen eine deutliche Ähnlichkeit zu der ischämischen Kardiomyopathie beim Menschen gezeigt werden [84, 106, 107].

1.3.4 Ligation

Harris et al. [108] haben bereits im Jahr 1940 die erste Studie zur Induktion einer Herzinsuffizienz über die Ligation von Koronargefäßen am Hundemodell durchgeführt. Bei diesem Modell wurde der Ramus interventricularis anterior (RIVA) in zwei Phasen, zunächst partiell und anschließend vollständig verschlossen. Hierdurch sollte die Entwicklung von Arrhythmien und die damit verbundene Mortalität vermindert werden. Zahlreiche Arbeitsgruppen haben in den folgenden Jahrzehnten an unterschiedlichen Tiermodellen diese Methodik weiterentwickelt und genutzt, um eine chronische Herzinsuffizienz zu etablieren [84, 109-111]. In der Regel werden bei diesem Modell heutzutage die Seitenäste der linken Koronararterie, wie der Ramus marginalis oder Ramus diagonalis ligiert [73]. Durch diese Technik kommt es zu einer Ischämie am linken Ventrikel, wodurch eine stabile, chronische Herzinsuffizienz am Tiermodell etabliert werden kann, die der post-infarkt dilatativen Kardiomyopathie beim Menschen ähnelt. Die Versuchstiere entwickeln eine Reduktion der LVEF, zeigen klinische Zeichen der Herzinsuffizienz und eine Neurohumorale Aktivierung sowie Veränderung der Katecholamin Spiegel [112].

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Trotz der umfangreichen Forschung bleibt für Patienten im Endstadium der Herzinsuffizienz, bei denen alle konservativen Maßnahmen bereits ausgereizt wurden, lediglich eine geringe Anzahl an Therapieoptionen. Hierzu zählen, neben der Herztransplantation als Goldstandard, insbesondere die linksventrikulären Unterstützungssysteme. Die Entwicklung mechanischer Unterstützungssysteme als Therapie der Herzinsuffizienz im Endstadium ist weiterhin abhängig von der präklinischen Testung am Großtiermodell. Diese Tiermodelle zeigen große Ähnlichkeiten in Bezug auf Anatomie und Physiologie zum humanen Herzen. Zudem können mögliche Probleme beim Einbau der Geräte präklinisch detektiert und die Biokompatibilität des mechanischen Unterstützungssystems beurteilt werden. Eine Vielzahl an Großtiermodellen, mit unterschiedlichen Versuchstieren und Möglichkeiten der Induktion der Herzinsuffizienz, wurden in den letzten Jahren entwickelt. Jedoch ist nur eine geringe Zahl dieser Modelle bei der Etablierung einer chronischen, stabilen Herzinsuffizienz mit reproduzierbaren Ergebnissen erfolgreich. Sowohl die Wahl des Versuchstieres als auch das ideale Verfahren zur Erzeugung der Herzinsuffizienz sind entscheidend, um ein passendes Modell für Untersuchungen an linksventrikulären Unterstützungssystemen zu etablieren.

Ein ideales Tiermodell der chronischen Herzinsuffizienz sollte stabil und reproduzierbar, mit relativ geringem Kosten- und Zeitaufwand durchführbar sein und die häufigsten pathophysiologischen Ursachen der Herzinsuffizienz im Menschen und die damit einhergehenden klinischen Symptome widerspiegeln. Das Ziel unserer Studie war die Entwicklung einer reproduzierbaren chronisch stabilen Herzinsuffizienz am Schafmodell durch nur wenige transmurale Ligaturen von Seitenästen der linken Koronararterie. Die Etablierung des Modells sollte die Grundlage für Folgestudien zum Thema linksventrikulärer Unterstützungssysteme schaffen.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Tierversuchsgenehmigung

Die Durchführung der tierexperimentellen Studie sowie die Haltung der Versuchstiere in der Zentralen Einrichtung für Tierforschung und Tierschutzaufgaben Düsseldorf, erfolgten nach den Vorgaben des Tierschutzgesetzes. Eine Genehmigung von Versuchen an Wirbeltieren gemäß § 8 Abs. 1 TierSchG i.V.m. § 33 TierSchVersV durch die Regionalbehörde LANUV NRW liegt vor (Aktenzeichen: 84-02.04.2015.A236).

2.1.2 Versuchstiere

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 20 Schafe untersucht. Bei den Versuchstieren handelt es sich um weibliche Schafe im Alter von 15 – 28 Monaten mit einem Gewicht zwischen 45 und 72 kg (62 ± 6 kg) (siehe Abb. 11).



Abb. 11: Versuchstier. Hier exemplarisch ein Schaf der Rasse Swifter x Swifter

10 Schafe der Rasse Swifter x Swifter wurden vom Zoötechnisch Centrum (Ztc/Kuleuven Lovenjoel Belgien) erworben. Im Verlauf des Tierversuches zeigte sich bei 3 Schafen eine Infektion mit *Fasciola hepatica* welche postoperativ bei einem Versuchstier zu schwerem Leberversagen führte. Die betroffenen Tiere wurden daher aus dem Versuch ausgeschlossen. In Rücksprache mit den Verantwortlichen der Zentralen Einrichtung für Tierforschung und Tierschutzaufgaben Düsseldorf, wurde sich zudem dafür entschieden die folgenden Versuchstiere von einem neuen Züchter zu beziehen. Die weiteren 10 Schafe der Rasse Merinolandschaft wurden daher von dem Unternehmen agruVet GmbH bezogen. Die Tiere wurden in der Zentralen Einrichtung für Tierforschung und Tierschutzaufgaben (ZETT) Düsseldorf in einem ca. 20 m² großem Tierstall mit maximal vier Versuchstieren, bei Bereitstellung von Futter und Wasser ad libitum gehalten.



Abb. 12: Versuchstiere präoperativ im Schafstall

2.1.3 Verwendete Medikamente

Handelsname	Wirkstoff	Hersteller	Dosierung
Midazolam	Midazolam	Rotexmedica GmbH	10 mg i.m.
Atropin	Atropinsulfat	B. Braun Melsungen AG	0,5 mg i.m.
Rompun 2%	Xylazin	Bayer Vital GmbH	0,1 mg/kg Körpergewicht i.v.
Ketavet	Ketamin	Zoetis Deutschland GmbH	12 mg/kg Körpergewicht i.v.
Isofluran-Piramal	Isofluran	Piramal Healthcare	MAC 1,5 %
Fentanyl	Fentanyl	Rotexmedica GmbH	0,15 – 0,4 µg/kg Körpergewicht/min
PANcuronium	Pancuronium	Inresa Arzneimittel GmbH	5,0 µg/kg Körpergewicht, i.v.
Xylocain Pumpspray ®	Lidocain	Aspen Germany GmbH	10 %ige Lidocainlösung, 1 Sprühstoß
Baytril	Enrofloxacin	Bayer Vital GmbH	Initialdosis 5 mg/kg Körpergewicht s.c.
INZOLEN ®	Elektrolyte	Köhler Pharma GmbH	10 ml i.v. bei Bedarf titriert
LidoCARD 2%	Lidocain HCl	B. Braun Melsungen AG	3 mg/kg Körpergewicht i.v.
Mg 10% Inresa ®	Magnesium	Inresa Arzneimittel GmbH	200 mg i.v.
Amiodaron HCl	Amiodaron	Hikma Pharmaceuticals PLC	1,5 mg/kg Körpergewicht i.v.
Arterenol	Norepinephrin	Sanofi Aventis Deutschland GmbH	0,4 µg/ml bei Bedarf i.v.
Adrenalin Infectopharm ®	Epinephrin	Infectopharm Arzneimittel	0,4 µg/ml bei Bedarf i.v.
Suprarenin	Epinephrin	Sanofi Aventis Deutschland GmbH	0,4 µg/ml bei Bedarf i.v.
Heparin-Natrium-5000-ratiopharm	Heparin-Natrium	Ratiopharm GmbH	2000 IE i.v. intraoperativ
Rimadyl	Carprofen	Zoetis Deutschland GmbH	4 mg/kg Körpergewicht bei Bedarf s.c.
Duphamox	Amoxicillin	Zoetis Deutschland GmbH	15 mg/kg Körpergewicht s.c.
Baytril	Enrofloxacin	Bayer Vital GmbH	2,5 mg/kg Körpergewicht s.c.
Dimazon	Furosemid	MSD Animal Health Intervet Deutschland GmbH	20 mg s.c. bei Bedarf
Heparin-Natrium-5000-ratiopharm	Heparin-Natrium	Ratiopharm GmbH	2500 IE pro Tag i.v.
Jonosteril ®	Vollelektrolyt-lösung	Fresenius Deutschland GmbH	Kabi 500 ml i.v. intraoperativ
Glucosteril 5% 500 ml	Glucose-Monohydrat	Fresenius Deutschland GmbH	Kabi 500 ml i.v. bei Bedarf
Glucosteril 20% 250 ml	Glucose-Monohydrat	Fresenius Deutschland GmbH	Kabi 250 ml i.v. bei Bedarf
Betaisodona ® Salbe	Povidon-Iod	Mundipharma GmbH	Lokale Anwendung, bei Bedarf
Betaisodona ® Lösung	Povidon-Iod	Mundipharma GmbH	Lokale Anwendung, bei Bedarf
Sprühpflaster	Flüssiger Wundverband	Polysport GmbH	Lokale Anwendung, bei Bedarf

Tabelle 1: Medikamentenliste

2.1.3.1 Einleitung und Anästhesie

a) Einleitung

Als Prämedikation wurde den Versuchstieren 10 mg Midazolam (Rotexmedica GmbH) sowie 0,5 mg Atropin (B. Braun Melsungen AG) intramuskulär injiziert. Zur Narkoseeinleitung erhielten die Schafe 0,1 mg/kg Körpergewicht Xylazin (Bayer Vital GmbH), 12 mg/kg Körpergewicht Ketamin (Zoetis Deutschland GmbH) und 0,15 – 0,4 µg/kg Körpergewicht/min Fentanyl (Rotexmedica GmbH) intravenös. Die maximale Tagesdosis von Fentanyl beträgt 0,07 mg/kg Körpergewicht, es wurde je nach Bedarf in einer Dosierung von 0,05 mg/ml intravenös verabreicht [113].

b) Intraoperative Narkose

Zur Erhaltung einer ausreichenden intraoperativen Narkosetiefe wurde Isofluran (Piramal Healthcare) in einer Konzentration von 1,5% in einem Gemisch mit reinem Sauerstoff verwendet. Bei Bedarf konnte die Narkose mittels Fentanyl (Rotexmedica GmbH) in einer Dosierung von 0,15 – 0,4 µg/kg Körpergewicht/min vertieft werden. Zur Muskelrelaxation, insbesondere bei der Eröffnung des Thorax, erhielten die Versuchstiere Pancuronium (Inresa Arzneimittel GmbH) in einer Dosierung von 5,0 µg/kg Körpergewicht [113].

2.1.3.2 Intraoperative Medikamente

a) Antibiotika

Die perioperative Antibiotikaphylaxe erfolgte mittels subkutaner Injektion von Enrofloxacin (Bayer Vital GmbH) zu Beginn der Operation. Die Initialdosierung zur Aufsättigung betrug 5 mg/kg Körpergewicht.

b) Antiarrhythmische Prophylaxe

Alle Versuchstiere erhielten zu Beginn des operativen Eingriffes eine antiarrhythmische Prophylaxe intravenös, bestehend aus 200 mg Magnesium (Inresa Arzneimittel GmbH), 1,5 mg/kg Körpergewicht Amiodaron (Hikma Pharmaceuticals PLC) und 3mg/kg Körpergewicht Lidocain (B. Braun Melsungen AG). Bei Bedarf, z.B. bei Auftreten von

akuten Herzrhythmusstörungen, konnte die Gabe von Lidocain und Magnesium in der entsprechend genannten Dosierung im Verlauf der Operation wiederholt werden [113].

c) Katecholamine

Die Katecholamintherapie erfolgte intraoperativ bei Blutdruckabfällen zur Kreislaufstabilisierung oder bei Arrhythmien unter Reanimation. Bei Blutdruckabfällen erhielten die Schafe Norepinephrin (Sanofi Aventis Deutschland GmbH) in einer Dosierung von 4µg/ml intravenös titriert. Im Fall einer kardiopulmonalen Reanimation wurde den Versuchstieren Norepinephrin (Sanofi Aventis Deutschland GmbH) und / oder Epinephrin (Sanofi Aventis Deutschland GmbH) in einer Dosierung von 0,4 µg/ml im Bolus intravenös verabreicht.

d) Antikoagulation

Als prophylaktische Antikoagulation während des operativen Eingriffes wurden pro Versuchstier 2000 IE Heparin (Ratiopharm GmbH) über den NaCl-Druckbeutel intravenös injiziert.

e) Volumentherapie

Sowohl während der Einleitung als auch der Operation erhielten die Versuchstiere insgesamt 500 ml einer 5%igen Glukoseinfusionslösung (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) sowie 500 ml einer Vollelektrolytlösung (Jonosteril®, Fresenius Kabi Deutschland GmbH) über den peripheren Venenzugang. Bei Bedarf wurde die Volumentherapie entsprechend angepasst.

2.1.3.3 Postoperative Medikamente

a) Schmerztherapie

Zur Schmerztherapie erhielten alle Tiere postoperativ einmal täglich 4 mg/kg Körpergewicht Carprofen (Zoetis Deutschland GmbH) als subkutane Injektion über einen Zeitraum von mindestens 7 Tagen [113]. Bei Bedarf konnte diese Therapie verlängert werden. Zeigten sich keine klinischen Zeichen für Schmerzen wurde die Schmerztherapie zunächst für 2 Tage mit

2 mg/kg Körpergewicht Carprofen subkutan fortgesetzt bevor das Medikament vollständig abgesetzt wurde.

b) Antibiotika

Die postoperative Antibiotikatherapie erfolgte durch subkutane Injektion von Enrofloxacin einmal täglich in einer Dosierung von 2,5 mg/kg Körpergewicht. Die antibiotische Behandlung wurde für 7 Tage postoperativ durchgeführt [113].

c) Diuretika

Bei klinischen Anzeichen von peripheren Ödemen und / oder Pleuraergüssen, erhielten die Versuchstiere postoperativ täglich 20 mg Furosemid als subkutane Injektion.

d) Antikoagulation

Zwecks Antikoagulation wurden postoperativ alle Versuchstiere mittels 2500 IE Heparin (Ratiopharm GmbH) Tagesdosierung in Verdünnung mit NaCl 0,9% intravenös versorgt.

e) Volumentherapie

Bei Volumenmangel während des postoperativen Beobachtungszeitraums oder Glukoseabfall in der Blutgasanalyse erhielten die Versuchstiere bei Bedarf pro Tag 500 ml einer 5%igen oder 250 ml einer 20%igen Glukoseinfusionslösung (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) über den zentralvenösen Katheter.

f) Wundmanagement

Die thorakale und cervicale Wunde wurden während der Ausleitung mit einem Sprühpflaster (Polysport GmbH) und Kompressen versorgt. Bei Entzündung im Wundbereich oder verunreinigten Wunden wurde postoperativ zusätzlich Povidon-Iod Lösung und Salbe (Mundipharma GmbH) auf die Wunden aufgetragen.

2.1.4 Verbrauchsmaterialien

Verbrauchsmaterial	Bezeichnung	Hersteller
Laryngoskop	Miller Spatel 12'' (30 cm)	
Endotrachealer Tubus	9,0 oral	Rüsch Germany
Endotrachealer Tubus	9,5 oral	Rüsch Germany
Cook Staab		Cook ® Medical
Magensonde	Equivet PVC Größe 08	Rüsch Germany
Stauschlinge	Stripp-Quick	Kirchner & Wilhelm GmbH und Co. KG Medizintechnik
Schafschermaschine	Favorita II GT 104	Aesculap AG (B.Braun Melsungen AG)
Operationsbesteck	Operationsbesteck	Meyer Solingen Inox, Aesculap AG und WDT eG
Klebetuch, 2-lagig	Raucodrape ® (50 x 75 cm)	Lohmann & Rauscher International GmbH
Redonschlauch	Redon, 50 cm, Ch 18	B. Braun Melsungen AG
Redonflasche	Redovac ® 400 ml	B. Braun Melsungen AG
Surgical Lubricant	Surgilube ® ZC510	Savage Laboratories ®
Dreiwegehahn	Discofix ® C 3SC	B.Braun Melsungen AG
Verlängerungssystem	Druckschlauch 180 cm	Oriplast GmbH
Drucküberwachungssystem	LogiCal ® 3-fach	Smiths Medical Metex TM
Infusionsbeutel	Freeflex ® 500 ml NaCl 0,9 %	Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Druckinfusionsmanschette	SafePress 500 CC	Dahlhausen ®
Druckinfusionsmanschette	C-Fusur ® 500	Smiths Medical
BGA Spritze	PICO50 Radiometer 2 ml	Radiometer Medical ApS
NaCl 0,9% Spüllösung	1000 ml Plastipur ®	FreseniusKabi Deutschland GmbH

Tabelle 2: Verbrauchsmaterialien

2.1.5 Nahtmaterial

Nahtmaterial	Bezeichnung	Hersteller
Coated Vicryl	0, FSL	ETHICON Johnson & Johnson Medical GmbH
Vicryl	0, SUTUPAK	ETHICON Johnson & Johnson Medical GmbH
Vicryl	2-0, FS-1	ETHICON Johnson & Johnson Medical GmbH
Vicryl	CT-1	ETHICON Johnson & Johnson Medical GmbH
Prolene	2-0, PS-2	ETHICON Johnson & Johnson Medical GmbH
Prolene	3-0, V-4	ETHICON Johnson & Johnson Medical GmbH
Prolene	4-0, SH-1	ETHICON Johnson & Johnson Medical GmbH
Mersilene	0, FSL	ETHICON Johnson & Johnson Medical GmbH
Mersilene	2-0, FS-1	ETHICON Johnson & Johnson Medical GmbH
Ethibond	0, CT-1 Plus	ETHICON Johnson & Johnson Medical GmbH
Surgical Loop	Retraction tape, polyester (75 cm)	B. Braun Melsungen GmbH
Teflonfilz	Bard ® PTFE Felt (1,3 x 10,2cm)	Bard Peripheral Vascular

Tabelle 3: Nahtmaterial

2.1.6 Verwendete Laborgeräte

Laborgerät	Bezeichnung	Hersteller
PowerLab	8/35	ADInstruments
Bridge Amplifier	Quad Bridge Amp	ADInstruments
Transonic Perivascular Flow Meter	Two Channel Perivascular Flow Module	ADInstruments
Transducer	BP Transducer / Cable Kit	ADInstruments
Transonic Flowprobes	COnfidence Flowprobes ® Pau Series, Size 18 mm und 20 mm	ADInstruments
Patient Monitor	Solar 8000	GE Marquette Medical Systems
Tram-Rac	4A	GE Marquette Medical Systems
Tram Module	451 Module und Masimo Set	GE Marquette Medical Systems
EKG Kabel	Multilink Ableitung 5-polig	GE Medical Systems
EKG Kabel	Multilink Ableitung 3-polig	GE Medical Systems
SpO2 Kabel	Nellcor Zungensensor	Nellcor™ und GE Medical Systems
IBP Adapterkabel		GE Marquette Medical Systems
Pressure Monitoring System	LogiCal ® Pressure Monitoring System	Smiths Medical Medex™
Fahrbares Narkosegerät	Sulla 808V	Dräger, Drägerwerk AG & Co.
Defibrillator	Cardio Serv	Hellige GmbH (GE Marquette)
Ultraschallgerät (Echokardiografie)	Nemio XG SSA-580A	Toshiba Medical Systems Corporation
BGA Gerät	Analysator ABL 700 Serie	Radiometer Copenhagen GmbH
Hematology analyzer	scil Vet ABC™	scil animal care company GmbH
Tierwaage	Typ 604 Max. 100 kg	Rhewa-Waagenfabrik August Freudewald GmbH & Co. KG

Tabelle 4: Laborgeräte

2.1.7 Software

Software	Hersteller
Microsoft Word Version 16.15	Microsoft Corporation ®
Microsoft Excel Version 16.15	Microsoft Corporation ®
Endnote X8	Thomson Reuters
SPSS Version 25	IBM Corporation

Tabelle 5: Software

2.2 Methoden

2.2.1 Tierhaltung und präoperative Betreuung

Die Durchführung der tierexperimentellen Untersuchungen und die Haltung der Versuchstiere erfolgten in der Zentralen Einrichtung für Tierforschung und Tierschutzaufgaben Düsseldorf. Die Versuchstiere wurden in einem Tierstall von ca. 20 m² mit maximal vier Schafen bei Wasser und Futter ad libitum in Standardhaltung gehalten. Die Unterbringung der Tiere entspricht den Richtlinien 2010 / 63 / EU des europäischen Parlaments und des Rates zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere. Der Tierstall lässt sich in drei einzelne Bereiche sowie einen größeren Auslauf unterteilen (siehe Abb. 12). Präoperativ wurden die Tiere in Gruppenhaltung untergebracht, so dass allen Schafen der gesamte Tierstall ohne Unterteilung zugänglich war. Nach erfolgreicher Operation wurden die Tiere in Einzelhaltung im untergliederten Tierstall gehalten, wobei sie zu jederzeit Sichtkontakt zu den anderen Schafen hatten. Die Einzelhaltung war postoperativ aus Sicherheitsgründen notwendig, um eine Beschädigung der Katheterschläuche und Infektionen der operativen Wunden durch Kontakt zu anderen Tieren zu verhindern. Um stressinduzierte Veränderungen der hämodynamischen Parameter zu vermeiden, verblieben die Versuchstiere nach Eintreffen in der Einrichtung (ZETT) für einen Zeitraum von 10 bis 14 Tagen zur Eingewöhnung in ihrem Tierstall. In dieser Phase konnten die Schafe sich an das Personal und die neue Umgebung im Tierstall adaptieren. Zudem wurde die Verhaltensweise der einzelnen Tiere sorgfältig beobachtet und die Versuchstiere auf Krankheitszeichen untersucht. Bei Auffälligkeiten im Verhalten, Anzeichen einer Infektion oder Erkrankung der Versuchstiere wurde umgehend ein Tierarzt zur weiteren Abklärung hinzugezogen. Während der gesamten Untersuchungszeit wurde den Tieren Wasser sowie Standardfutter (Heu und Stroh) ad libitum zur Verfügung gestellt. Des Weiteren erhielten die Schafe zweimal täglich je eine Schaufel Pellets (LammGold *press* Ergänzungsfuttermittel, RWZ Raiffeisen). Diese Menge konnte nach Bedarf bei Gewichtsverlust erhöht werden. Es erfolgte eine tägliche Reinigung des Tierstalls, verbunden mit der Bestimmung des Körpergewichtes sowie einer Beobachtung des Verhaltens der Versuchstiere in der Gruppe.

2.2.2 Narkoseeinleitung und Anästhesie

Bei der Prämedikation, Narkoseeinleitung sowie der intraoperativen Narkoseführung wurde unsere Projektgruppe durch das Fachpersonal der Zentralen Einrichtung für Tierforschung und Tierschutzaufgaben Düsseldorf unterstützt.

Präoperativ wurden alle Versuchstiere für 24h nüchtern belassen, um das Risiko einer Aspiration unter Narkoseeinleitung zu minimieren. Jedes Versuchstier erhielt als Prämedikation im Tierstall 10 mg Midazolam (Rotexmedica GmbH) sowie 0,5 mg Atropin (B. Braun Melsungen AG) in die Oberschenkelmuskulatur des Hinterbeines als intramuskuläre Injektion. Im Anschluss wurde das Tier im Stall bis zum Wirkungseintritt der Prämedikation beobachtet. Da das Versuchstier selbständig zum OP Bereich gelaufen ist, musste der genaue Zeitpunkt abgepasst werden, in dem es ausreichend prämediziert, aber noch wach genug für den Weg zum Einleitungsraum war. Nach Eintreffen im Operationsbereiches wurde das Versuchstier zur weiteren Vorbereitung der Narkose mit Hilfe des Tierpflegepersonals in eine sitzende Position gebracht. Zunächst wurde dem Schaf ein peripherer Venenzugang in die rechte V. cephalica antebrachii sowie ein weiterer in die V. auricularis lateralis gelegt und diese an eine 5%ige Glukoseinfusionslösung 500 ml (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) angeschlossen, welche auch intraoperativ weiterverwendet wurde. Über den peripheren Zugang erfolgte anschließend die intravenöse Narkoseeinleitung mittels 0,1 mg/kg Körpergewicht Xylazin (Bayer Vital GmbH, *i.v.*), 12 mg/kg Körpergewicht Ketamin (Zoetis Deutschland GmbH, *i.v.*) und 0,15 – 0,4 µg/kg Körpergewicht/min Fentanyl (Rotexmedica GmbH, *i.v.*) [113]. Die maximale Tagesdosis von Fentanyl beträgt 0,07 mg/kg Körpergewicht. Es wurde je nach Bedarf in einer Dosierung von 0,05 mg/ml intravenös titriert bis eine ausreichende Narkosetiefe für die Intubation erreicht wurde. Auf den Einsatz eines Muskelrelaxans wurde während der Narkoseeinleitung verzichtet, um die Spontanatmung des Versuchstieres bis zur Lagerung im Operationssaal und Anschluss an die maschinelle Beatmung aufrechtzuerhalten. Das Aspirationsrisiko während des Intubationsvorhabens ist bei den Versuchstieren aufgrund der Anatomie des Pansens bei erloschenem Stellreflex deutlich erhöht. [114] Um eine Aspiration zu verhindern sollte das Versuchstier möglichst in sitzender Position mit überstrecktem Kopf intubiert werden (siehe Abb. 13).



Abb. 13: Vorbereitung des Versuchstieres zur Intubation. Lagerung in sitzender Position

Da während der Intubation durch Manipulation das Risiko eines Laryngospasmus besteht, wurde vor Manipulation im Pharynx und Larynx Lidocain Pumpspray (Aspen Germany GmbH) aufgesprüht [115]. Für die endotracheale Intubation wurde ein Miller Spatel Größe 12“ bzw. 30 cm mit einem 9,0 oder 9,5 Tubus (Rüsch, Germany) verwendet. Ein Cook Stab (Cook ® Medical) kam, aufgrund der erschwerten Intubation durch die sitzende Position, als Hilfestellung zum Einsatz (siehe Abb. 14). Die korrekte Tubuslage wurde durch die leitende Tierärztin mittels klinischer Inspektion (Auskultation, Wasserdampfkondensation im Tubus sowie Thoraxwandbewegung) kontrolliert. Nach erfolgreicher Intubation wurde das Versuchstier mit einer Magensonde PVC (Größe 08, Rüsch, Germany) versorgt.

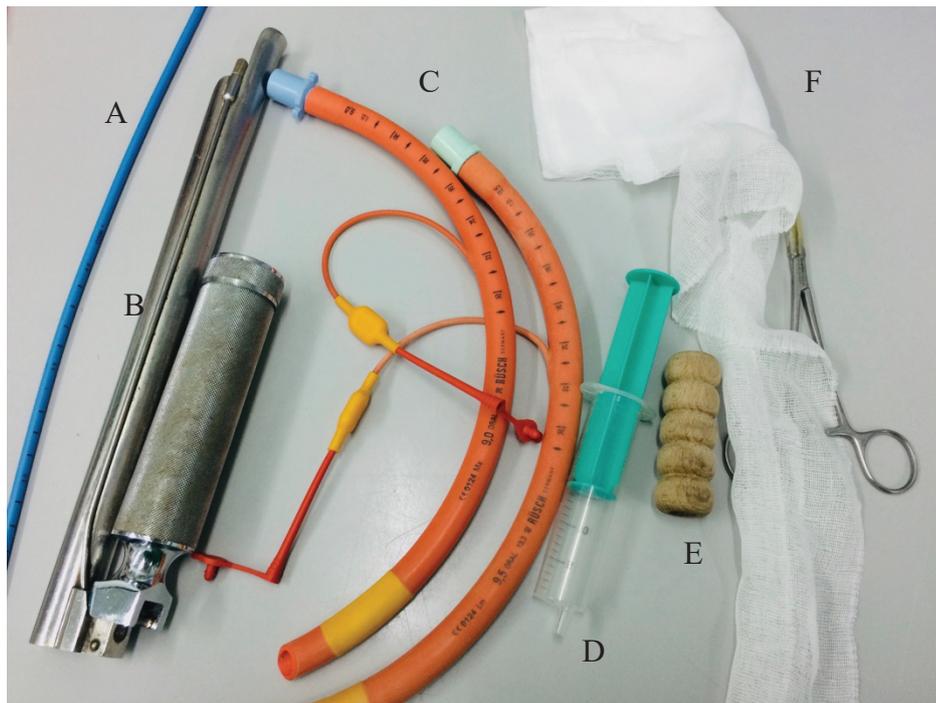


Abb. 14: Materialien für die Intubation: (A) Cook Stab, (B) Laryngoskop mit Miller Spatel, (C) Endotrachealtubus, (D) Blocker-Spritze, (E) Beißschutz, (F) Fixierung

Bevor das Versuchstier in den Operationssaal transportiert wurde, wurden der endotracheale Tubus und die Magensonde mit Mullbinden fixiert. Bei Zeichen einer vorliegenden Hypoxie, wie Zyanose der Schleimhäute, wurde das Schaf vor dem Transport mit Sauerstoff oxygeniert. Anschließend wurde das Tier bei gesicherter Kopflage auf einen Transportwagen gelegt und in den Operationssaal befördert.

Nach Eintreffen des Versuchstieres im Operationssaal, wurde das Tier auf den OP Tisch in Rechtsseitenlage gebracht. Bei der Lagerung des Tieres war darauf zu achten, dass der Kopf mit dem Nacken als höchstem Punkt überstreckt wurde, um eine Aspiration unter Narkose zu verhindern. [115] Für die operative Durchführung war es zudem wichtig, dass der Hals des Tieres ausreichend überstreckt ist, um den cervicalen Zugangsweg zu ermöglichen. Im Anschluss an die Lagerung wurde das Versuchstier an das Narkosegerät (Sulla 808V, Drägerwerk AG & Co) angeschlossen. Die intraoperative Narkose wurde mittels Isofluran (Piramal Healthcare) bei einer minimalen alveolären Konzentration von 1,5% in einem Gemisch mit reinem Sauerstoff bei einem Flow von 3 L/min über den Tubus gefahren. Nachdem das Versuchstier in eine optimale Position gebracht und mit Narkosemittel und

Sauerstoff versorgt wurde, musste es noch mittels Mullbinden an allen vier Gliedmaßen am Operationstisch fixiert werden. Im Anschluss an die Fixierung wurde das Operationsgebiet thorakal und cervical mit einer Schafschermaschine (Favorita II GT 104, Aesculap AG) rasiert.

Um ein kontinuierliches Monitoring des Versuchstieres während des operativen Eingriffes zu gewährleisten, erfolgte sowohl eine EKG Überwachung mittels 5-poliger (Patient Monitor Solar 8000 und Tram Module, GE Marquette Medical Systems) Multilink Ableitung (GE Medical Systems), als auch eine Kontrolle der Sauerstoffsättigung (SpO₂) über einen Nellcor Zungensensor (Nellcor TM und GE Medical Systems) [113]. Die EKG Elektroden wurden mit Hilfe von Klemmen an den Gliedmaßen des Versuchstieres befestigt. Zur besseren Signalübertragung kam zudem Elektrodengel zum Einsatz.

Vor Beginn des operativen Eingriffes wurde bei allen Versuchstieren ein präoperatives Echo (Ultraschallgerät, Toshiba Medical Systems Corporation) durchgeführt. Hierbei wurde insbesondere auf die globalen und regionalen Wandbewegungen, Anatomie und Kontraktion der Ventrikel sowie die Ejektionsfraktion und Volumina des gesunden Herzens geachtet [113].

Zur Vertiefung der intraoperativen Narkose wurde bei Bedarf ca. alle 20 Minuten 0,05 mg/ml Fentanyl (Rotexmedica GmbH, *i.v.*), bei einer Maximaldosis von 0,07 mg/kg Körpergewicht, verabreicht. Zur Muskelrelaxation erhielt das Versuchstier zu Beginn des operativen Eingriffes Pancuronium (Inresa Arzneimittel GmbH, *i.v.*) in einer Dosierung von 5,0 µg/kg Körpergewicht. Vor der Eröffnung des Thorax wurden erneut 5,0 µg/kg Körpergewicht Pancuronium intravenös injiziert.



Abb. 15: Operationsbereich. Zu sehen sind u.a. das Beatmungsgerät vor Kopf des Operationstisches sowie die Messgeräte für die Hämodynamik links im Bildbereich

2.2.3 Operative Durchführung

Nach erfolgreicher Lagerung des Versuchstieres und Anschluss an das Narkosegerät sowie die Monitorsysteme, wurde die Haut des Schafes im Bereich der Operationsgebiete thorakal und cervical desinfiziert und das OP-Feld in steriler Weise abgedeckt. Im Anschluss konnte der operative Eingriff beginnen.

Zunächst erfolgte ein ca. 12 cm langer Hautschnitt links cervical im Bereich des M. sternocleidomastoideus mittels 11er Skalpell. Anschließend wurden Haut und darunterliegende Faszien vorsichtig durchtrennt und das OP Feld mit einer Präparier-Schere und Pinzette freipräpariert. Die Blutstillung erfolgte durch Kauterisation. Ein Hautspreizer wurde zur besseren Visualisierung und Präparation eingesetzt. Alle Versuchstiere erhielten parallel zum Hautschnitt eine antiarrhythmische Prophylaxe, bestehend aus Magnesium 200 mg (Inresa Arzneimittel GmbH, *i.v.*), Amiodaron 1,5 mg/kg Körpergewicht (Hikma Pharmaceuticals PLC, *i.v.*) und Lidocain 3 mg/kg Körpergewicht (B. Braun Melsungen AG, *i.v.*) [113].

Nach Einsetzen des Hautspreizers wurden die cervicalen Gefäße (V. Jugularis externa bzw. interna und die A. Carotis communis) aufgesucht und freipräpariert. Hierbei wurde insbesondere auf den N. Vagus geachtet, um eine Beschädigung oder Reizung und damit verbundene Kreislaufauswirkungen, wie eine Bradykardie, zu vermeiden. Die Entscheidung, ob die venöse Kanülierung über die V. Jugularis externa oder V. Jugularis interna erfolgte, wurde getroffen entsprechend der individuellen Anatomie des jeweiligen Versuchstieres und dem damit verbundenen optimalen Zugangsweg. Es wurde eine ca. 2 cm lange Hautinzision für die Ausleitung des Schlauches des zentralvenösen Katheters cervical lateral durchgeführt. Der Druckschlauch (180 cm, Oriplast GmbH) wurde auf die passende Länge zugeschnitten und an einem Ende, für das einfachere Einführen in das Gefäß, schräg abgeschnitten. Anschließend erfolgte die Ausleitung des Katheterschlauches nach außen durch die Inzisionsstelle und der Anschluss an einen Dreiwegehahn sowie die Spülung des Katheters mit NaCl bis eine Luftleere gesichert war. Die V. jugularis externa oder interna wurde oberhalb der vorgesehenen Punktionsstelle mittels 1-0 Vicryl ligiert. Eine Tabaksbeutelnaht wurde im Bereich der Punktionsstelle mit 4-0 Prolene gestochen, danach erfolgte die Punktion der Vene durch ein 11er Skalpell und das Einführen des Katheters in das Gefäß. Die Tabaksbeutelnaht wurde verschlossen und der Katheter an das Gefäß sowie außen an die Haut festgenäht. Hierbei war es insbesondere wichtig auf eine ausreichende Fixierung der Katheterschläuche an der Haut zu achten, um eine Sicherung bei postoperativer Mobilität des Versuchstieres zu gewährleisten (siehe Abb. 16).

Der Katheterschlauch wurde intraoperativ über den Dreiwegehahn mit einem weiteren Druckschlauch (180 cm, Oriplast GmbH) als Verlängerungssystem verbunden. Bevor alle Druckmessschläuche an das Messsystem angefügt werden konnten, wurde das gesamte System bis zur Luftleere mit NaCl gespült. Anschließend wurde der Druckschlauch des zentralvenösen Katheters an das *Pressure Monitoring System* (LogiCal®, Smiths Medical Medex™) und das damit verbundene Tram Modul 451 (GE Marquette Medical Systems) sowie den *Patient Monitor* angeschlossen. Eine initiale Druckmessung des ZVD wurde durchgeführt. Für die Ausleitung des arteriellen Zuganges, erfolgte ein weiterer 2 cm langer Hautschnitt cervical lateral. Entsprechend dem venösen Zugang wurde erneut ein Druckschlauch auf die passende Länge gekürzt, schräg angeschnitten und über die Hautinzision mittels *Overholt* ausgeleitet. Der Schlauch wurde an einen roten (für die bessere postoperative Differenzierung zum venösen Zugang) Dreiwegehahn angeschlossen und mit NaCl luftleer gespült. Im Anschluss an die Vorbereitung des Druckschlauches wurde

die A. Carotis freigelegt und oberhalb sowie unterhalb der Punktionsstelle umschlungen. Das Gefäß wurde oberhalb der Punktion mit 1-0 Vicryl ligiert. Eine Tabaksbeutelnaht wurde mit 4-0 Prolene im Punktionsbereich gestochen und die Fäden bei Bedarf mittels Tourniquet fixiert. Dann erfolgte die vorsichtige Punktion der A. Carotis und Kanülierung der Arterie mit dem vorbereiteten Katheter. Die Tabaksbeutelnaht wurde zugezogen und vernäht. Der Katheter wurde, wie auch der zentralvenöse Zugang, am Gefäß fixiert und außen an der Haut sicher festgenäht (siehe Abb. 16). Nun wurde auch der arterielle Katheter über den Dreiwegehahn und einen weiteren Druckschlauch (180 cm, Oriplast GmbH) an das Messsystem angeschlossen und eine initiale Druckmessung des arteriellen Blutdruckes durchgeführt.

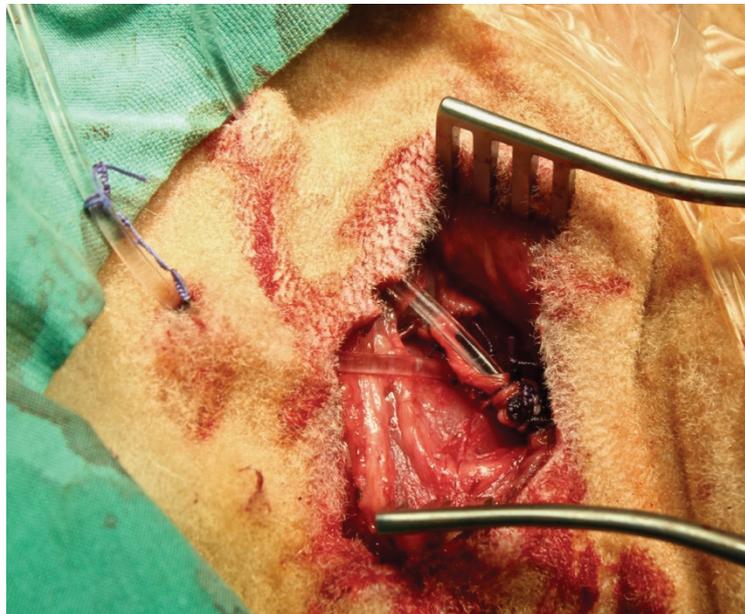


Abb. 16: Einliegender arterieller und zentralvenöser Katheter in den Halsgefäßen

Bevor der Thorax eröffnet werden konnte, erfolgte eine arterielle BGA zur Kontrolle der Elektrolyte sowie der Oxygenierung und Ventilation. Zudem wurde an dieser Stelle erneut Pancuronium 0,5 ml (Inresa Arzneimittel GmbH, *i.v.*) verabreicht, um eine ausreichende Muskelrelaxation bei Thoraxeröffnung zu gewährleisten.

Für die antero-laterale Thorakotomie wurde ein ca. 15 cm langer Hautschnitt mittels 11er Skalpell im Bereich des 4. ICR durchgeführt. Das Subkutangewebe, die Faszien und Muskulatur wurden mit Kauter vorsichtig durchtrennt. Die Blutstillung erfolgte ebenfalls

mittels Kauterisation. Anschließend wurde die Pleurahöhle in Apnoe Stellung der Lunge mit einem Kauter eröffnet. Zur besseren Visualisierung und operativen Durchführung wurde ein Rippenspreizer eingesetzt. Das Perikard wurde vorsichtig eröffnet und es wurden mehrfache Perikardhochnähte mittels 2-0 Mersilene gelegt. Danach erfolgte die vorsichtige Präparation der A. Pulmonalis. Entsprechend der Anatomie und Größe der Pulmonalarterie wurde bei jedem Versuchstier individuell entschieden, ob eine *Flow Probe* (CONfidence Flowprobes[®], ADInstruments) Größe 18 mm oder 20 mm verwendet wurde. Die *Flow Probe* wurde um die Arterie gelegt und zur postoperativen Sicherung ligiert (siehe Abb. 17). Für eine bessere Signalübertragung kam zudem ein Signalgel (Surgilube[®], Savage Laboratories[®]) um die *Flow Probe* zum Einsatz. Anschließend erfolgten die Durchführung einer ca. 2 cm langen Hautinzision dorsal-kaudal der thorakalen Inzision mittels Skalpell, die Ausleitung der *Flow Probe* Drucklinie mittels Overholt sowie der Anschluss an das *Flow Meter* (Perivascular Flow Module, ADInstruments). Eine ausreichend gute Signalqualität wurde geprüft und eine initiale HZV Messung durchgeführt. Nach Anschluss der *Flow Probe* wurde die Kanülierung der A. Pulmonalis vorbereitet. Hierfür wurde erneut eine ca. 2 cm lange Hautinzision für Ausleitung des pulmonalarteriellen Katheters gesetzt und der Druckschlauch (180 cm, Oriplast GmbH) auf die passende Länge gekürzt und schräg angeschnitten. Der Katheterschlauch wurde über die Inzision nach außen geleitet, an einen Dreiweghahn angeschlossen und der Katheter mit NaCl bis Luftleere besteht gespült. Danach wurde die A. Pulmonalis umschlungen und eine Tabaksbeutelnaht mit 4-0 Prolene angelegt. Die Fäden wurden mittels Tourniquet fixiert. Anschließend erfolgte die vorsichtige Punktion der A. Pulmonalis mit einem 11er Skalpell. Der vorbereitete Katheterschlauch wurde in das Gefäß eingebracht, die Tabaksbeutelnaht verschlossen und der Druckschlauch am Gefäß sowie außen an der Haut sicher fixiert (siehe Abb. 17). Anschließend wurde der Pulmonaliskatheter (PAK) an das Messsystem angeschlossen.

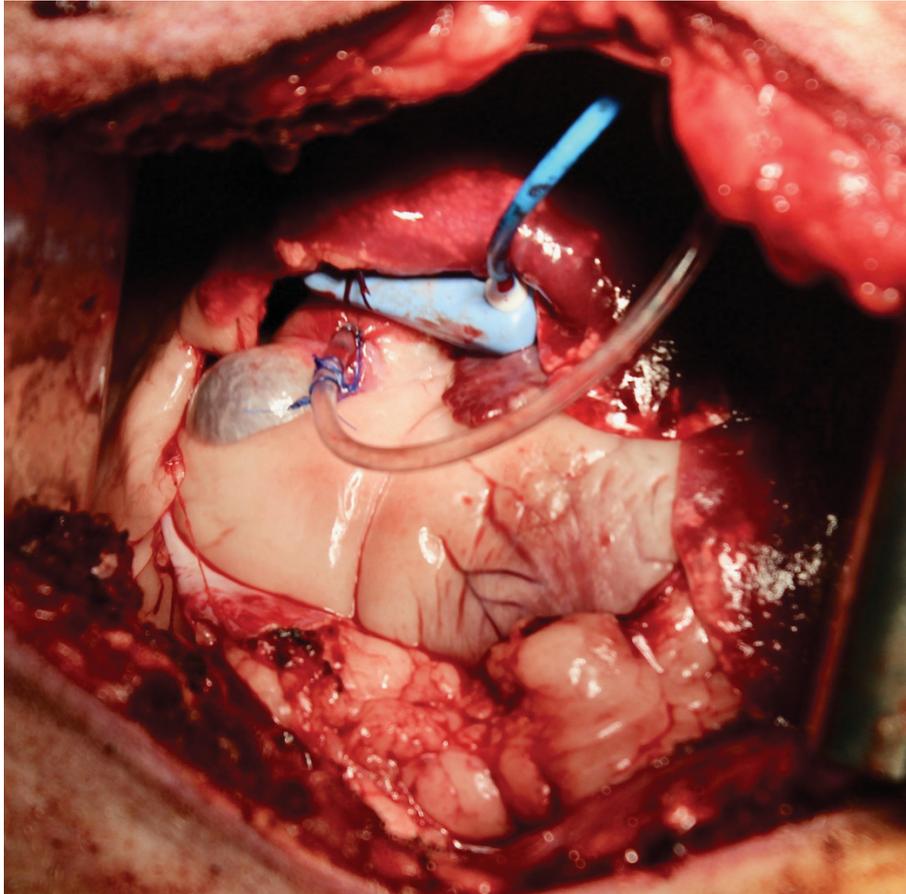


Abb. 17: Einliegender Pulmonaliskatheter und Flow Probe um die A. Pulmonalis

Das gesamte Messsystem wurde erneut über den NaCl Druckbeutel (Freeflex®, Fresenius Kabi Deutschland GmbH) gespült und ein Nullabgleich zum Atmosphärendruck durchgeführt. Dann erfolgte die *Baseline* Messung mit Erhebung des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP), zentralvenösen Druckes (ZVD), mittleren pulmonalarteriellen Druckes (PAPm), Herzzeitvolumens (HZV), der Herzfrequenz (HF) und Sauerstoffsättigung (SpO₂) [113].

Nach erfolgreicher Messung wurde das Versuchstier auf die Induktion der Herzinsuffizienz durch Ligation vorbereitet. Um das Risiko von Arrhythmien zu reduzieren, erhielt das Schaf vor Ligatur erneut 200 mg Magnesium (Inresa Arzneimittel GmbH, *i.v.*) sowie 3mg/kg Körpergewicht Lidocain (B. Braun Melsungen AG, *i.v.*) [113].

Im Anschluss wurden die Koronararterien, im Detail die linke Koronararterie und ihre Seitenäste identifiziert. Hierbei war es wichtig auf die genaue Anatomie der Koronararterien zu achten, da diese in geringem Maße bei jedem Versuchstier unterschiedlich aussehen kann. Insbesondere die Größe und Prominenz sowie die damit verbundene arterielle Versorgung

des linken Ventrikels waren hier entscheidend. Nach Identifikation der Seitenäste der linken Koronararterie erfolgte die vorsichtige transmurale Ligatur der Gefäße.

Bei den Versuchstieren wurden die Rami Marginales I und II, Seitenäste des R. Circumflexus (RCX) sowie die Rami Diagonales I und II, welche aus dem R. Interventricularis anterior (RIVA) entspringen, ligiert (siehe Abb. 18) [113].

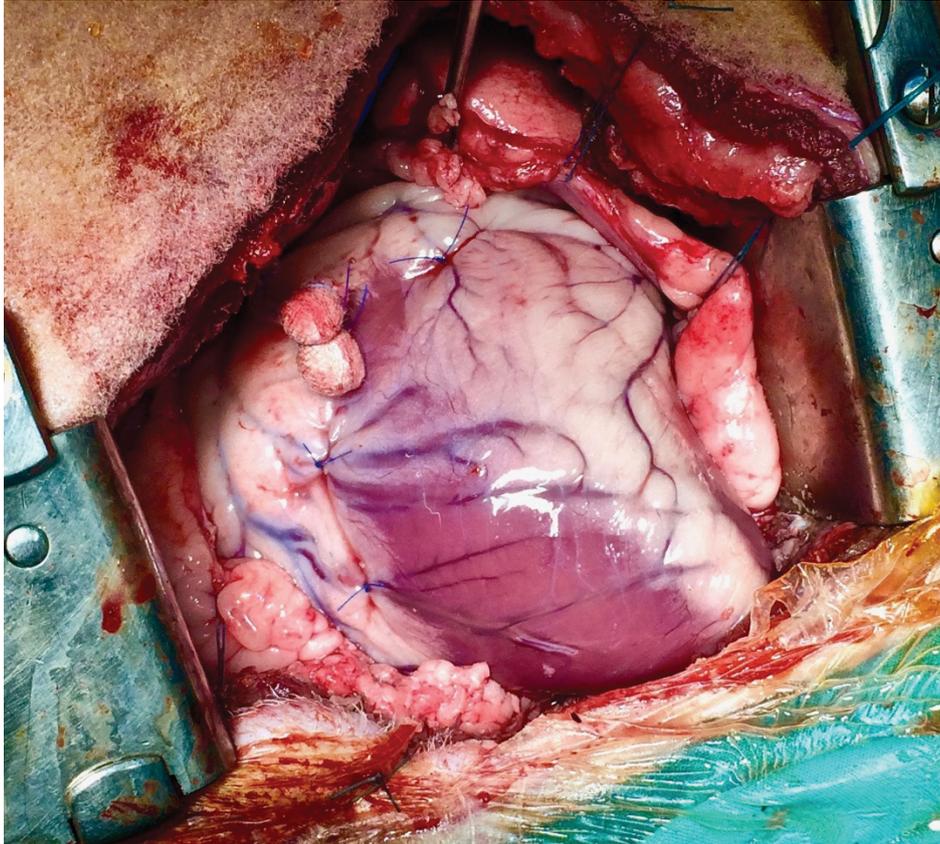


Abb. 18: Ligaturen vom R. Marginalis (aus dem R. Circumflexus) und den Rami Diagonales (aus dem R. Interventricularis anterior). Modifiziert nach Torregroza et al. [113].

Sobald sich nach erfolgreicher Ligatur deutliche Ischämiezeichen als ST-Strecken Hebungen im EKG (siehe Abb. 19) und / oder makroskopische Ischämiezeichen am Herzen zeigten, wurde auf weitere Ligaturen verzichtet [113].

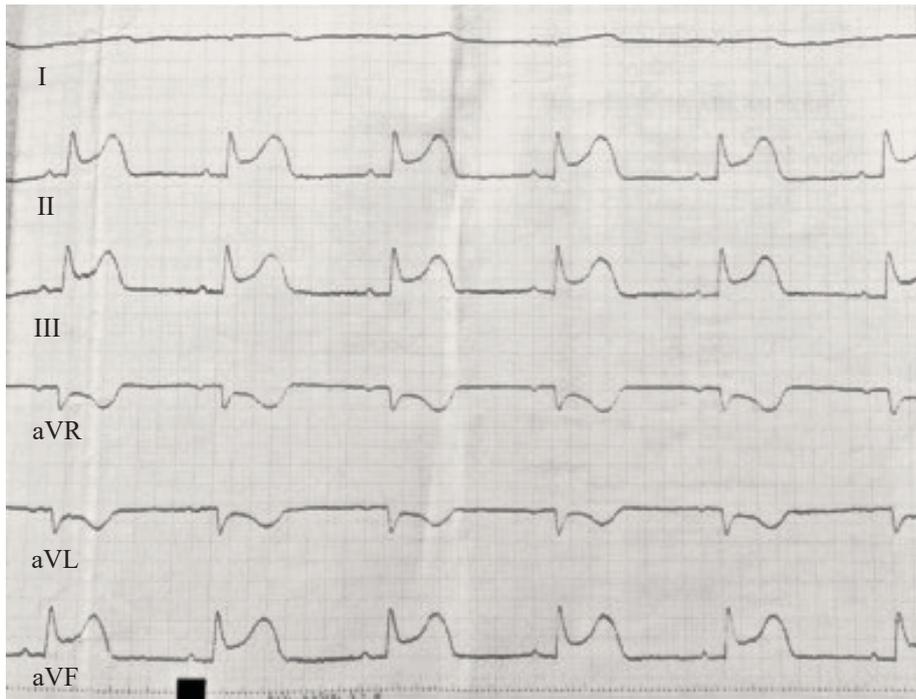


Abb. 19: EKG (Extremitätenableitung) mit ST-Hebungen in Ableitung II, III, aVF nach Ligatur

Im Anschluss an die Ligatur der Seitenäste und die damit induzierte Ischämie wurde eine Post-Ligatur Messung durchgeführt. Hierbei wurden, wie bei der *Baseline* Messung, ebenfalls der MAP, ZVD, PAPm, das HZV, die Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung bestimmt [113].

Das Perikard wurde offen belassen, um einen Spannungsanstieg zu vermeiden. Für die Ausleitung des Redonschlauches (Redon, 50 cm, Ch 18, B. Braun Melsungen AG) wurde eine ca. 2 cm lange Hautinzision mittels Skalpell gesetzt, der Schlauch im Thorax in die optimale Position gebracht und mit einer Redonflasche (Redovac® 400 ml, B. Braun Melsungen AG) konnektiert. Der Thorax wurde mittels resorbierbarem Nahtmaterial verschlossen. Im Bereich der Thorakotomie wurden Perikostalnähte mittels CT-1 Vicryl als Z-Naht um die Rippen gelegt. Die Weichteile und Muskelschichten wurden schichtweise mittels fortlaufender Naht verschlossen. Im Anschluss erfolgten die fortlaufende Subkutannaht zur Re-Adaptation sowie die Kutannaht mit Einzelknopfnähten mittels resorbierbarem Nahtmaterial.

2.2.4 Ausleitung

Zum Ende des operativen Eingriffes, bei Beginn der Naht, wurde die Ausleitung des Tieres vorbereitet, indem das Isofluran als Narkosemittel reduziert wurde. Nach Verschluss des Thorax wurde die Narkose des Versuchstieres vollständig beendet, so dass das Schaf zügig nach Einsetzen der Spontanatmung extubiert werden konnte. Auch die Magensonde wurde noch im OP-Saal gezogen. Bevor das Schaf für die Aufwachphase in den Tierstall transportiert werden konnte, erfolgte zunächst das Anlegen der Schafsweste und Halskrause. Diese dienten zum Schutz der Wunden und Katheterschläuche bei postoperativer Mobilität der Versuchstiere oder Scheuern am Stallgitter bei vorliegendem Juckreiz.



Abb. 20: Versuchstier postoperativ mit angelegter Weste und Halskrause

Das Schaf wurde anschließend auf einen Transportwagen in Kopfhochlage umgelagert. Die Hochlagerung musste während des Transportes und der Aufwachphase zwingend aufrechterhalten werden, um eine Aspiration zu verhindern. [114] Zum Aufwachen wurde das Versuchstier im Stall in Einzelhaltung auf OP Tüchern und Kissen unter einer Wärmelampe gelagert. Abhängig von der Dauer der Operation sowie der Gesamtdosierung

von Fentanyl intraoperativ, konnte die Aufwachphase der Schafe zwischen 1 und 3 Stunden dauern. Während die Tiere aus der Narkose aufwachten, wurden sie sorgfältig beobachtet.

Sobald die Versuchstiere vollständig wach und orientiert waren und sich selbständig im Tierstall bewegten, wurde ihnen bereits Wasser ad libitum und eine kleine Menge Heu zum Fressen über Nacht angeboten.

2.2.5 Postoperative Versorgung und Überwachung

Während der postoperativen Betreuung wurden die Versuchstiere zweimal täglich visitiert. Die Visite beinhaltete eine sorgfältige körperliche Untersuchung, die medikamentöse Versorgung sowie die Erhebung der postoperativen Messungen. Um einen möglichst standardisierten Ablauf der Überwachung zu ermöglichen, wurde für jedes Versuchstier eine Checkliste zur Visite (siehe Abb. 37) und ein *Scoring Sheet* (siehe Abb. 38), zur Erfassung der postoperativen Schmerzen und Verhalten innerhalb der Gruppe, geführt. Um stressinduzierte Veränderungen im Verhalten zu vermeiden, wurden die Visite und das Monitoring im Schafstall durchgeführt. Hierzu wurde täglich ein Visitenwagen vorbereitet, welcher alle Materialien sowie benötigte Laborgeräte für die postoperative Betreuung umfasste.

Die tägliche körperliche Untersuchung beinhaltete das Erheben des neurologischen Zustandes, die Auskultation der Lunge und des Abdomens, eine Wunddokumentation, Beurteilung der Ausscheidung sowie eine Temperaturmessung bei Verdacht auf Infektion. Bei Veränderungen im Verhalten, reduziertem Allgemeinzustand oder Auffälligkeiten in der körperlichen Untersuchung wurde umgehend ein Tierarzt zur weiteren Abklärung hinzugezogen. Um eine gründliche Erhebung des Gesundheitszustandes der Tiere zu ermöglichen und die postoperativen Messungen durchzuführen, wurde den Tieren während der Visite sowohl die Schafsweste als auch die Halskrause abgenommen.

Um den neurologischen Status der Versuchstiere zu beurteilen, wurden diese sorgfältig klinisch beobachtet. Hier wurde insbesondere das Verhalten zu den anderen Tieren, die Mobilität im Tierstall und der Allgemeinzustand im Vergleich zur präoperativen Situation betrachtet. Im Anschluss wurden die Versuchstiere pulmologisch untersucht, um ein mögliches Lungenödem oder Pleuraergüsse auszuschließen. Klinisch konnte sich das durch Röcheln bzw. ein verstärktes Atemgeräusch sowie Tachypnoe der Schafe präsentieren.

Zudem konnte ein Lungenödem auskultatorisch durch Rasselgeräusche über der Lunge diagnostiziert werden. Für den Fall, dass sich bei den Versuchstieren klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz im Sinne von peripheren Ödemen, Pleuraergüssen oder eines Lungenödems gezeigt haben, erhielten diese bis zur Symptomlinderung täglich 20 mg Furosemid (Dimazon, MSD Animal Health Intervet Deutschland GmbH, *s.c.*).

Während der Therapie wurde täglich eine Elektrolyt- und Gewichtskontrolle zur Einschätzung des Volumenhaushaltes durchgeführt. Neben der Lunge wurde auch das Abdomen der Schafe untersucht. Insbesondere in den ersten postoperativen Tagen unterliegen die Tiere, aufgrund der Anatomie ihres Verdauungstraktes, einem erhöhten Risiko von Gaskoliken. Im Anschluss an den körperlichen Untersuchungsbefund erfolgte die Kontrolle der thorakalen und cervicalen Wunden sowie ein Verbandswechsel. Die ersten 3 bis 6 Tage postoperativ waren die Versuchstiere mit einer Redondrainage versorgt. Hier wurde täglich die Fördermenge kontrolliert. Sobald über 2 Tage kein weiteres Blut oder Sekret nachgelaufen war, konnte die Drainage gezogen und durch die intraoperativ gelegte Tabaksbeutelnaht verschlossen werden. Im weiteren Verlauf musste sorgfältig beobachtet werden, ob sich bei dem Versuchstier ein Hautemphysem gebildet hat. Bei Entzündungen oder Reizungen im Wundbereich, konnte die Wunde bis zur Linderung der Symptomatik mit Povidon-Iod Lösung und Salbe (Betaisodona[®], Mundipharma GmbH) versorgt werden. Zuletzt wurde täglich das Ausscheidungsverhalten und der Stuhl der Versuchstiere beurteilt, um sicherzustellen, dass bei guter Futteraufnahme eine gesunde Darmperistaltik sowie eine ausreichende Nierenfunktion vorhanden waren.

Der Tierstall wurde einmal täglich durch das Personal der Zentralen Einrichtung für Tierforschung und Tierschutzaufgaben gereinigt. In diesem Zusammenhang erfolgte eine Gewichtskontrolle mittels einer speziellen Tierwaage (Max. 100 kg, Rhewa-Waagenfabrik August Freudewald GmbH & Co. KG) (siehe Abb. 21).



Abb. 21: Versuchstier auf der Tierwaage zur täglichen Gewichtskontrolle

Anhand des Gewichtsstatus der Versuchstiere, insbesondere im Vergleich zum präoperativen Zustand, konnte im postoperativen Verlauf eine ausreichende Futteraufnahme sowie eine mögliche Zunahme bei Wassereinlagerung kontrolliert werden.

Bestandteil der täglichen Visite war ebenfalls eine Blutgasanalyse über den arteriellen Katheter. Sollte dies aufgrund von Verlegung des Zugangs nicht möglich gewesen sein, konnte auch auf eine zentralvenöse oder gemischtvenöse BGA zurückgegriffen werden. Haben sich in der BGA Abweichungen gezeigt, konnte bei Bedarf eine entsprechende medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Im Verlauf der Untersuchungen zeigte sich, dass die Versuchstiere in den ersten Tagen postoperativ deutliche Abfälle im Blutzucker (BZ) aufwiesen. Bei einem BZ Spiegel unter 60 mg/dl erhielten die Tiere eine 500 ml Infusion Glukose 5% (Glucosteril G5, Fresenius Kabi Deutschland GmbH) über den zentralvenösen Katheter. Bei einem noch niedrigeren Blutzucker und Verschlechterungen im klinischen Zustand wurde bei Bedarf auch eine 250 ml Infusion Glukose 20% (Glucosteril G20, Fresenius Kabi Deutschland GmbH) verabreicht.

Postoperativ erhielten alle Versuchstiere eine Schmerzmedikation und wurden antibiotisch abgedeckt, zudem erfolgte täglich eine Antikoagulation mittels 2500 IE Heparin (Ratiopharm GmbH, *i.v.*) in Verdünnung mit NaCl 0,9 %. Das tägliche Spülen der Zugänge mit Heparin war besonders relevant, da bei Verlegen der Katheterschläuche durch Mikrothromben keine fehlerfreie hämodynamische Messung durchgeführt werden konnte. Als Schmerztherapie erhielten die Schafe täglich 4 mg/kg Körpergewicht Carprofen (Rimadyl, Zoetis Deutschland GmbH, *s.c.*) über eine Mindestdauer von 7 Tagen [113]. Nachdem die Redondrainage gezogen wurde und die ersten Phasen der Wundheilung abgeschlossen waren, nahmen die Schmerzen bei den Versuchstieren deutlich ab. Dies ließ sich anhand des Scoring Sheet objektivieren. Daher konnte das Rimadyl, entsprechend des klinischen Zustandes des Tieres, nach 7 Tagen ausgeschlichen werden. Hierzu wurde das Rimadyl zunächst auf eine Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht für einige Tage reduziert. Sollten die Versuchstiere diese Dosis ohne Anzeichen für einen Schmerzanstieg gut tolerieren, konnte die Schmerztherapie vollständig eingestellt werden. Bei Bedarf konnte die Schmerzmedikation aber auch bis zur Gesamtdauer der postoperativen Überwachung verlängert werden. Die antibiotische Abdeckung der Versuchstiere erfolgte mittels Enrofloxacin (Baytril, Bayer Vital GmbH, *s.c.*) in einer Dosierung von 2,5 mg/kg Körpergewicht über 7 Tage postoperativ [113]. Haben sich im Anschluss klinische Zeichen einer Infektion gezeigt, konnte die Antibiotikatherapie verlängert bzw. auf ein anderes Antibiotikum umgestellt werden.

2.2.6 Messungen

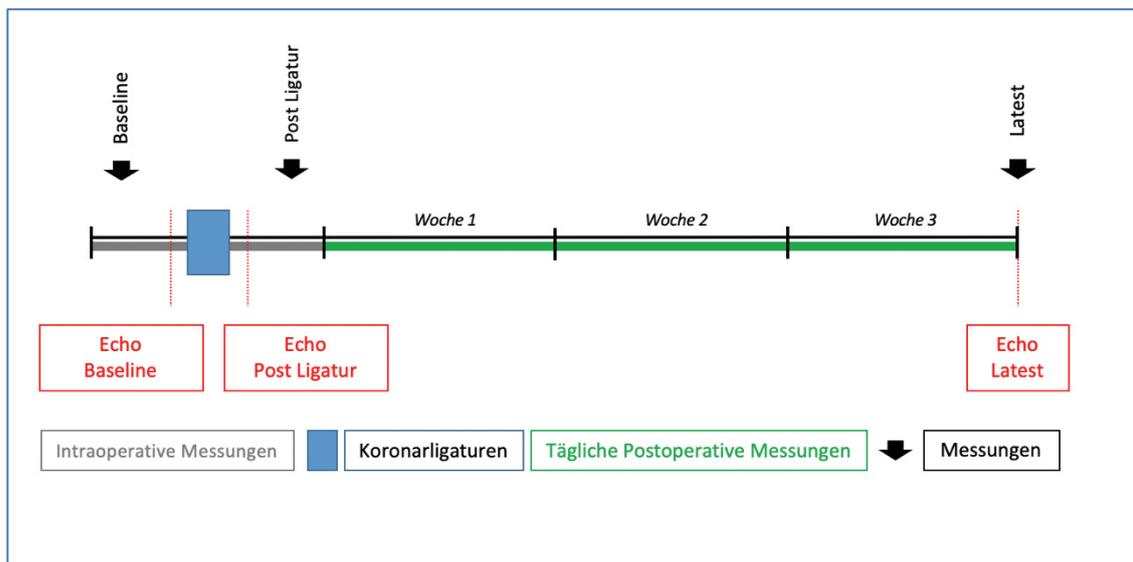


Abb. 22: Schematischer Ablauf der intra- und postoperativen Messungen

2.2.6.1 Intraoperative Messungen

Während der gesamten Dauer des operativen Eingriffes wurde ein hämodynamisches Basismonitoring über das *Pressure Monitoring System* (LogiCal®, Smiths Medical Medex™) und das verbundene Tram Module 451 (GE Marquette Medical Systems) durchgeführt, so dass die Hämodynamik des Versuchstieres kontinuierlich über den *Patient Monitor* überwacht werden konnte. Sowohl bei der Narkoseeinleitung als auch zu Beginn der Operation erfolgte eine EKG Überwachung mittels 5 poliger Multilink Ableitung (*Patient Monitor Solar 8000* und Tram Module, GE Marquette Medical Systems) sowie eine Kontrolle der SpO₂ über einen Nellcor Zungensensor (Nellcor™ und GE Medical Systems). Intraoperativ wurden dem Schaf ein arterieller, zentralvenöser und pulmonalarterieller Katheter gelegt, welche an das *Pressure Monitoring System* (LogiCal®, Smiths Medical Medex™) angeschlossen wurden. Zudem wurde das Versuchstier über die *Flow Probe* (COncidence Flowprobes®, ADInstruments), welche um die A. Pulmonalis gelegt wurde, mit dem *Flow Meter* (Perivascular Flow Module, ADInstruments) konnektiert, um eine kontinuierliche HZV Messung zu gewährleisten. Nachdem das Versuchstier mit allen Kathetern versorgt wurde, erfolgte vor Induktion der Herzinsuffizienz die *Baseline*

Messung. Hierzu wurde das gesamte Messsystem erneut mit NaCl gespült (Freeflex ®, Fresenius Kabi Deutschland GmbH) um potentielle Fehlmessungen zu vermeiden. Zudem war bei allen Messungen zwingend darauf zu achten, dass sich die *Transducer* auf Herzhöhe befanden. Im Anschluss wurde erneut ein Nullabgleich zum Atmosphärendruck durchgeführt. Dann erfolgte die *Baseline* Messung, welche die Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung, den MAP, ZVD, PAPm und das HZV beinhaltete [113]. Die Werte wurden in einer Excel Tabelle für das entsprechende Versuchstier vermerkt. Im weiteren operativen Verlauf wurde die Hämodynamik kontinuierlich überwacht. Nach Durchführung der Ligaturen erfolgte eine weitere Messung. Diese wurde als „Post Ligatur“ Zustand vermerkt. Auch hier wurde, wie oben beschrieben, das System zunächst erneut gespült und ein Nullabgleich vorgenommen. Die Daten wurden in der Excel Tabelle des entsprechenden Versuchstieres aufgezeichnet. Vor jeder intraoperativen Erfassung von Messwerten war es wichtig zu beachten, ob das Tier zuvor Norepinephrin (Sanofi Aventis Deutschland GmbH) oder Epinephrin (Sanofi Aventis Deutschland GmbH) intravenös erhalten hatte. Die Katecholamintherapie führt über die Stimulation der Alpha-Rezeptoren zu einer Vasokonstriktion und damit zu Veränderungen der Hämodynamik, wodurch fehlerhafte Messwerte entstehen können.

Sollte kurz vor der Durchführung der *Baseline* oder Post Ligatur Messung eine Katecholamintherapie erfolgt sein, musste die Erhebung der Werte um einige Minuten verzögert werden, bis die Stoffe im System abgebaut waren.

2.2.6.2 Postoperative Messungen

Ein wichtiger Bestandteil der täglichen Visite während der postoperativen Betreuung war die Durchführung des hämodynamischen Monitorings und damit das Erheben der Messwerte. Um stressinduzierte Veränderungen der Werte möglichst zu vermeiden, wurde das Monitoring im Schafstall vorgenommen. Auf dem Visitenwagen befanden sich das *Flow Meter* (Perivascular Flow Module, ADInstruments) zur HZV Messung sowie der *Patient Monitor* welcher mit dem Tram Module 451 (GE Marquette Medical Systems) verbunden war. Die postoperativen Messungen wurden vergleichbar mit den intraoperativen Messungen durchgeführt, sodass die Vorbereitung und der Ablauf dem unter 2.2.6.1. genannten entspricht. Während der Durchführung der Messungen war darauf zu achten, dass

die Versuchstiere unter wenig Stress standen, damit die Messwerte möglichst nicht durch eine erhöhte Herzfrequenz verändert wurden. Über einen Zeitraum von 5 bis 10 Minuten wurde das tägliche Monitoring durchgeführt und die Werte in der für das Versuchstier entsprechenden Excel Tabelle vermerkt.

Im Anschluss an die täglichen Messungen, wurden alle Katheterzugänge mit insgesamt 2500 IE Heparin (Ratiopharm GmbH) Tagesdosierung in Verdünnung mit 0,9% NaCl gespült, um eine Bildung von Mikrothromben zu verhindern.

Die ermittelten Werte wurden zwecks Dokumentation und für die anschließende Auswertung und Interpretation in einem Tabellenkalkulationsprogramm (Excel, Microsoft®) gesichert.

2.2.6.3 Laborchemische Untersuchungen

Während der täglichen Visite wurde bei allen Versuchstieren eine Blutgasanalyse über den arteriellen Katheter durchgeführt. Sollte dies aufgrund von Verlegung des Zugangs nicht möglich sein, konnte auch auf eine zentralvenöse oder gemischtvenöse BGA zurückgegriffen werden. Für die Durchführung der Blutgasanalyse wurden 2ml Spritzen (PICO50, Radiometer Medical ApS) sowie der Analysator ABL 700 Serie (Radiometer Copenhagen GmbH) verwendet.

Bei Auffälligkeiten in der Blutgasanalyse oder bei klinischen Zeichen einer Infektion konnte zur weiteren Abklärung ein großes Blutbild bestimmt werden.

Hierzu wurde der Hematology Analyzer (scil Vet ABC™, scil animal care company GmbH) genutzt. Anhand der abgenommenen Blutprobe wurde ein kleines Blutbild, mit Erythrozytenzahl, Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit (Hkt) Wert sowie der Thrombozytenzahl und den Erythrozyten-Indices ermittelt. Durch die zusätzliche Bestimmung des Differentialblutbildes konnte, durch die Differenzierung der Unterformen der Leukozyten, eine potentiell bestehende Infektion näher diagnostiziert und damit spezifischer behandelt werden.

2.2.7 Echokardiographie

Die transthorakalen echokardiographischen Untersuchungen wurden mit dem Nemio XG SSA-580A (Toshiba Medical Systems Corporation) mit einem 3,0 – 5,0 MHz Phased Array Schallkopf durchgeführt. Parallel dazu wurde der Herzrhythmus über die EKG Ableitung aufgezeichnet. Um eine Vergleichbarkeit sicherzustellen, wurden alle echokardiographischen Aufnahmen nach einem standardisierten Verfahren von dem gleichen Untersucher erhoben. Die echokardiographischen Untersuchungen wurden intraoperativ unter Narkose durchgeführt. Für die Untersuchung wurden die Versuchstiere in Rechtsseitenlage gebracht, sodass ein Schallfenster transthorakal im vierten bis fünften Interkostalraum eingestellt werden konnte (siehe Abb. 23). Um eine optimale Darstellung der kardialen Strukturen zu ermöglichen wurden die Tiere vor Durchführung des Echos im thorakalen Bereich rasiert. Zudem kam es zum Einsatz von Ultraschallgel.



Abb. 23: Intraoperative Echokardiographie präoperativ in Rechtsseitenlage

Eine transthorakale Echokardiographie wurde bei den Versuchstieren präoperativ als *Baseline* Messung, nach Durchführung der Ligaturen („Post Ligatur“) und kurz vor Beendigung der Versuchstierreihe („Latest“), erneut unter Narkose, durchgeführt [113]. Bei allen Untersuchungen wurden im 2D Bild der apikale Zwei- und Vierkammerblick

eingestellt (siehe Abb. 24 und 27) und hier, entsprechend der Empfehlung der *American Society of Echocardiography*, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion anhand der modifizierten biplanen Simpson Methode erhoben [116].

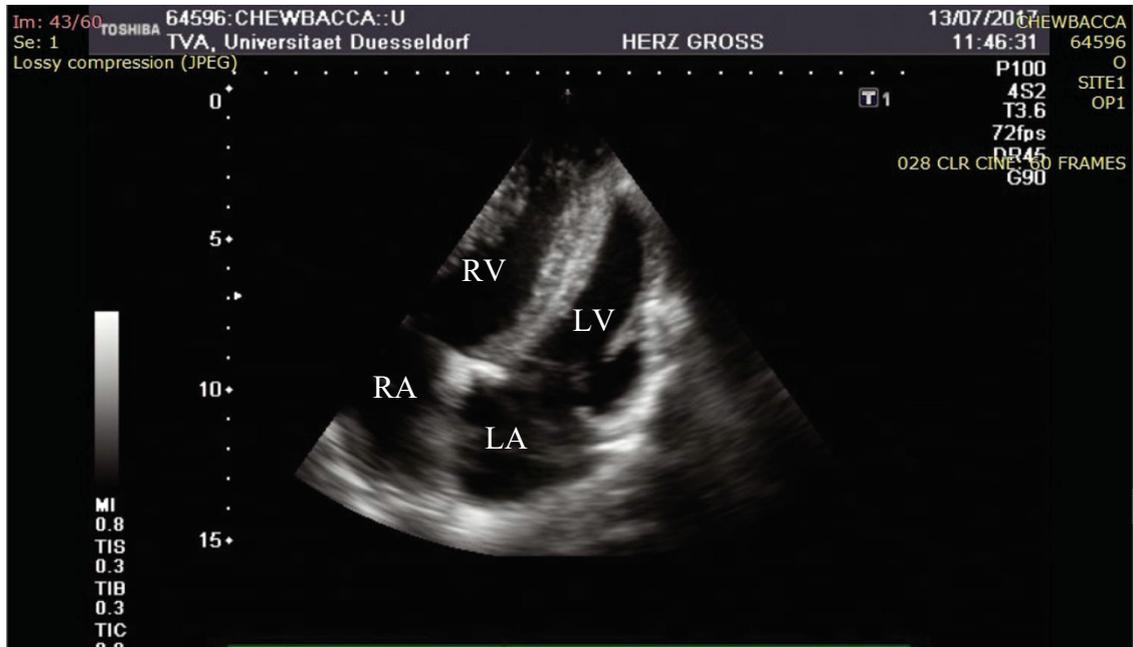


Abb. 24: Vierkammerblick: Linker Ventrikel (LV), Rechter Ventrikel (RV), Linkes Atrium (LA), Rechtes Atrium (RA)

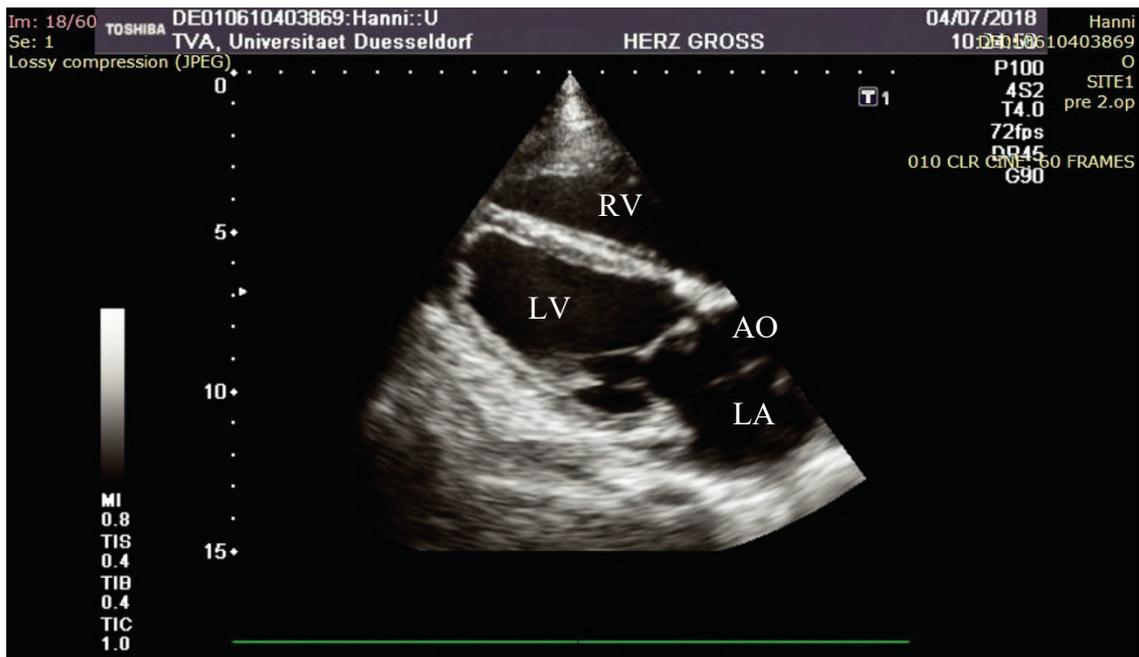


Abb. 25: Parasternal lange Achse: Linker Ventrikel (LV), Rechter Ventrikel (RV), Linkes Atrium (LA), Thorakale Aorta (AO)



Abb. 26: Parasternal kurze Achse auf Höhe der Mitralklappe: Linker Ventrikel (LV), Rechter Ventrikel (RV)

Dafür wurden im apikalen Zwei- und Vierkammerblick das linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumen bestimmt (siehe Abb. 27). Falls eine adäquate orthogonale biplane Darstellung bei den Versuchstieren aufgrund von schlechter

Bildqualität nicht möglich war, haben wir die linksventrikulären Volumina anhand der monoplanen Simpson Methode bestimmt [117].

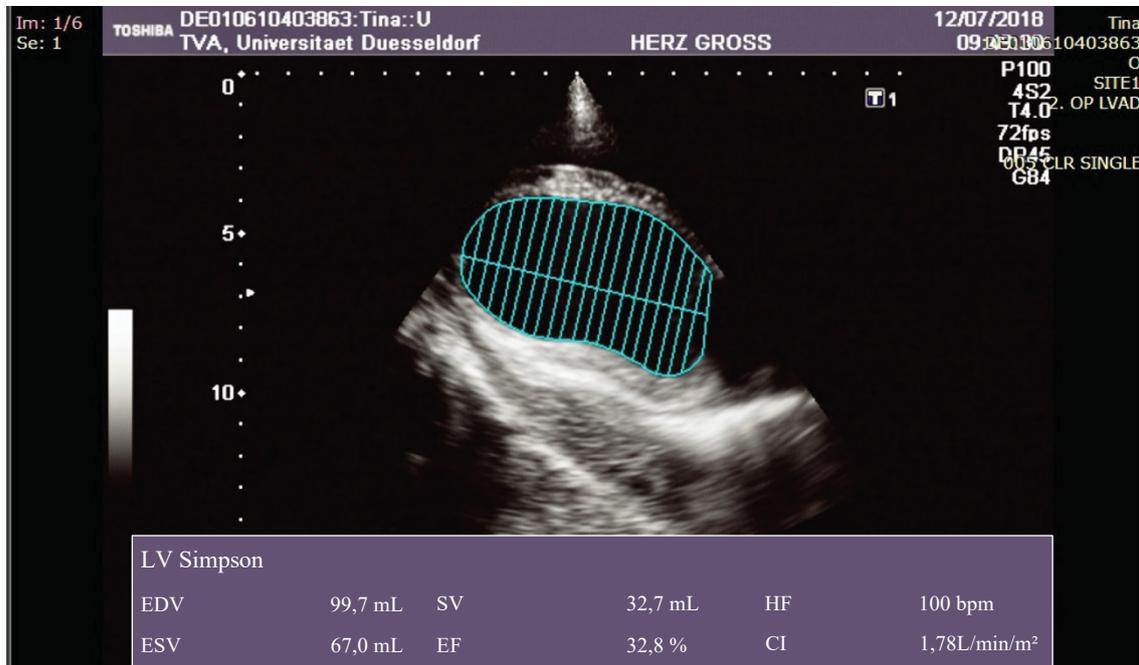


Abb. 27: Zweikammerblick: Berechnung des linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumens zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach Simpson

Die Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion erfolgte mittels der enddiastolischen und endsystolischen Volumina unter Anwendung der Formel:

$$LVEF = (EDV - ESV) / EDV \times 100 \%$$

Zudem wurde unter Verwendung der enddiastolischen und endsystolischen Volumina das Schlagvolumen berechnet.

$$SV = EDV - ESV$$

2.2.8 Abbruchkriterien

Entsprechend der Tierschutz-Versuchstierordnung (§ 31 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 d TierSchVersV) wurden konkrete Abbruchkriterien von uns festgelegt, um ein Leiden der Versuchstiere durch hohe Belastung und / oder starke Schmerzen im peri- und postoperativen Verlauf zu verhindern. Um die Belastung der Schafe zu objektivieren lag für die tägliche Visite ein Scoring Sheet vor (siehe Abb. 38). Hierbei wurden insbesondere das Verhalten der Versuchstiere (herabgesetzte Mobilität, reduzierte Aufmerksamkeit, Nahrungsaufnahme, Unruhe) sowie klinische Zeichen für Schmerzen und Stress (Zähneknirschen, erhöhte Atem- und Herzfrequenz) beobachtet.

Die Ausprägung der Belastung der Tiere im Versuchsverlauf und die damit verbundenen Abbruchkriterien wurden wie folgt festgelegt:

- 0 – 3: normale Belastung
- 4 – 8: sorgfältige Überwachung notwendig, ggf. Therapie einleiten
- 9 – 13: mittelgradiger Stress, Überwachungsfrequenz erhöhen, Tierarzt hinzuziehen, Abklärung der Ursache der Belastung
 - Kardiale Ursache (EF < 35%): Abbruch des Versuches
 - Extrakardiale Ursache (Infektion, Nierenversagen, o.ä.): Therapie einleiten
- ≥ 14: Kardiale Ursache: Abbruch des Versuches
 - Extrakardiale Ursache: Therapie einleiten, bei Ausbleiben einer Stabilisierung oder Besserung der Symptomatik innerhalb von 24h Abbruch des Versuches

2.2.9 Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Software Programm Microsoft Excel 16.15 und dem Statistikprogramm IBM SPSS Version 25. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte und Standardabweichungen (*mean* \pm SD) angegeben. Als Voraussetzung der parametrischen Tests wurde zuvor mittels Shapiro-Wilks-Test die Normalverteilungsannahme für alle Parameter geprüft. Die Signifikanz wurde mit einem *student* t-Test für abhängige und unabhängige Stichproben ermittelt, wobei paarweise Vergleiche aller Messzeitpunkte miteinander durchgeführt wurden. Im Fall, dass eine Normalverteilung nicht angenommen werden konnte, wurden non-parametrische Tests (Mann-Whitney-U-Test und Wilcoxon Test) für die Berechnung der Signifikanz verwendet. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit p-Werten $\leq 0,05$ angenommen [113]. Zusätzlich wurde für alle Messwerte eine einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholungen durchgeführt, um die potentielle Fehlervarianz zu minimieren. Bei den Auswertungen konnte festgestellt werden, dass die Signifikanzen bei der ANOVA den Ergebnissen aus dem Paarvergleich mittels *student* t-Test entsprachen.

3 Ergebnisse

3.1 Versuchstiere

Insgesamt wurden 20 weibliche Schafe für die Versuchsreihe eingesetzt. Hiervon waren 10 Tiere von der Rasse Swifter x Swifter und weitere 10 Merinolandschafe. Die Versuchstiere waren zwischen 15 und 28 Monate alt und hatten zu Beginn der Versuchsreihe ein mittleres Gewicht von 62 ± 6 kg. Die perioperative Mortalität betrug 35 % ($n = 20$). Von den 20 Versuchstieren haben damit 13 die Versuchsreihe erfolgreich abgeschlossen. Diese wurden für 15 ± 5 Tage postoperativ überwacht. Es mussten dementsprechend insgesamt 7 Tierversuche verzeichnet werden. Hiervon sind vier Tiere intraoperativ bei ausgeprägter akuter Herzinsuffizienz mit Kammerflimmern und frustraner Reanimation verstorben. Drei weitere Schafe sind postoperativ in der Aufwachphase verstorben. Ein Tier wurde in der Aufwachphase zu früh extubiert und verstarb aufgrund einer Hypoxie. Der Versuch einer Maskenbeatmung sowie eine erneute Intubation verliefen hier leider frustant. Zudem ist ein weiteres Tier nach Extubation im Tierstall, bei Aspiration und dadurch resultierender Hypoxie verstorben. Das letzte Schaf verstarb postoperativ an einem ausgeprägten Leberversagen bei massiver Parasiteninfektion [113]. Bei der Autopsie konnte eine Cholangitis mit Leberinsuffizienz durch parasitären Befall mit *Fasciola hepatica* Infektion festgestellt werden. Die Post mortem erhobenen Blutwerte zeigten, vereinbar mit den Ergebnissen der Autopsie, einen ausgeprägten Anstieg der Transaminasen (GOT, GPT) sowie der γ -GT und des Bilirubins. Anschließend wurden alle Versuchstiere mit Kontakt zu diesem Schaf einer Untersuchung auf einen entsprechenden Parasitenbefall unterzogen. Zwei weitere Versuchstiere wurden präoperativ positiv auf einen Befall durch *Fasciola hepatica* getestet und daraufhin aus der Versuchsreihe ausgeschlossen. Anschließend wurde in Rücksprache mit den Verantwortlichen der ZETT beschlossen, den Züchter für die Versuchstiere zu wechseln. Dieser Wechsel erklärt auch den Einsatz von zwei unterschiedlichen Schafrassen im Versuchsverlauf. Nach dem Wechsel konnte bei keinem weiteren Versuchstier ein parasitärer Befall festgestellt werden.

Das erste Versuchstier, welches die Operation erfolgreich überlebt hat, entwickelte am vierten Tag postoperativ eine Infektion. Während der Visite präsentierte sich das Schaf mit einer erhöhten Atemfrequenz ($> 50/\text{min}$) sowie einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand und erhöhter Körpertemperatur (> 40 °C). Die cervicale und thorakale

Wunde stellte sich allerdings sauber und reizlos dar. In den Blutbildkontrollen zeigten sich, vereinbar mit der Verdachtsdiagnose einer Infektion, steigende Leukozytenwerte.

In Rücksprache mit dem diensthabenden Veterinärmediziner wurde die antibiotische Therapie von Amoxicillin 15 mg/kg Körpergewicht (Duphamox, Zoetis Deutschland GmbH, *s.c.*) auf Enrofloxacin 2,5 mg/kg Körpergewicht (Baytril, Bayer Vital GmbH, *s.c.*) einmal täglich umgestellt. Diese Antibiotikatherapie wurde dann bei allen folgenden Versuchstieren übernommen. Nach erfolgreicher Umstellung hat sich postoperativ bei keinem weiteren Tier eine Infektion entwickelt.

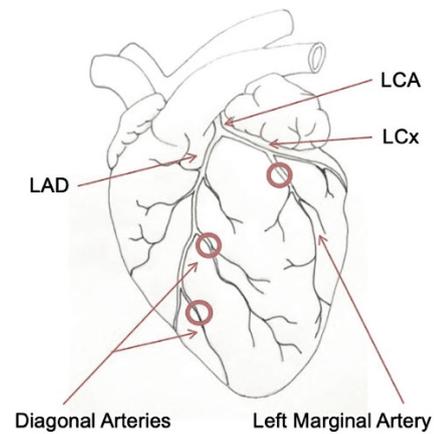
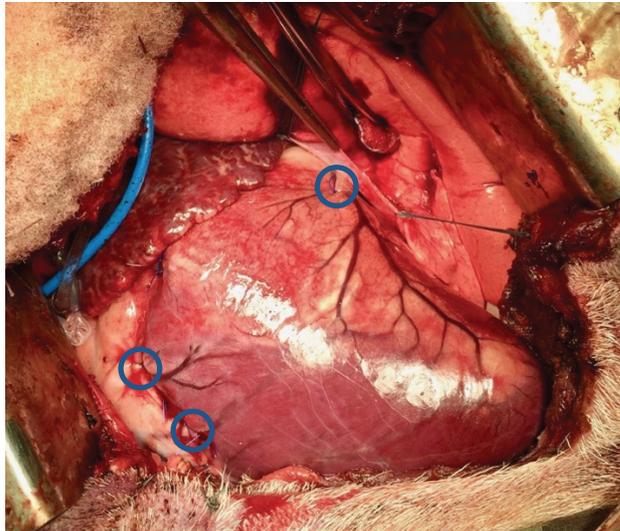
Von den vier intraoperativ verstorbenen Versuchstieren, konnten bei drei Schafen keine Messungen durchgeführt und damit die hämodynamischen und echokardiographischen Parameter nicht vollständig erhoben werden. Diese drei Tiere wurden daher aus der Statistik für die Arbeit ausgeschlossen. Insgesamt sind dementsprechend 17 Versuchstiere in die statistische Auswertung eingegangen.

Bei vier Versuchstieren konnte im postoperativen Verlauf der zentralvenöse Druck und bei einem Schaf der arterielle Druck nicht gemessen werden. Trotz adäquater Heparinisierung der Tiere und zusätzlichem „Blocken“ der Katheterschläuche mit Heparin, kam es hier zu einer Verlegung der Katheter durch Blutgerinnsel. Bei zwei weiteren Versuchstieren war postoperativ zudem die Messung des Herzzeitvolumens nicht möglich, da die Signalübertragung über das Flow Meter (Perivascular Flow Module, ADInstruments) nicht ausreichend war. In der Autopsie dieser zwei Schafe konnte festgestellt werden, dass sich die Flowprobes (CONfidence Flowprobes[®], ADInstruments), welche intraoperativ um die A. Pulmonalis gelegt wurden, nach Aufwachen aus der Narkose und Mobilisierung der Tiere disloziert hatten.

3.2 Ligaturen

Bei den Versuchstieren wurden insgesamt 3 ± 1 Ligaturen durchgeführt. Bei den ligierten Gefäßen handelte es sich um Seitenäste der linken Koronararterie. Die Rami Marginales I und II, welche aus dem Ramus Circumflexus (RCX) entspringen sowie die Rami Diagonales I und II aus dem Ramus Interventricularis anterior (RIVA) wurden intraoperativ bei den Versuchstieren ligiert (siehe Abb. 28) [113]. Auf Ligatur von Hauptgefäßen, wie dem RIVA

oder Ramus Interventricularis posterior (RIVP) konnte bei allen Versuchstieren verzichtet werden.



© Torregroza, C.

Abb. 28: Ligaturen der Rami marginales und diagonales am Schafherz (modifiziert nach Torregroza et al. [113]): *left coronary artery* (LCA), *left descending artery* (LAD), *left circumflex artery* (LCx)

3.3 Klinische Zeichen

Im Verlauf der Studie entwickelten alle Versuchstiere ausgeprägte klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz, im Sinne von einem reduzierten Allgemeinzustand, zunehmender Immobilität und Inappetenz sowie ausgeprägter Dyspnoe, Tachypnoe und rezidivierendem Husten („Asthma cardiale“). Klinisch auffällig wurden die Versuchstiere im Schnitt an Tag 8 ± 3 postoperativ [113]. Bei der körperlichen Untersuchung und Lungenauskultation konnten deutlich erhöhte Atemfrequenzen über 40/min (Normwert: 20-34 [118]) sowie feuchte Rasselgeräusche und herabgesetzte Atemgeräusche als Zeichen einer dekompensierten Linksherzinsuffizienz mit Lungenödem und Pleuraergüssen festgestellt werden. Bei Auftreten dieser Symptome wurden die Versuchstiere bis zur Linderung der Beschwerden täglich mit 20 mg Furosemid (Dimazon, MSD Animal Health Intervet Deutschland GmbH, s.c.) über 2 ± 3 Tage therapiert [113]. Während der diuretischen Therapie wurden engmaschige Elektrolyt- und Gewichtskontrollen durchgeführt.

Der herabgesetzte Allgemeinzustand und die verminderte Mobilität wurden anhand einer standardisierten Visiten-Checkliste und eines Scoring Systems erfasst (siehe Abb. 37 und 38). Hierbei konnte bei den Versuchstieren im Verlauf ein veränderter neurologischer Zustand mit reduziertem Reaktionsverhalten auf Ansprache und Berührung sowie eine Wandlung im Verhalten innerhalb der Gruppe festgestellt werden. Insgesamt waren die Schafe im Stall unter Auslauf deutlich weniger mobil und haben insgesamt weniger mit den anderen Versuchstieren in der Gruppe agiert. Bei den täglich durchgeführten Gewichtskontrollen konnte eine leichte Abnahme von der *Baseline* Messung zum mittleren Gewicht nach Woche 1 festgestellt werden (*Baseline* $61,77 \pm 6,51$ vs. Woche 1 $60,85 \pm 5,93$, $p = 0,033$). Dieser initiale Gewichtsverlust war bei perioperativer Nüchternheit und herabgesetzter Futteraufnahme in den ersten postoperativen Tagen zu erwarten. Im weiteren Verlauf blieb das Gewicht aller Versuchstiere weitestgehend konstant, ohne signifikante Veränderungen.

3.4 Hämodynamische Parameter

3.4.1 Mittlerer Arterieller Blutdruck

Im Vergleich zu dem gemessenen Ausgangswert (*Baseline* $75,24 \pm 13,74$ mmHg) zeigten sich im Versuchsverlauf relativ geringe Schwankungen des mittleren arteriellen Druckes. Nach Durchführung der Ligaturen sowie zum Zeitpunkt der letzten Messung („*Latest*“) blieb der MAP stabil, ohne signifikante Veränderungen (*Baseline* $75,24 \pm 13,74$ mmHg vs. Post Ligatur $69,88 \pm 9,94$ mmHg $p = 0,096$; *Baseline* $74,91 \pm 15,57$ mmHg vs. *Latest* $67,46 \pm 16,1$ mmHg, $p = 0,261$) [113]. Eine signifikante Zunahme des mittleren arteriellen Drucks konnte lediglich im Vergleich der postoperativen Messwerte mit den intraoperativen Werten beobachtet werden. Dieser Anstieg ist am ehesten auf den Wachheitszustand der Versuchstiere bei den postoperativen Messungen zurückzuführen, welcher mit potentiell Stress der Schafe und damit erhöhten Blutdruckwerten verbunden sein kann. Zudem befanden sich die Versuchstiere während der intraoperativen Messungen unter Narkose in liegender Position, während die postoperativen Messungen am stehenden Tier durchgeführt wurden. Diese unterschiedliche Lagerung der Tiere während der Messungen könnte ebenfalls Einfluss auf die Messwerte gehabt haben. Aufgrund der unterschiedlichen Rahmenbedingungen zwischen intraoperativen (unter balancierter Anästhesie) und

postoperativen (ohne Narkose) Messungen, ist dieser Vergleich damit nur sehr eingeschränkt bewertbar.

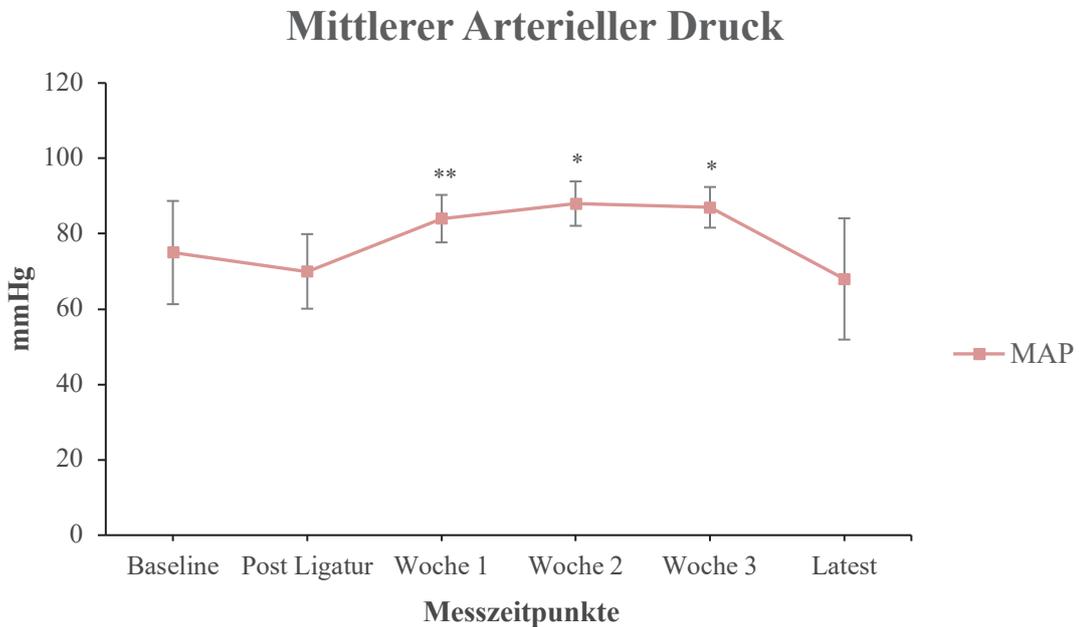


Abb. 29: Das Liniendiagramm zeigt die Veränderungen des mittleren arteriellen Druckes im Untersuchungsverlauf. Als Ausgangswert dient der Wert zum Messzeitpunkt „Baseline“ - vor Durchführung der Ligaturen. (* = $p \leq 0,05$ und ** = $p \leq 0,01$ vgl. mit dem Ausgangswert)

3.4.2 Mittlerer Pulmonalarterieller Blutdruck

Im Verlauf des Untersuchungszeitraums kam es bei allen Versuchstieren zu einem deutlichen Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes im Vergleich zum Ausgangswert „Baseline“ ($14,53 \pm 4,1$ mmHg). Bereits unmittelbar nach Erzeugung der Ligaturen zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Druckes (*Baseline* $14,53 \pm 4,1$ mmHg vs. *Post Ligatur* $17,0 \pm 4,11$ mmHg, $p = 0,007$), welcher im Verlauf des Untersuchungszeitraumes noch deutlicher wurde. Auch im direkten Vergleich des Ausgangswertes zum letzten gemessenen Wert („Latest“) vor Ende der Untersuchungen sieht man eine signifikante Zunahme des pulmonalarteriellen Druckes (*Baseline* $13,3 \pm 3,5$ mmHg vs. *Latest* $18,4 \pm 4,53$ mmHg, $p = 0,034$) [113]. Zwischen dem gemessenen Druck nach Durchführung der Ligaturen und dem

letzten gemessenen Wert kam es ebenfalls zu einem signifikanten Druckanstieg (Post Ligatur $14,6 \pm 3,13$ mmHg vs. *Latest* $18,4 \pm 4,53$ mmHg, $p = 0,028$).

Vergleicht man die postoperativen Werte des pulmonalarteriellen Druckes bei wachen, stehenden Tieren miteinander, zeigt sich auch hier ein Anstieg des Druckes, welcher von Woche 1 zu Woche 3 signifikant ist (Woche 1 $18,4 \pm 2,51$ mmHg vs. Woche 3 $23,0 \pm 1,73$ mmHg, $p = 0,005$). Eine Zunahme des pulmonalarteriellen Druckes wurde als Zeichen einer beginnenden Herzinsuffizienz gewertet.

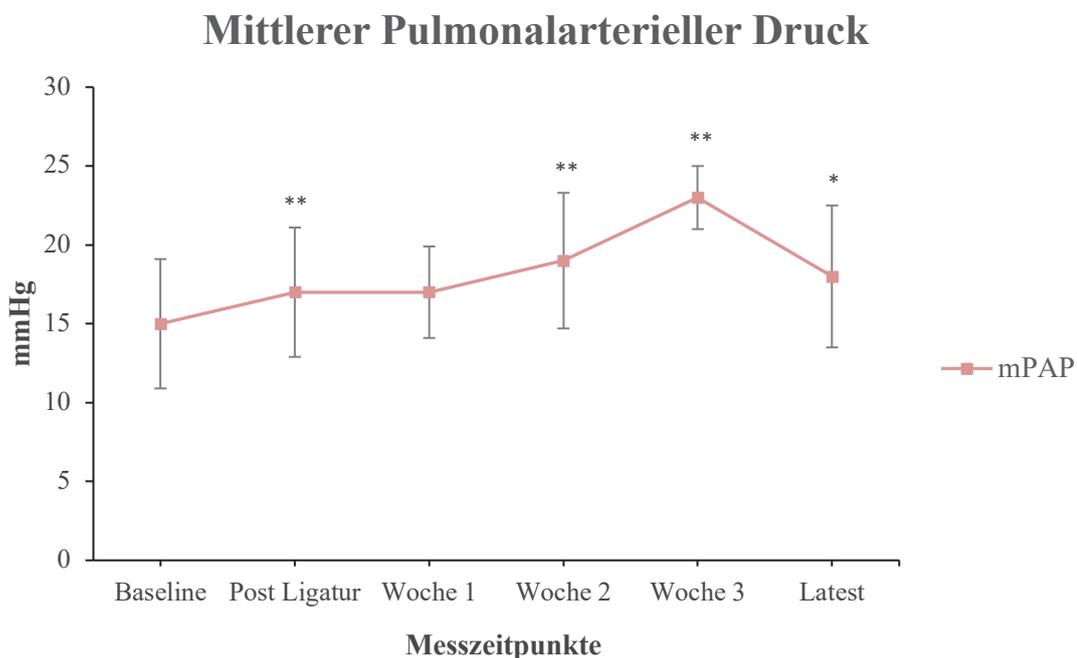


Abb. 30: Das Liniendiagramm zeigt die Veränderungen des mittleren pulmonalarteriellen Druckes im Untersuchungsverlauf. Als Ausgangswert dient der Wert zum Messzeitpunkt „Baseline“ - vor Durchführung der Ligaturen. (* = $p \leq 0,05$ und ** = $p \leq 0,01$ vgl. mit dem Ausgangswert)

3.4.3 Zentralvenöser Druck

Einhergehend mit dem mittleren arteriellen Druck blieb auch der zentralvenöse Druck während des Untersuchungszeitraums weitestgehend stabil [113]. Postoperativ kam es in Woche 2 zu einem geringen Anstieg des Druckes. Diese Zunahme ist sowohl im Vergleich mit dem Ausgangswert (*Baseline* $7,5 \pm 5,86$ mmHg vs. Woche 2 $13,0 \pm 3,74$ mmHg, $p =$

0,037) als auch mit der Messung aus Woche 1 (Woche 1 $8,63 \pm 2,39$ mmHg vs. Woche 2 $13,0 \pm 3,74$ mmHg, $p = 0,013$) signifikant.

Damit kann der Unterschied nicht nur auf unterschiedliche Rahmenbedingungen zwischen intra- und postoperativen Messungen zurückgeführt werden. Ein Anstieg des zentralvenösen Druckes ist im Rahmen einer Herzinsuffizienz nicht ungewöhnlich. Im weiteren Verlauf der Untersuchungen und bei der letzten Messung kam es allerdings zu einem Abfall des zentralvenösen Druckes, wobei der Unterschied nicht signifikant ist. Da die tägliche Ein- und Ausfuhr der Tiere, in Kombination mit einer gesteigerten Diurese bei Furosemid Therapie, bei den Versuchstieren nicht genau gemessen werden konnte, ist jedoch nicht eindeutig ob die Schwankungen aufgrund der Herzinsuffizienz oder einem unterschiedlichen postoperativen Volumenhaushalt entstanden sind.

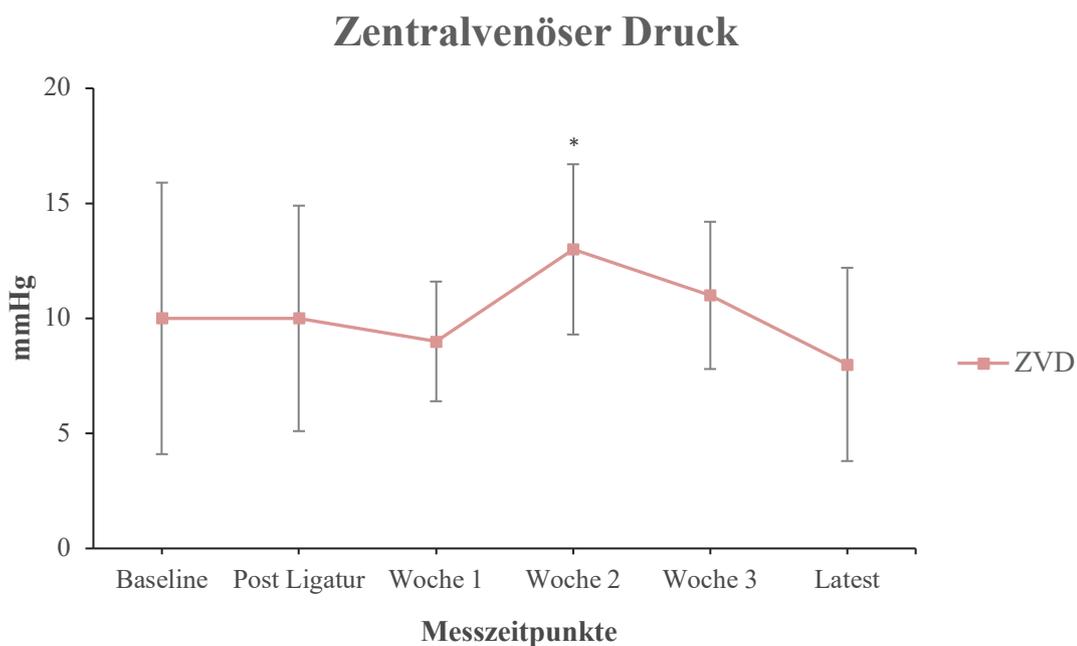


Abb. 31: Das Liniendiagramm zeigt die Veränderungen des zentralvenösen Druckes im Untersuchungsverlauf. Als Ausgangswert dient der Wert zum Messzeitpunkt „Baseline“ - vor Durchführung der Ligaturen. (* = $p \leq 0,05$ vgl. mit dem Ausgangswert)

3.4.4 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz stieg bei allen Versuchstieren im Verlauf der Versuchsreihe deutlich an, was als Kompensationszeichen im Rahmen einer Herzinsuffizienz zu werten ist. Eine signifikante Zunahme der Frequenz zeigte sich zunächst im Vergleich des Ausgangswertes mit den postoperativen Messungen von Woche 1 bis 3 (*Baseline* $73,62 \pm 9,4 \text{ bpm}$ vs. Woche 1 $104,92 \pm 14,1 \text{ bpm}$, $p \leq 0,001$; vs. Woche 2 $100,83 \pm 15,56 \text{ bpm}$, $p \leq 0,001$; vs. Woche 3 $100,83 \pm 5,19 \text{ bpm}$, $p \leq 0,001$). Dieser Vergleich ist jedoch nur eingeschränkt interpretierbar, da sich die Tiere postoperativ während der Messungen stehend und im wachen Zustand befanden, während der Ausgangswert unter balancierter Anästhesie und in Rechtsseitenlage gemessen wurde. Im postoperativen Verlauf blieben die Herzfrequenz Werte weitestgehend konstant, mit nur gering signifikantem Unterschied zwischen Woche 1 und 3 (Woche 1 $108,18 \pm 12,24 \text{ bpm}$ vs. Woche 2 $100,09 \pm 15,56 \text{ bpm}$, $p = 0,052$; vs. Woche 3 $100,83 \pm 2,12 \text{ bpm}$, $p = 0,037$). Vergleicht man aber den letzten gemessenen Wert („*Latest*“ unter balancierter Anästhesie) mit dem Ausgangswert sieht man ebenfalls eine signifikante Zunahme der Herzfrequenz, welche nicht auf den Wachheitszustand der Tiere zurückzuführen ist (*Baseline* $72,46 \pm 9,72 \text{ bpm}$ vs. *Latest* $100,27 \pm 28,17 \text{ bpm}$, $p = 0,010$) [113].

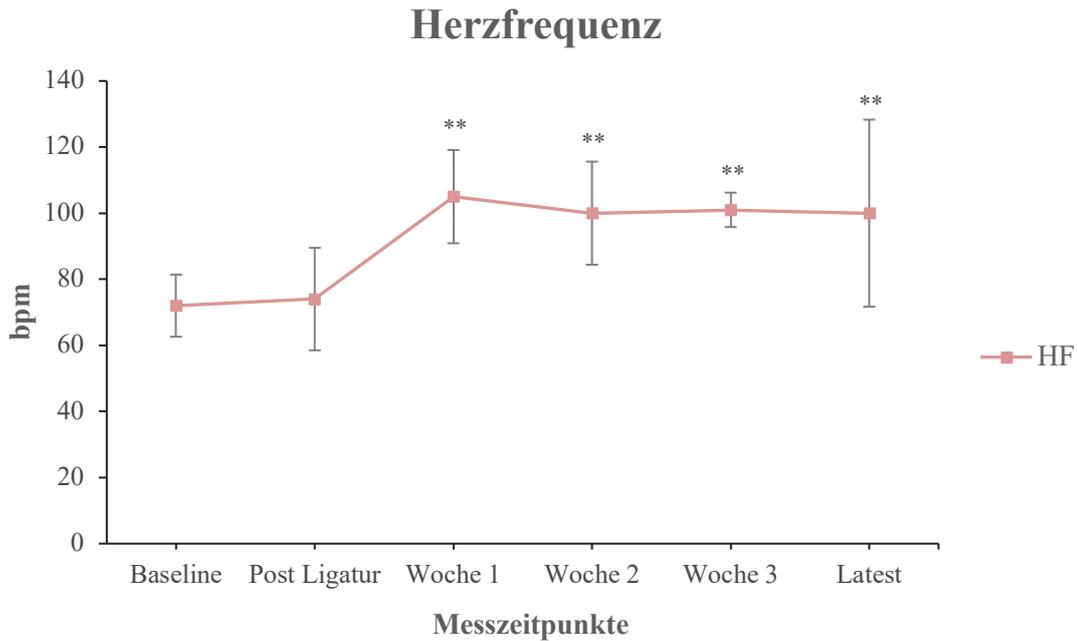


Abb. 32: Das Liniendiagramm zeigt die Veränderungen der Herzfrequenz im Untersuchungsverlauf. Als Ausgangswert dient der Wert zum Messzeitpunkt „Baseline“ - vor Durchführung der Ligaturen. (** = $p \leq 0,01$ vgl. mit dem Ausgangswert)

3.4.5 Herzzeitvolumen und Herzindex

Nach Durchführung der Ligaturen kam es bei den Versuchstieren intraoperativ zu einem erwarteten signifikanten Abfall des Herzzeitvolumens im Vergleich zum Ausgangswert (*Baseline* $3,38 \pm 0,9$ L/min vs. Post Ligatur $2,81 \pm 0,72$ L/min, $p = 0,014$) [113]. Im postoperativen Verlauf wurde dann ein deutlicher Anstieg des HZV beobachtet, der verglichen mit dem Ausgangswert hochsignifikant ist (*Baseline* $3,34 \pm 1,11$ L/min vs. Woche 1 $6,18 \pm 0,85$ L/min, $p \leq 0,001$; vs. Woche 2 $6,84 \pm 1,12$ L/min, $p \leq 0,001$; vs. Woche 3 $6,45 \pm 1,52$ L/min, $p \leq 0,010$). Wie zuvor bei den anderen hämodynamischen Parametern beschrieben, ist dieser Vergleich aufgrund von unterschiedlichen Bedingungen zwischen den intra- und postoperativen Messungen jedoch nur sehr eingeschränkt verwertbar. Bei Vergleich der postoperativen Messungen untereinander kann jedoch keine signifikante Veränderung des Herzzeitvolumens gezeigt werden.

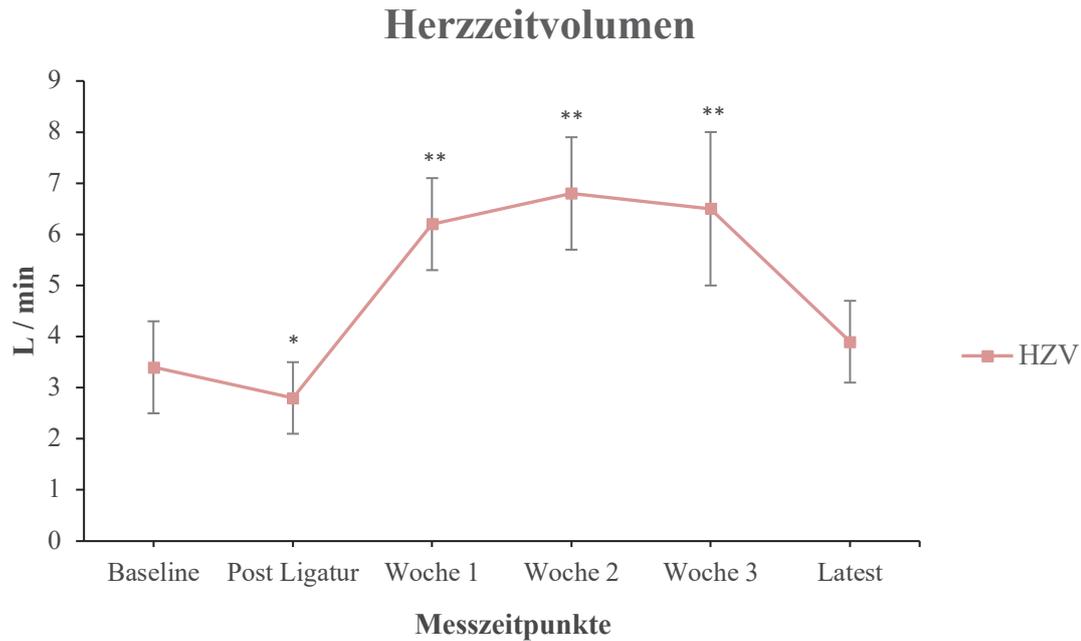


Abb. 33: Das Liniendiagramm zeigt die Veränderungen des Herzzeitvolumens im Untersuchungsverlauf. Als Ausgangswert dient der Wert zum Messzeitpunkt „Baseline“ - vor Durchführung der Ligaturen. (* = $p \leq 0,05$ und ** = $p \leq 0,01$ vgl. mit dem Ausgangswert)

Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Daten am Schafsmodell und dem Menschen zu ermöglichen sowie eine Standardisierung der Ergebnisse zu erzielen, wurden die Daten des Herzzeitvolumens zusätzlich als *Cardiac Index* berechnet. Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgte mittels der Formel nach Lowe [119]:

$$KOF (m^2) = \sqrt[3]{0,1 \times \text{Körpergewicht (kg}^3\text{)}}$$

Berechnung des *Cardiac Index*:

$$CI (L/min/m^2) = \frac{\text{Herzzeitvolumen}}{\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)}}$$

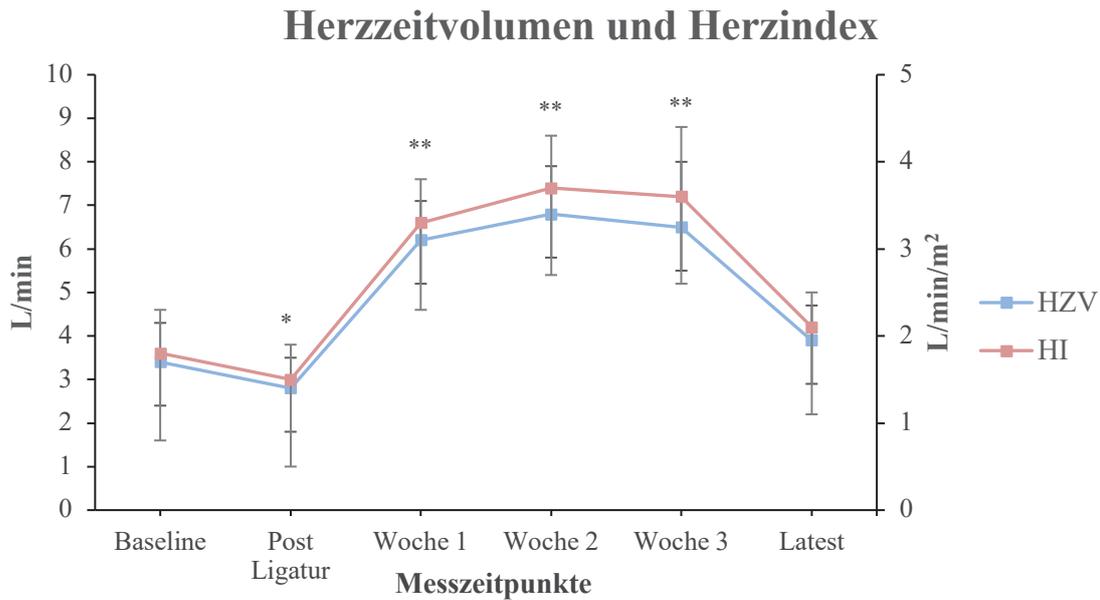


Abb. 34: Das Liniendiagramm zeigt die Veränderungen des Herzzeitvolumens und des Herzindex im Untersuchungsverlauf. Als Ausgangswert dient der Wert zum Messzeitpunkt „Baseline“ - vor Durchführung der Ligaturen. (* = $p \leq 0,05$ und ** = $p \leq 0,01$ vgl. mit dem Ausgangswert)

3.5 Echokardiographische Parameter

3.5.1 Ejektionsfraktion

Bei allen Versuchstieren konnte nach Durchführung der Ligaturen eine drastische Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion beobachtet werden, welche als Zeichen der Ischämie am Herzen zu bewerten ist (*Baseline* $65,12 \pm 13,83$ % vs. *Post Ligatur* $34,83 \pm 13,12$ %, $p = 0,024$). Im weiteren postoperativen Verlauf kam es bei den Schafen zu einer leichten Erholung der linksventrikulären EF im Vergleich zur *Post Ligatur* Messung, wobei der Unterschied nicht signifikant ist (*Post Ligatur* $40,36 \pm 15,7$ % vs. *Latest* $49,18 \pm 4,17$ %, $p = 0,475$). Beim Vergleich der letzten Messung der EF mit dem Ausgangswert zeigt sich immer noch eine deutliche, signifikante Abnahme der LVEF (*Baseline* $57,05 \pm 6,17$ % vs. *Latest* $42,95 \pm 5,73$ %, $p = 0,012$) [113].

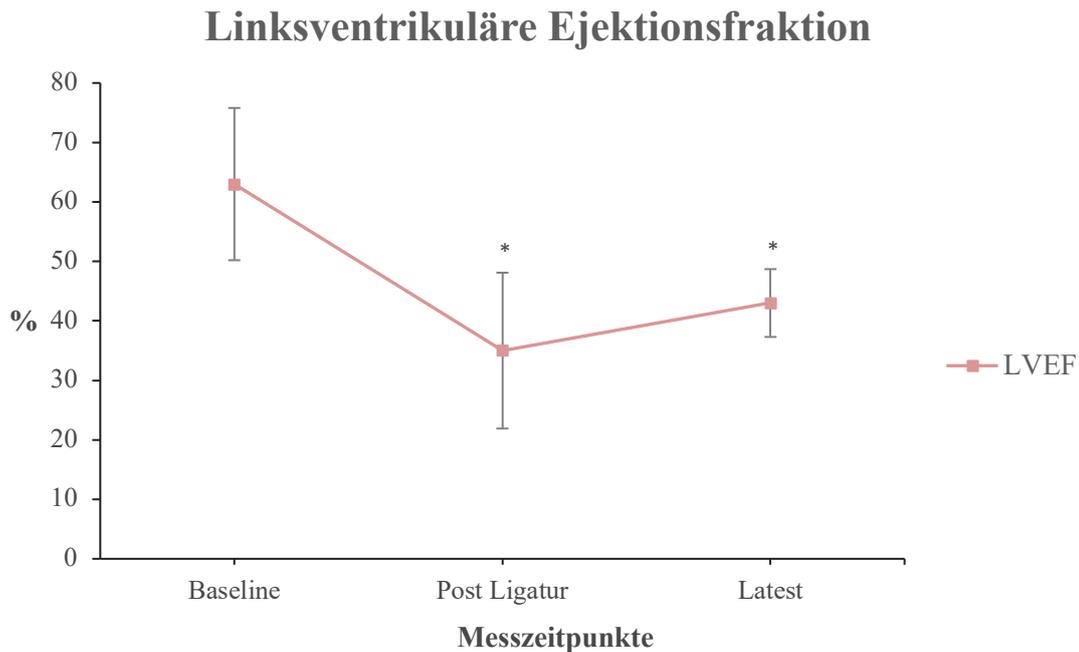


Abb. 35: Das Liniendiagramm zeigt die Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion im Untersuchungsverlauf. Als Ausgangswert dient der Wert zum Messzeitpunkt „Baseline“ - vor Durchführung der Ligaturen. (* = $p \leq 0,05$ vgl. mit dem Ausgangswert)

3.5.2 Linksventrikuläre Volumina

Sowohl das enddiastolische (EDV), als auch das endsystolische (ESV) Volumen stiegen im Verlauf des Versuchszeitraumes bei den Tieren an, wobei die Zunahme erst im Vergleich der letzten Messung mit dem Ausgangswert signifikant wird (EDV *Baseline* $48,93 \pm 7,55$ ml vs. *Latest* $70,38 \pm 22,28$ ml, $p = 0,030$; ESV *Baseline* $21,61 \pm 4,4$ ml vs. *Latest* $41,6 \pm 15,62$ ml, $p = 0,022$) [113]. Der Anstieg der linksventrikulären Volumina ist vereinbar mit der herabgesetzten Ejektionsfraktion und ventrikulären Volumenbelastung im Rahmen der Herzinsuffizienz.

Linksventrikuläre Volumina

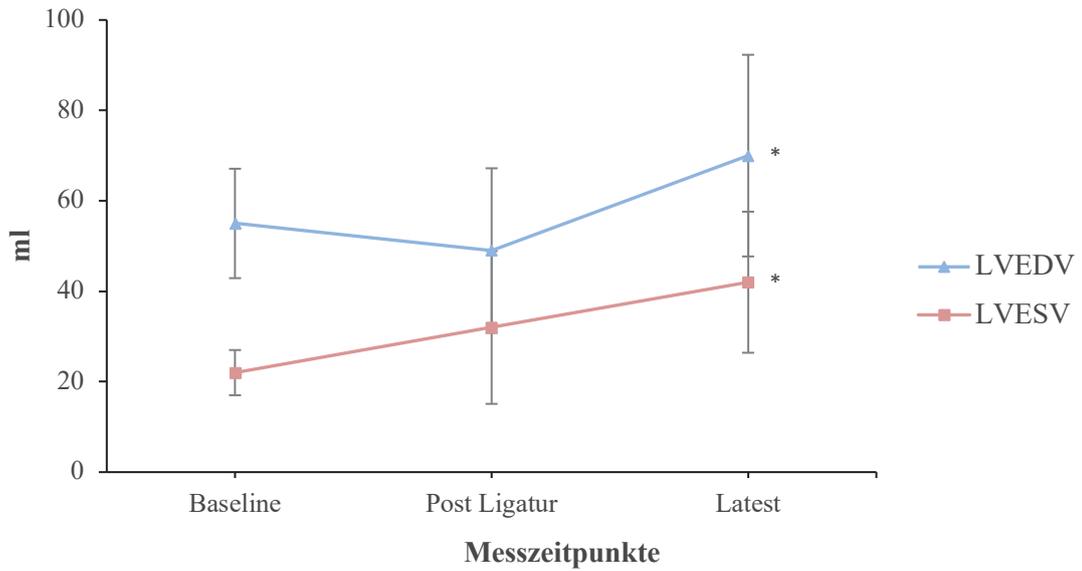


Abb. 36: Das Liniendiagramm zeigt die Veränderungen der linksventrikulären Volumina im Untersuchungsverlauf. Als Ausgangswert dient der Wert zum Messzeitpunkt „Baseline“ - vor Durchführung der Ligaturen. (* = $p \leq 0,05$ vgl. mit dem Ausgangswert)

4 Diskussion

4.1 Versuchsmodell

Eine Vielzahl verschiedener Modelle wurde in den letzten Jahren untersucht, um eine chronische Herzinsuffizienz am Großtiermodell zu etablieren. Allerdings ist es bisher nur wenigen Arbeitsgruppen gelungen, eine chronische und stabile Herzinsuffizienz mit reproduzierbaren Ergebnissen zu erzielen. Die Etablierung einer solchen Methodik stellte uns vor wesentliche Herausforderungen, wie den technischen Anforderungen [73, 90], einen potentiell hohen Kosten- und Zeitaufwand [63, 90], Reversibilität [105, 120] und hohen Mortalitätsraten [70, 90]. Auch die Wahl des passenden Versuchstieres ist bei der Erzeugung einer chronischen Herzinsuffizienz entscheidend. Hierbei ist insbesondere die jeweilige zu untersuchende Fragestellung der Arbeitsgruppe relevant. Für die Untersuchungen an linksventrikulären Unterstützungssystemen scheint das Schaf als Versuchstier am besten geeignet [81]. Im Gegensatz zum Hund, zeigt das Schaf keine Kollateralisierung und eine konstante Anatomie der Koronararterien [78, 79], sodass es nicht zu einer Reversibilität kommt und die Infarktgrößen reproduzierbar sind. Die Hämodynamik [63, 74, 81, 82, 100] und das Gerinnungssystem [83] sind vergleichbar mit dem des Menschen, sodass eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse möglich ist. Zuletzt sind die Schafe ruhige und umgängliche Versuchstiere, was die perioperative Betreuung relativ problemlos macht [63, 82].

Innerhalb unserer Versuchsreihe haben wir als Arbeitsgruppe am Standort Düsseldorf eine neue Methodik zur Induktion einer chronisch stabilen Herzinsuffizienz etabliert, die aber in anderen Studien zuvor bereits in ähnlichem Maße eingesetzt wurde. Wir haben uns für das Modell der chirurgischen Ligation zur Erzeugung der Ischämie entschieden, da es für unsere zukünftigen Fragestellungen am geeignetsten erschien. Bei der Wahl der Methodik zur Erzeugung einer chronischen Herzinsuffizienz ist die Fragestellung ein wichtiger Aspekt. Da dieses Modell die Grundlage für künftige Untersuchungen an linksventrikulären Unterstützungssystemen bilden soll, haben wir diese Überlegung bei der Entscheidungsfindung mit einbezogen. Es existieren bereits viele verschiedene Modelle zur Induktion einer chronischen Herzinsuffizienz am Tiermodell. Dabei hat jede Methodik Vor- und Nachteile, das ideale universelle Modell ist kaum zu finden. Bei der Entscheidung für eine spezielle Methodik als optimales Modell für die eigene Fragestellung, sollten

verschiedene Faktoren in Betracht gezogen werden. Das Verfahren sollte möglichst kostengünstig und wenig zeitintensiv sein. Zudem muss die Durchführbarkeit der Untersuchungen am Standort gegeben sein. Auch eine hohe Vergleichbarkeit zum Menschen ist wünschenswert, was voraussetzt, dass die häufigsten Ätiologien der Herzinsuffizienz einbezogen werden. Zuletzt ist das Ziel ein stabiles Verfahren zu etablieren, welches vergleichbare, reproduzierbare Ergebnisse ermöglicht [113].

Das ***rapid-pacing*** Modell konnte in einer Vielzahl von Studien erfolgreich eine chronische Herzinsuffizienz mit entsprechenden klinischen Zeichen und Hämodynamischen Veränderungen erzeugen und ist heutzutage ein etabliertes Modell in der kardiovaskulären Forschung [70, 88, 121-123].

Obwohl diese Methodik einige Vorteile bietet, wie einen relativ geringen technischen Aufwand sowie eine minimalinvasive Operationstechnik [90], zeigen sich auch zahlreiche Nachteile.

Rapid-pacing induziert zumeist eine biventrikuläre Insuffizienz mit Dilatation des linken Ventrikels und der Ausdünnung der Ventrikelwand. Bei den Versuchstieren kommt es zwar zu einer Neurohumoralen Aktivierung, welche mit der beim Menschen vergleichbar ist [70], eine Hypertrophie und Zeichen der Ischämie können durch diese Methodik allerdings nicht zuverlässig erzielt werden [73, 105, 120]. Damit vernachlässigt dieses Modell aber einen wichtigen klinischen Aspekt der Herzinsuffizienz beim Menschen. Hier zählt die koronare Herzkrankheit (KHK) und damit die Ischämie zu einer der Hauptursachen. An zweiter Stelle folgt die Hypertension als Ursache der Herzinsuffizienz [1]. Beide führen, im Rahmen der Gegenregulationsmechanismen des menschlichen Körpers, über eine Volumen- und Druckbelastung zu einer Dilatation des linken Ventrikels und Hypertrophie der Herzmuskelzellen. Das *rapid-pacing* Modell spiegelt damit nur einen Teil der typischen Herzmorphologie beim insuffizienten Ventrikel wider. Bezüglich der Übertragbarkeit auf den Menschen und die klinische Situation, kommt das *rapid-pacing* am ehesten den tachykarden Herzrhythmusstörungen als Ätiologie der Herzinsuffizienz und Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie am nächsten [73]. Sicherlich sind das auch wichtige Ursachen bei der Entstehung einer Herzinsuffizienz beim Menschen, aber weitaus seltener als die KHK oder Hypertension. Damit ist dieses Modell nur eingeschränkt übertragbar auf Patienten mit einer ischämischen Herzinsuffizienz. Zuletzt zeigen sich Probleme in der

Erzeugung einer stabilen Herzinsuffizienz durch die Methodik der Schrittmacherstimulation. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Linksventrikuläre Dysfunktion teilweise reversibel ist, sobald die Stimulation beendet wird [73, 90, 105, 120]. Damit lässt sich anhand dieser Methodik nur in sehr geringem Maße eine chronische und stabile Situation schaffen, welche zur Untersuchung verschiedener Therapieansätze notwendig ist. Ein möglicher Einfluss der Schrittmacherstimulation auf die untersuchten Therapieoptionen ist zudem nicht sicher auszuschließen [77]. Die Notwendigkeit der wiederholten Schrittmacherstimulation über mehrere Wochen, als Bestandteil dieses Modells, ist zudem mit einem hohen zeitlichen Aufwand verbunden. Auch dieser Aspekt muss bei der Wahl der Methodik beachtet werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Induktion einer Herzinsuffizienz im Tiermodell ist der Einsatz **kardiotoxischer Substanzen**, wie Doxorubicin [95, 96]. Ähnlich wie bei dem *rapid-pacing* Modell kommt es auch hier zu einer biventrikulären Insuffizienz, aber ohne Ausbildung einer Hypertrophie oder myokardialen Ischämie.

Auch die unmittelbare biventrikuläre Dysfunktion ist beim Menschen eher untypisch. Es kommt zwar im Verlauf der Erkrankung häufig zu einer Globalinsuffizienz als Mischbild, allerdings liegt ursprünglich in aller Regel entweder eine Links- oder seltener Rechtsherzinsuffizienz vor. Die Kardiotoxizität als Ätiologie der Herzinsuffizienz ist zudem klinisch eher selten [73, 90]. Am häufigsten kann man dieses Phänomen bei Patienten mit Karzinomerkrankungen, wie Mamma-Carcinom, beobachten, da es hier weiterhin regelmäßig zum Einsatz der kardiotoxischen Anthracycline kommt [90]. Daher ist insbesondere bei diesen Patienten die engmaschige kardiologische Diagnostik wichtig. Betrachtet man aber die Gesamtbevölkerung, so nehmen die toxischen Ursachen nur einen sehr niedrigen Stellenwert in der Ätiologie der Herzinsuffizienz ein. Ein weiterer Nachteil der Kardiotoxizität-Modelle ist das Auftreten von systemischen Nebenwirkungen, welche durch die Substanzen verursacht werden [73, 84, 105]. So kann es beim Einsatz von Anthracyclinen zu Auswirkungen auf den Magen-Darm-Trakt und das Knochenmark, aber auch zu tachykarden Herzrhythmusstörungen kommen [90]. Diese systemischen Effekte können zwar durch die intrakoronare Injektion, anstelle der intravenösen Gabe, reduziert werden [90], treten aber auch hierbei immer noch auf. Ein möglicher Einfluss dieser Nebenwirkungen auf die Studienergebnisse sowie erhöhte Mortalitätsraten sind daher nicht sicher auszuschließen [73]. Die Intervention muss zudem, ähnlich wie beim *rapid pacing*

Modell, mehrmals wiederholt werden, sodass auch hier ein hoher Zeitaufwand besteht. Da man bei diesem Modell nicht gezielte Areale am Herzen erreicht, ist die Ischämie variabel [63, 73, 105]. Eine verlässliche Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist daher nur in geringem Maße möglich.

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl an Modellen zur Erzeugung einer chronischen Herzinsuffizienz durch **Katheter-gesteuerte Verfahren** etabliert [97-100, 102]. Hierbei werden gezielt Koronargefäße mittels Mikrokügelchen embolisiert und dadurch eine Ischämie am Herzen induziert. Die Ergebnisse dieser Methodik sind vielversprechend, sodass sie heutzutage zu den am häufigsten angewendeten Verfahren in der Herzinsuffizienz-Forschung gehört. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass es hierbei zur Ausprägung einer chronischen und stabilen Herzinsuffizienz kommt. Zum einen entwickeln die Versuchstiere typische klinische Symptome einer Herzinsuffizienz und zum anderen kommt es zu einer Neurohumoralen Aktivierung und zu histologischen Veränderungen, welche mit denen beim Menschen vergleichbar sind [98, 107, 124]. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Embolisation von Koronargefäßen eine gute Vergleichbarkeit zum Menschen ermöglicht, da es die häufigste Ätiologie (KHK) widerspiegelt [73, 90, 125].

Zuletzt kann durch die Katheter Technik auf eine Thorakotomie verzichtet werden. Damit ist das Verfahren mit einem relativ kleinen Trauma verbunden, wodurch potentiell weniger intra- und postoperative Komplikationen auftreten [90, 125]. Trotz der vielen Vorteile, bestehen aber auch hier einige Nachteile, welche bedacht werden müssen. In den ersten Versuchsreihen wurden sehr hohe Dosierungen der Mikrokügelchen eingesetzt und viele große Gefäße auf einmal embolisiert. Dabei zeigten sich sehr hohe Mortalitätsraten [90]. Als Lösungsansatz wurde in Folgestudien die Prozedur der Embolisation dann in mehreren Schritten über Wochen hinweg wiederholt [99]. Durch diese Vorgehensweise konnte die Mortalität deutlich verringert werden. Aufgrund der Notwendigkeit wiederholter Interventionen, ist das Modell allerdings sehr zeitintensiv [63, 73, 90]. Zudem benötigt man für die gezielte Embolisation eine Fluoroskopie, welche mit sehr hohen Kosten verbunden ist [90]. Auch eine gewisse technische Expertise ist erforderlich, da das Katheter-Verfahren nicht trivial ist und das Modell am jeweiligen Standort umsetzbar sein muss [73, 90, 99].

Die Methode der **chirurgischen Ligation** bietet ähnliche Vorteile, wie die Mikroembolisation, ist aber im Vergleich deutlich weniger kosten- und zeitintensiv [102, 111]. Ähnlich wie bei dem Katheter-gesteuertem Verfahren, kann auch hier gezielt ausgewählt werden, welches Gefäß verschlossen werden soll. Durch die Thoraxeröffnung wird diese Entscheidung noch erleichtert, da die individuelle Koronarversorgung des einzelnen Versuchstieres genau analysiert werden kann [125]. Im Vergleich zu der Katheter-gesteuerten Embolisation, ist das Verfahren der chirurgischen Ligation technisch deutlich weniger aufwendig. Die Ligatur der Koronargefäße ist vergleichbar mit der koronaren Herzerkrankung, als häufigste Ätiologie der Herzinsuffizienz beim Menschen und damit klinisch hochrelevant. In früheren Studien kam es teils zu hohen Raten an fatalen Arrhythmien während der Ligatur der Herzkranzgefäße, insbesondere beim Schaf [90]. Diese Komplikation konnte bei unserer Arbeitsgruppe allerdings nicht gezeigt werden. Nur ein Versuchstier ist intraoperativ aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz und Kammerflimmern verstorben. Durch eine adäquate perioperative antiarrhythmische Therapie scheint diese Komplikation aber weitestgehend vermeidbar [126, 127]. Uns war es zudem möglich, die chronische Herzinsuffizienz nur durch eine sehr geringe Anzahl (3 ± 1) an Ligaturen von Seitenästen, unter Vermeidung der Hauptgefäße, zu induzieren [113]. Vermutlich kann auch dadurch das Risiko der Arrhythmien deutlich gesenkt werden. Schmitto et al. [109] haben bereits erfolgreich ein Modell der chronischen Herzinsuffizienz am Schaf etablieren können. Hier wurden allerdings mit insgesamt 6 bis 8 Ligaturen deutlich mehr Äste ligiert.

Zudem zeigte sich in unserer Versuchsreihe bereits eine chronische, stabile Herzinsuffizienz nach nur 15 ± 5 Tagen [113]. Dieser kurze Beobachtungszeitraum ermöglicht zeitnahe Folgeversuche, was das Modell wiederum deutlich weniger kosten- und zeitintensiv macht. Ein möglicher Nachteil der chirurgischen Ligatur ist die Notwendigkeit der Thorakotomie. Hierdurch kann es, im Vergleich zu der Katheter-gesteuerten minimalinvasiven Technik, zu erhöhten intra- und postoperativen Komplikationen (Blutungen, Verletzung von Herz und Lunge, etc.) kommen. Allerdings lässt sich eine Thorakotomie mit der optimalen Technik auch ohne wesentliche Komplikationen durchführen. Durch die große thorakale Wunde besteht die Möglichkeit, dass es zu einer Wundinfektion kommt [125]. Durch eine optimale postoperative Antibiotikatherapie und regelmäßige Wundversorgung, konnte diese Komplikation in unserer Arbeitsgruppe allerdings vermieden werden. Zuletzt kann es durch die Thorakotomie zu Problemen bei Folgeversuchen kommen, da jede Eröffnung des Thorax

potentiell zu Adhäsionen führen kann [109]. Auch diese Komplikation hat sich in unserer Versuchsreihe nicht gezeigt, da die Versuchstiere bereits im Anschluss an die chronische Herzinsuffizienz für eine Kunstherz-Studie erneut thorakotomiert wurden [113].

Das Tiermodell der chronischen Herzinsuffizienz hat jedoch auch klare Limitierungen. So liegt bei jedem angewendeten Verfahren immer ein einziges akutes Ereignis vor, welches zur Herzinsuffizienz führt und es werden in der Regel gesunde, junge Versuchstiere eingesetzt [128]. Beim Menschen beruht die Entstehung in aller Regel auf einem chronischen pathophysiologischen Prozess und ist ätiologisch häufig ein Mischbild aus verschiedenen Komorbiditäten. Eine Limitierung von unserem Modell ist, dass wir keine Laborchemischen Parameter der Herzinsuffizienz erhoben haben, die die Neurohumorale Aktivierung widerspiegeln [113]. Allerdings konnte in mehreren Versuchen anderer Arbeitsgruppen gezeigt werden, dass durch die Methode der Ligatur von Koronargefäßen ähnliche neurohumorale Kompensationsmechanismen hervorgerufen werden, wie beim Menschen.

4.2 Einfluss der Narkose

Bei allen Versuchstieren wurde eine standardisierte balancierte Allgemeinanästhesie als Kombination aus Fentanyl und Isofluran eingesetzt. Auch die Prämedikation und Narkoseinduktion aller Schafe war mit Midazolam, Ketamin, Xylazin und Pancuronium identisch. Im Zusammenhang mit unserer Studie und Fragestellung ist insbesondere der Einfluss der gewählten Narkosemedikamente auf die erhobenen hämodynamischen Parameter entscheidend. Ein Einfluss von diversen Medikamenten auf die Hämodynamik ist bereits seit Jahren bekannt und wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht [129]. Bei allen erhobenen hämodynamischen Parametern zeigt sich in der Auswertung ein deutlicher Unterschied zwischen den Daten unter Allgemeinanästhesie und bei Tieren im wachen Zustand postoperativ. Da alle Versuchstiere jedoch die identischen Medikamente zur Narkoseführung erhalten haben, kann ein verfälschender Effekt auf die relativen Veränderungen der Parameter als gering betrachtet werden. Ein Vergleich der Parameter zum Zeitpunkt *Baseline*, Post Ligatur und *Latest*, welche alle unter balancierter Anästhesie erhoben wurden, kann also problemlos durchgeführt werden. Zudem können auch die

Messungen von Woche 1 bis 3 miteinander verglichen werden, da sich hier alle Versuchstiere während der Messung in wachem Zustand, ohne Einfluss kardiodepressiver Medikamente, befanden. Lediglich ein direkter Vergleich der hämodynamischen Parameter in wachem Zustand (Woche 1 – 3) mit den Werten unter Allgemeinanästhesie (*Baseline*, *Post Ligatur*, *Latest*) scheint schwierig.

4.2.1 Midazolam, Ketamin und Xylazin

Der Einsatz von Midazolam als Prämedikation hat bekannterweise relativ wenig Einfluss auf die Hämodynamik [129]. Insbesondere die Herzfrequenz bleibt weitestgehend unbeeinflusst. Lediglich in wenigen Studien konnte eine geringe Abnahme vom MAP gezeigt werden, wobei die Werte immer noch im physiologischen Bereich blieben und so auch keine medikamentöse Intervention notwendig war [130, 131]. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, damit vergleichbar mit dem Zustand unserer Versuchstiere nach Ligatur, kann es allerdings zu einer Reduktion vom Cardiac Index (CI) kommen [131].

Ketamin stimuliert das kardiovaskuläre System wodurch es zu einem potentiellen Anstieg der HF, dem totalen peripheren Widerstand (SVR), mPAP, MAP und CI kommen kann. Dieser positiv inotrope Effekt wird über eine vermehrte Calcium Ausschüttung aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum vermittelt.

Durch seine sympathomimetische Wirkung führt Ketamin zu einer Bronchodilatation sowie zu einem Erhalt der Spontanatmung und der funktionellen Residualkapazität, wodurch ein positiver Einfluss auf die Narkoseeinleitung entsteht [132]. Dadurch kann die Intubation der Versuchstiere unter sicheren Bedingungen und geringerem Risiko einer Hypoxie durchgeführt werden. Eine potentielle Hypersalivation bei Einsatz von Ketamin kann durch vorherige Gabe von Atropin minimiert werden.

Xylazin ist ein alpha-2-Agonist und stellt in Kombination mit Ketamin ein standardisiertes Verfahren bei der Narkoseeinleitung in Großtiermodellen dar. Xylazin bewirkt über seine zentralen Effekte an alpha-2-Rezeptoren eine verminderte Freisetzung von Katecholaminen und Dopamin und führt so zu einer Analgesie und Sedierung [132]. Über diese beschriebenen Effekte kann es allerdings auch zu einer potentiellen Kardiodepression kommen [133]. Insbesondere ein signifikanter Abfall des CO sowie MAP und SVR konnten in verschiedenen Studien beobachtet werden [133, 134]. Der Einfluss von Xylazin auf das

CO scheint allerdings dosisabhängig zu sein und ist insbesondere beim Einsatz von höheren Dosierungen relevant [132]. In der Studie von Doherty et al. [133] wurde eine Reduktion des CO bei einer Dosierung von 0,15 mg/kg KG Xylazin beobachtet. Diese Dosierung kommt relativ nah an die verwendete Dosierung von 0,1 mg/kg KG in unserer Studie, sodass ein Einfluss von Xylazin auf das CO nicht auszuschließen ist. Eine hämodynamische Stabilität während der Narkoseeinleitung kann allerdings mit einer Kombination von Midazolam, Xylazin und Ketamin erreicht werden, da durch die Gabe von Midazolam und Xylazin die sympathomimetischen Effekte von Ketamin und die damit verbundenen potentiellen Nebenwirkungen wie Hypertension und Tachykardie reduziert werden [129, 130, 132].

4.2.2 Fentanyl

Der Einfluss von perioperativ eingesetzten Opioiden wird bereits seit Jahren diskutiert und in verschiedenen Studien untersucht. Nach dem aktuellen Stand der Forschung scheinen die Einflüsse auf Hämodynamik abhängig vom einzelnen Opioid zu sein, wobei insbesondere Morphin kardiodepressive Effekte zeigt. Dagegen konnte in verschiedenen Studien verdeutlicht werden, dass Fentanyl nur einen geringen Einfluss auf hämodynamische Parameter hat [129]. Bezüglich der einzelnen Parameter ist die Studienlage allerdings nicht ganz einheitlich. Es werden geringe Effekte auf die Herzfrequenz und den MAP vermutet, wobei diese dosisabhängig zu sein scheinen [135-138].

Ein Vorteil von Fentanyl ist die Möglichkeit der Reduktion der perioperativ eingesetzten Isofluran Konzentration, wodurch potentielle kardiodepressive Effekte des volatilen Anästhetikums minimiert werden können. Funes et al. [139] haben in ihrer Studie den Einfluss von Fentanyl auf das kardiovaskuläre System bei Schafen unter Isofluran Anästhesie untersucht. Die Konzentration des volatilen Anästhetikums konnte reduziert werden, allerdings ohne positiven Einfluss auf die hämodynamischen Parameter. Es kam sogar zu einer signifikanten Verminderung des *Cardiac Index* in der Fentanyl Gruppe (Dosierung von 10 µg/kg/h). Alle weiteren hämodynamischen Parameter blieben unbeeinflusst. Dzikiti et al. [140] konnten allerdings in ihrer Studie keinen Einfluss auf die Hämodynamik bei perioperativer repetitiver Gabe von Fentanyl bei Ziegen feststellen. In dieser Studie war durchgehend eine hämodynamische Stabilität trotz Fentanyl Gabe

gegeben. Eine Abnahme der Herzfrequenz und des MAP wurden nur bei sehr hoher Dosis von Fentanyl (0,03 mg/kg KG) gezeigt, welche deutlich über der empfohlenen klinischen Dosierung lag. Diese Studie unterstützt die Ansicht, dass Fentanyl als Opioid ein adäquates Analgetikum für die intraoperative Narkoseführung ist, mit nur geringem Einfluss auf das kardiovaskuläre System [140]. Aufgrund der nicht ganz einheitlichen Studienlage, kann ein Einfluss von Fentanyl auf die von uns gemessenen Parameter nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

4.2.3 Isofluran

Bei Einsatz von dem volatilen Anästhetikum Isofluran kommt es aufgrund einer Reduktion des totalen peripheren Widerstandes erfahrungsgemäß zu einem negativen inotropen Effekt mit dosisabhängiger Reduktion vom systemischen Blutdruck. Das *Cardiac Output* bleibt dabei weitestgehend konstant, im Gegensatz zu anderen volatilen Anästhetika wie Enfluran, die auch das Schlagvolumen und CO reduzieren. Diese kardiodepressive Wirkung, mit Reduktion der Herzfrequenz und des MAP, ist in verschiedenen Studien beschrieben [129]. Der negativ inotrope Effekt von Isofluran ist am ehesten auf diesen Einfluss auf L-Typ Calcium Kanäle, das Sarkoplasmatische Retikulum (SR) und kontraktilen Proteine zurückzuführen. Zu vermuten ist, dass die Ausschüttung von Calcium aus dem SR durch Isofluran, über den Einfluss auf Calcium Kanäle, verringert. Im Rahmen von in-vitro Studien konnte belegt werden, dass volatile Anästhetika L-Typ Calcium Kanäle inhibieren, welche die Freisetzung von Calcium aus dem SR triggern [141]. Zudem reduzieren volatile Anästhetika auch die Calcium Sensitivität [129]. Durch die Abnahme der Calcium Ausschüttung sowie die geringere Sensitivität der kontraktilen Proteine auf Calcium, wird die myokardiale Kontraktilität inhibiert [141, 142].

Die kardiodepressiven Effekte von Isofluran sind Studien zufolge auch dosisabhängig und nehmen bei steigendem MAC zu [143, 144].

4.3 Messmethoden und Katheter

Aufgrund von Verlegung der Katheterschläuche durch Blutgerinnsel, kam es im postoperativen Verlauf bei insgesamt fünf von 20 Versuchstieren zu unvollständigen Messwerten. Trotz adäquater Heparinisierung der Versuchstiere und „Blocken“ der Katheterschläuche mit Heparin trat diese Problematik insbesondere bei den zentralvenösen Kathetern auf. In einigen aktuellen Studien konnte kein Vorteil von Heparin gegenüber 0,9%iger NaCl Lösung in Bezug auf das Auftreten von Blutgerinnseln mit Verlegung von Kathetern festgestellt werden [145-147]. Dagegen wird dem Blocken mit Citrat ein positiver Effekt zugeschrieben, da dieses auch antimikrobiell und damit präventiv gegen Infektionen wirkt [145]. Für Folgestudien sollte daher ein Einsatz von Citrat anstatt Heparin diskutiert werden.

Bei zwei Versuchstieren konnte das *Cardiac Output* postoperativ nicht vollständig über die Beobachtungszeit hinweg gemessen werden. In der postmortem durchgeführten Autopsie hat sich bei diesen Tieren gezeigt, dass sich die *Flow Probe* nicht mehr am vorgesehenen Platz, d.h. um die A. Pulmonalis, befand. Dies kam vermutlich im Rahmen der postoperativen Mobilisierung der Schafe zustande. Alle *Flow Probes* wurden intraoperativ standardisiert um die A. Pulmonalis platziert und dort mit Ligaturen fixiert. Trotz adäquater Fixierung scheint bei ausgeprägter Mobilität der Versuchstiere eine Dislokation der *Flow Probe* möglich. Eine andere Option für die Messung des Herzzeitvolumens wäre der Einsatz eines Pulmonalkatheters, sogenannter „Swan-Ganz-Katheter“, unter Verwendung der Thermodilution-Technik. Um die für die HZV Messung notwendige *Wedge* Position zu erreichen muss der Katheter in das Gefäß „eingeschwemmt“ werden, was ein aufwändiger und risikoreicher Prozess ist. Während des Einschwemmvorgangs kann es zu ausgeprägten supra- und ventrikulären Herzrhythmusstörungen kommen. [148, 149] Diese sind, insbesondere ohne adäquate antiarrhythmische Therapie, als hochgefährlich zu betrachten, da Schafe eine deutliche Neigung zu Arrhythmien zeigen. Zudem kann es beim Einschwemmen zu Schlingenbildung oder Fehllagen des Katheters kommen, welche nur chirurgisch behoben werden können [148-150]. Zuletzt sind vor allem Lungeninfarkte und eine Pulmonalarterienruptur gefürchtete Komplikationen [148-150], die in den meisten Fällen letal verlaufen.

Zudem darf der Pulmonalkatheter nicht in der *Wedge* Position verbleiben, welche für die HZV Messungen eigentlich notwendig ist, da sonst das Risiko eines Lungenarterieninfarkts in diesem Bereich besteht [150, 151]. Daher muss für jede HZV Messung der Katheter erneut in die richtige Position eingeschwenkt werden, sodass bei jeder Durchführung der Messung die oben genannten Komplikationen auftreten können. Es lässt sich zusammenfassend feststellen, dass der Einsatz einer *FlowProbe* zwar mit dem Risiko der Fehlmessung einhergeht, die Alternative eines Swan-Ganz-Katheters aber mit mehr schwerwiegenden Komplikationen verbunden ist. Für Folgeversuche muss dies gegeneinander abgewogen werden [113].

4.4 Diskussion der Ergebnisse

In unserem Großtiermodell wurden sowohl die klinischen als auch die hämodynamischen und echokardiographischen Parameter untersucht, welche im Rahmen einer Herzinsuffizienz beim Menschen in der Diagnostik und Therapie entscheidend sind.

4.4.1 Klinische Parameter

Bei allen Versuchstieren konnten während des postoperativen Beobachtungszeitraums die typischen Symptome einer chronischen Herzinsuffizienz ermittelt werden.

Besonders deutlich wurde hier die Leistungsminderung und Fatigue, welche auch beim Menschen zu den Kardinalsymptomen der Herzinsuffizienz gehören und ein Ausdruck des Vorwärtsversagens des linken Ventrikels sind. Durch die Abnahme des Herzzeitvolumens, bzw. des Schlagvolumens werden die Peripherie und die meisten Organe nicht mehr ausreichend mit Blut und Sauerstoff versorgt. Hiervon ist insbesondere auch die Skelettmuskulatur betroffen [41]. Insgesamt kann die Nachfrage des Stoffwechsels und der Energiebedarf der Muskulatur nicht mehr gedeckt werden, sodass es bei den Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer deutlichen Abnahme der Leistungsfähigkeit kommt. In der klinischen Untersuchung zeigten sich außerdem die Zeichen des Rückwärtsversagens des linken Ventrikels mit pulmonalen Stauungszeichen [41]. Auskultatorisch waren bei den Schafen deutliche Rasselgeräusche auszumachen, welche im Rahmen der pulmonalen

Stauung auf ein Lungenödem hinweisen. Einhergehend mit der eingeschränkten Lungenfunktion, präsentierten die Tiere eine deutliche Tachy- und Dyspnoe, was ebenfalls zu einer Leistungsminderung führen kann. Bei einige Versuchstieren trat zudem ein Husten, im Sinne eines Asthma cardiale, auf.

Diese, bei den Schafen ermittelten, klinischen Zeichen finden sich klassischerweise ebenfalls bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Gerade die Einschränkung der Leistungsfähigkeit als Kardinalsymptom wird genutzt um die Patienten entsprechend der NYHA Klassifikation je nach Schweregrad in Krankheitsstadien einzuteilen. Damit demonstrieren die Versuchstiere in unserer Studie die typische Klinik der Herzinsuffizienz.

4.4.2 Hämodynamische Parameter

Im Rahmen der Herzinsuffizienz kommt es bei Patienten zu typischen Veränderungen der Hämodynamik, welche für die Klinik der Erkrankung maßgeblich verantwortlich sind [41, 152-154]. Diese hämodynamischen Parameter haben wir gezielt in unserer tierexperimentellen Studie untersucht.

Bei allen erhobenen Messwerten ist zu differenzieren, ob diese unter balancierter Allgemeinanästhesie oder im wachen Zustand postoperativ gemessen wurden. Wie in Abschnitt 4.2. beschrieben, kann ein kardiodepressiver Effekt der Narkose nicht sicher ausgeschlossen werden. Zudem ist bei den wachen Schafen der Einfluss einer Stressreaktion nicht vollkommen auszuschließen. Alle Versuchstiere haben eine Zeit der Akklimatisierung im Stall durchlaufen, um sich an die Umgebung und das Personal zu gewöhnen. Außerdem wurden die Messungen immer vom gleichen Untersucher unter möglichst ruhigen Bedingungen durchgeführt. Trotzdem kann der Prozess der Messungen eine Belastung für die Tiere darstellen und zu Unruhe führen. Durch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems unter Stressbedingungen, können so die gemessenen Parameter beeinflusst werden [155-157]. Dies spiegelt sich insbesondere auch durch eine signifikant erhöhte Herzfrequenz postoperativ im Vergleich zu der intraoperativ unter Narkose gemessenen Frequenz wider.

Beim **mittleren arteriellen Druck** konnte innerhalb unserer Versuchsreihe keine signifikante Veränderung gezeigt werden. Der MAP blieb während des gesamten Beobachtungszeitraumes relativ konstant. Im Rahmen einer Herzinsuffizienz kann es bei den Patienten durchaus zu einer Abnahme des MAP kommen, als Zeichen eines Vorwärtsversagen des linken Ventrikels. Ein möglicher Erklärungsansatz dafür, dass es bei uns zu keiner Abnahme kam, ist die Neurohumorale Aktivierung als Gegenregulationsmechanismus des Körpers bei Herzinsuffizienz [158, 159]. Hierbei wird unter anderem auch das sympathische Nervensystem aktiviert. Dies wiederum führt über eine Vasokonstriktion zu einem erhöhten peripheren Widerstand [160, 161].

Zudem wird auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert, wodurch es einerseits zu einer Vasokonstriktion und andererseits zu einer Flüssigkeitsretention mit Steigerung des intravasalen Volumens kommt [153, 162, 163]. Beide Mechanismen bewirken eine Steigerung des mittleren arteriellen Druckes. Auf lange Zeit kann der Körper diesen Kompensationsmechanismus nicht mehr aufrechterhalten und die Insuffizienz des linken Ventrikels wird noch verstärkt [164]. Allerdings dauert dieser Prozess vermutlich länger als der von uns untersuchte Beobachtungszeitraum von ca. 2 Wochen. Auch in anderen Arbeitsgruppen konnte keine Abnahme des mittleren arteriellen Drucks bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz im Tiermodell gezeigt werden [102, 165, 166], sodass dieser Parameter vermutlich nicht als zuverlässig in der Diagnostik zu werten ist.

Die Ligatur der Koronargefäße und die damit erzeugte Ischämie am Herzen, führte bei allen Versuchstieren zu einem deutlichen und signifikanten Anstieg des **mittleren pulmonalarteriellen Blutdrucks**. Dies ist eine typische hämodynamische Veränderung und spiegelt den erhöhten Druck im Lungenkreislauf im Rahmen des Rückwärtsversagens wider [41]. Durch den insuffizienten linken Ventrikel kommt es zu einem reduzierten Schlagvolumen, wodurch am Ende der Systole vermehrt Blut im Ventrikel verbleibt. Dies führt über längere Zeit zu einem Rückstau des Blutes in den Lungenkreislauf und damit einer pathologischen Druckerhöhung im kleinen Kreislauf.

Der **zentralvenöse Druck** blieb, ähnlich wie der mittlere arterielle Druck, während des Beobachtungszeitraumes weitestgehend konstant. In Woche 2 kam es zwar zu einem signifikanten Anstieg des ZVD im Vergleich zu Woche 1 und der *baseline* Messung,

allerdings konnte dieses Ergebnis in den Folgewochen nicht bestätigt werden. Im Rahmen einer Globalinsuffizienz würde man eher mit einem stetigen Anstieg des zentralvenösen Druckes rechnen. Dies ist bedingt durch das Rückwärtsversagen des rechten und / oder linken Ventrikels. Hierdurch staut sich das Blutvolumen über den Lungenkreis bis in den rechten Ventrikel und über die Vena Cava Superior in den großen Kreislauf zurück. Der ZVD spiegelt also den rechtsventrikulären Füllungszustand und damit in gewissem Maße auch die Vorlast des Herzens wider. Die klinische Bedeutung des ZVD wird allerdings in den letzten Jahren vermehrt hinterfragt, da eine Vielzahl an Faktoren den Wert maßgeblich beeinflussen können [167-169]. Der ZVD kann potentiell durch das intravasale Volumen, den Venentonus, den totalen peripheren Widerstand, den intrathorakalen Druck und auch die Lagerung verändert werden.

Ein möglicher Einfluss dieser diversen Faktoren kann in unserer Versuchsreihe nicht ausgeschlossen werden. Hochrelevant scheint hier der Volumenstatus der Versuchstiere zu sein. Aufgrund der klinischen Symptomatik mit Leistungsminderung, kam es zu einer Abnahme der Appetenz und reduzierter Flüssigkeitsaufnahme der Schafe postoperativ. Dem Gegenüber zeigten die Versuchstiere deutliche klinische Zeichen pulmonaler Ödeme mit Dyspnoe, sodass wir die Schafe mit Diuretika behandeln mussten, um der Flüssigkeitsretention entgegenzuwirken. Beides in Kombination, vermindertes Trinkverhalten und vermehrte Flüssigkeitsausscheidung, führen zu einem verminderten Volumenstatus, was begründen könnte weshalb es zu keiner konstanten Zunahme des ZVD gekommen ist. Der zentralvenöse Druck scheint also kein verlässlicher Parameter bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz zu sein.

Im Verlauf der Versuchsreihe kam es bei allen Schafen zu einer signifikanten Zunahme der **Herzfrequenz**, sowohl im Vergleich der Messungen unter Narkose als auch im wachen Zustand. Dieser Anstieg ist als Kompensationsmechanismus einer Herzinsuffizienz zu werten. Um der Minderperfusion der lebenswichtigen Organe, bedingt durch die reduzierte Kontraktilität und Auswurfleistung des Herzens, entgegenzuwirken, wird das sympathische Nervensystem aktiviert und es werden vermehrt Katecholamine (wie Adrenalin und Noradrenalin) ausgeschüttet [41, 170]. Beide Mechanismen führen über adrenerge Rezeptoren am Herzen zu einer Steigerung der Inotropie (Kontraktionsfähigkeit des Herzens) und Herzfrequenz. Die gesteigerte Herzfrequenz, die während der postoperativen Messungen und im wachen Zustand der Versuchstiere erhoben wurde, spiegelt an dieser

Stelle eine mögliche Stresssituation wider [170, 171]. Dieser Einfluss ist allerdings unter Vollnarkose ausgeschlossen, trotzdem zeigt sich auch hier ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz zwischen „*baseline*“ und „*latest*“ Messung. Daraus lässt sich schließen, dass die Steigerung der Herzfrequenz als Kompensationszeichen im Rahmen der fortschreitenden Herzinsuffizienz der Versuchstiere zu werten ist und nicht nur ein Zeichen einer Stressreaktion darstellt.

Im Gegensatz zu einigen anderen Studien [82, 109, 165], konnten wir über den gesamten Beobachtungszeitraum keinen Abfall des **Herzzeitvolumens** verzeichnen. Unmittelbar nach Ligatur und Ischämie kam es zwar zu einem signifikanten Abfall des *Cardiac Output*, im postoperativen Verlauf war diese Beobachtung aber nicht mehr nachweisbar. Das Herzzeitvolumen erholte sich scheinbar sogar bis zur letzten Messung [113]. Da der Anstieg von der „*baseline*“ zur „*latest*“ Messung allerdings statistisch nicht signifikant war, kann dieses Ergebnis auch durch Zufall zustande gekommen sein.

Eine Begründung für dieses durchaus erstaunliche Ergebnis bleibt noch aus, allerdings gibt es einige mögliche Erklärungsansätze. Zum einen kann die balancierte Anästhesie einen potentiellen Einfluss auf die Hämodynamik haben. Bekanntermaßen haben die von uns zur Anästhesie eingesetzten Medikamente einen kardiodepressiven Einfluss. Das zeigt sich auch in den signifikant unterschiedlichen Werten, die intraoperativ unter Narkose und postoperativ im wachen Zustand erhoben wurden. Dies erklärt allerdings nicht, warum das Herzzeitvolumen bei der „*latest*“ im Vergleich zur „*baseline*“ Messung nicht signifikant abgefallen ist, da beide unter balancierter Anästhesie durchgeführt wurden. Zum anderen können auch Kompensationsmechanismen des Versuchstieres zu einer unerwarteten Messungen des Herzzeitvolumens führen. Ein möglicher Erklärungsansatz ist hierbei der Einfluss der Herzfrequenz auf das Herzzeitvolumen. Das *Cardiac Output* berechnet sich aus dem Schlagvolumen multipliziert mit der Herzfrequenz. In den Messungen der Herzfrequenz zeigt sich im Verlauf der Studie ein signifikanter Anstieg, sowohl beim wachen Versuchstier als auch unter Narkose. Diese Frequenzsteigerung spiegelt die Aktivierung des sympathischen Nervensystems als Kompensationsmechanismus bei Herzinsuffizienz wider [170]. Rein rechnerisch kann es durch die deutliche Zunahme der Herzfrequenz, auch bei Abnahme des Schlagvolumens, zu einem unveränderten oder sogar steigendem Herzzeitvolumen kommen. Dieser Einfluss der Herzfrequenz würde erklären, weshalb keine Abnahme des Herzzeitvolumens im Versuchszeitraum beobachtet werden konnte. Zuletzt

kann auch das angewendete Messverfahren ein mögliches Problem darstellen. In unserer Studie haben wir das *Cardiac Output* mittels einer *Flow Probe* um die A. Pulmonalis gemessen. Im postoperativen Verlauf kann es potentiell zu einer Größenzunahme dieser Arterie gekommen sein, sodass die Messung über die *Flow Probe* möglicherweise nicht mehr valide oder vergleichbar war. Diese Größenzunahme kann zum einen durch ein Größenwachstum der Tiere entstanden sein, was allerdings in dem kurzen Beobachtungszeitraum eher unwahrscheinlich ist. Zum anderen kann die A. Pulmonalis aber auch im Rahmen der deutlichen Druckerhöhung im Lungenkreislauf an Umfang zugenommen haben. Der mögliche Einfluss des Messverfahrens als Erklärungsansatz wird auch dadurch unterstützt, dass die meisten anderen Arbeitsgruppen, welche einen signifikanten Abfall vom CO zeigen konnten, das Herzzeitvolumen nicht mittels *Flow Probe*, sondern mit einem Pulmonalkatheter gemessen haben [82, 109]. Unsere echokardiographisch erhobenen Parameter bestätigten zudem eine Abnahme des Schlagvolumens und die herabgesetzte linksventrikuläre Funktion. Um eine potentielle Beeinflussung des Herzzeitvolumens durch die Messmethodik auszuschließen, müsste in Folgeversuchen der Einsatz eines Pulmonalarteriellen Katheter zur Analyse des *Cardiac Output* diskutiert werden [113].

4.4.3 Echokardiographische Parameter

In Bezug auf die echokardiographischen Parameter zeigte sich bei allen Versuchstieren eine deutliche Reduktion der linksventrikulären Funktion, was mit einer fortschreitenden Herzinsuffizienz vereinbar ist.

Direkt nach der Ligatur kam es zu einer sehr deutlichen und hochsignifikanten Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Im Vergleich der „post Ligatur“ und „latest“ Messung konnte dann eine leichte Erholung beobachtet werden, wobei die EF im Vergleich zur „baseline“ Messung immer noch signifikant reduziert war. Die leichte Verbesserung der Ejektionsfraktion im Verlauf des postoperativen Beobachtungszeitraum ist nicht unerwartet. Direkt nach Ligatur kommt es zur akuten Ischämie am Herzen mit deutlicher Abnahme der Kontraktionsfähigkeit und damit EF. Im Verlauf ist es aber auch beim Menschen nicht unüblich, dass sich das Myokard in gewissem Maße erholt – auch aufgrund der vielen

Gegenregulationsmechanismen des Körpers [172, 173]. Diese Beobachtung bei unserem Großtiermodell lässt sich also problemlos auf die Situation beim Menschen übertragen.

Auch die Ergebnisse der linksventrikulären Volumina (LVESV und LVEDV) sind vereinbar mit einer fortschreitenden Herzinsuffizienz bei den Versuchstieren. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums kam es hier zu einer deutlichen und signifikanten Zunahme der Volumina. Dies ist Ausdruck der Volumenbelastung im Rahmen der Herzinsuffizienz, bedingt durch die herabgesetzten Auswurfleistung des linken Ventrikels.

Die von uns erhobenen echokardiographischen Parameter spiegeln damit die chronische Herzinsuffizienz der Versuchstiere wider und verdeutlichen, dass durch unsere Methodik eine stabile Herzinsuffizienz am Tiermodell erzielt werden konnte.

Die Echokardiographie wird heutzutage als wichtigstes Diagnostikinstrument bei Herzinsuffizienz angesehen [174, 175]. Es gibt einem die Möglichkeit weitestgehend objektiv und sehr zuverlässig die ventrikuläre Funktion des Patienten einzuschätzen, Hinweise auf die Ätiologie zu finden und morphologische Veränderungen zu evaluieren. Dies ist vereinbar mit der Beobachtung, dass die echokardiographischen Parameter in unserer Studie am verlässlichsten die Herzinsuffizienz bei den Versuchstieren demonstrieren konnten.

4.5 Ausblick

Die Etablierung einer chronischen Herzinsuffizienz durch Ligatur weniger Seitenäste der Koronararterien, sollte die Grundlage für Folgestudien zum Thema linksventrikuläre Unterstützungssysteme in unserer Arbeitsgruppe bilden. 12 Versuchstiere konnten im Anschluss an den Beobachtungszeitraum erfolgreich mit einem LVAD, im Rahmen einer Akutphase Studie zur Trikuspidalklappeninsuffizienz, versorgt werden. Damit konnten wir demonstrieren, dass es uns gelungen ist, eine Methodik zur Erzielung der chronischen und stabilen Herzinsuffizienz effektiv zu etablieren. Unser Verfahren ist technisch relativ wenig anspruchsvoll und einfach durchführbar, zudem mit wenig Zeit- und Kostenaufwand verbunden und problemlos reproduzierbar. Klinische Symptome, wie Abnahme der Leistungsfähigkeit, Fatigue und Dyspnoe sowie ein drastischer Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks und die echokardiographischen Parameter waren in unserem Versuchsprotokoll am zuverlässigsten, um eine Herzinsuffizienz zu detektieren. Anhand dieser Ergebnisse und der erfolgreichen Anwendung in einer Folgestudie, lässt schlussfolgern, dass sich unsere Methodik zur Erzeugung einer chronisch stabilen Herzinsuffizienz am Schaf eignet. Als verlässliches und reproduzierbares Modell sollte es in der kardiovaskulären Forschung, insbesondere im Bereich der LVADs, Einzug finden.

4.6 Schlussfolgerung

Aktuell besteht trotz Optimierung und Fortschritt der Therapieoptionen weiterhin eine Versorgungslücke in der Behandlung von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz. Aufgrund des demographischen Wandels ist in den nächsten Jahren von einem stetigen Anstieg der Prävalenz der Herzinsuffizienz auszugehen, womit die Erkrankung immer mehr zu einem bedeutenden Gesundheitsproblem wird und das Gesundheitswesen in Zukunft vor noch größere Herausforderungen stellt. Für Patienten im Endstadium der Herzinsuffizienz bleibt häufig nur noch die Herztransplantation als letzte Therapieoption. Aufgrund der Abnahme der Bereitschaft zur Organspende kann die Transplantation jedoch nur einem geringen Teil der Patienten als kausale Therapie der Herzinsuffizienz ermöglicht werden. Der Einsatz von linksventrikulären Unterstützungssystemen ist aktuell der vielversprechendste Ansatz, als Alternative zur Herztransplantation, bei der Behandlung von Patienten im Endstadium einer Herzinsuffizienz.

Die Etablierung von reproduzierbaren und stabilen Großtiermodellen der Herzinsuffizienz ist eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung neuer Therapiemaßnahmen und Weiterentwicklung bestehender Behandlungsmöglichkeiten.

Es konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz nur weniger transmuraler Ligaturen eine stabile, chronische Herzinsuffizienz an der Spezies Schaf induziert werden kann. Betrachtet man die hämodynamischen Parameter, so scheinen insbesondere die Herzfrequenz und der pulmonalarterielle Druck die Ausbildung der Herzinsuffizienz sehr sensitiv zu darzustellen. Bei der Untersuchung des Herzzeitvolumens ist vermutlich die Messmethodik entscheidend um verlässliche Werte zu erheben. Zudem ist der Einsatz der Echokardiographie bedeutsam zur sicheren Diagnostik einer Herzinsuffizienz, insbesondere zur genauen Bestimmung des Schweregrades der Erkrankung. Unsere Daten zeigen, dass mithilfe weniger Übung eine Echokardiographie problemlos auch an der Spezies Schaf durchführbar ist und aufgrund der reproduzierbaren, zuverlässigen und objektivierbaren Ergebnisse ein zentrales Element darstellt in der Etablierung von Großtiermodellen in der kardiovaskulären Forschung [113].

Der Einsatz unseres Großtiermodelles in der kardiovaskulären Forschung könnte ein wichtiger Schritt zur Weiterentwicklung von mechanischen Herzunterstützungssystemen sein und damit die Versorgung von Patienten im Endstadium einer Herzinsuffizienz deutlich verbessern.

5 Literaturverzeichnis

1. McMurray, J.J. and S. Stewart, *Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure*. Heart, 2000. **83**(5): p. 596-602.
2. Gardner, R.S. and T.A. McDonagh, *Chronic heart failure: epidemiology, investigation and management*. Medicine, 2014. **42**(10): p. 562-567.
3. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. European Heart Journal, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.
4. Cleland, J.G., A. Khand, and A. Clark, *The heart failure epidemic: exactly how big is it?* European Heart Journal, 2001. **22**(8): p. 623-626.
5. Savarese, G. and L.H. Lund, *Global Public Health Burden of Heart Failure*. Cardiac Failure Review, 2017. **3**(1): p. 7-11.
6. Ponikowski, P., et al., *Heart failure: preventing disease and death worldwide*. ESC Heart Failure, 2014. **1**(1): p. 4-25.
7. Archana, R. and D. Gray, *The quality of life in chronic disease--heart failure is as bad as it gets*. European Heart Journal, 2002. **23**(23): p. 1806-1808.
8. Ohlmeier, C., et al., *Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons*. Clinical Research in Cardiology, 2015. **104**(8): p. 688-696.
9. Eurotransplant, *Statistical Report 2017*. 2017.
10. Kirklin, J.K., et al., *The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting*. Journal of Heart and Lung Transplantation, 2012. **31**(2): p. 117-126.
11. Slaughter, M.S. and R. Singh, *The role of ventricular assist devices in advanced heart failure*. Revista Espanola de Cardiologia (English Edition), 2012. **65**(11): p. 982-985.
12. Bundesärztekammer, *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz*. 2017.
13. Roger, V.L., *Epidemiology of Heart Failure*. Circulation Research, 2013. **113**(6): p. 646-659.
14. Hunt, S.A., et al., *2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation*. Circulation, 2009. **119**(14): p. e391-479.
15. Kardiologie, D.G.f., *ESC Pocket Guidelines Herzinsuffizienz*. 2016.
16. McMurray, J.J., et al., *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. European Journal of Heart Failure, 2012. **14**(8): p. 803-869.
17. Chioncel, O., *Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry*. European Journal of Heart Failure, 2017. **19**(12): p. 1574.
18. Dhingra, A., et al., *Epidemiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. Current Heart Failure Reports, 2014. **11**(4): p. 354-365.
19. Lee, D.S., et al., *Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute*. Circulation, 2009. **119**(24): p. 3070-3077.
20. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart, F., *The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis*. European Heart Journal, 2012. **33**(14): p. 1750-1757.
21. Owan, T.E., et al., *Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(3): p. 251-259.

22. Vaduganathan, M. and G.C. Fonarow, *Epidemiology of hospitalized heart failure: differences and similarities between patients with reduced versus preserved ejection fraction*. *Heart Fail Clin*, 2013. **9**(3): p. 271-6, v.
23. Ambrosy, A.P., et al., *The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries*. *Journal of the American College of Cardiology* 2014. **63**(12): p. 1123-1133.
24. Christ, M., et al., *Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System*. *European Journal of Heart Failure*, 2016. **18**(8): p. 1009-1018.
25. Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation*, 2019. **139**(10): p. e56-e528.
26. Stork, S., et al., *Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study*. *Clinical Research in Cardiology*, 2017. **106**(11): p. 913-922.
27. Levy, D., et al., *Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure*. *New England Journal of Medicine*, 2002. **347**(18): p. 1397-1402.
28. Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation*, 2018. **137**(12): p. e67-e492.
29. Herzstiftung, D., *Deutscher Herzbericht 2018*. 2018.
30. Munir, M.B., et al., *Trends in hospitalization for congestive heart failure, 1996-2009*. *Clinical Cardiology*, 2017. **40**(2): p. 109-119.
31. Ho, K.K., et al., *The epidemiology of heart failure: the Framingham Study*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1993. **22**(4 Suppl A): p. 6-13.
32. Bleumink, G.S., et al., *Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study*. *European Heart Journal*, 2004. **25**(18): p. 1614-1919.
33. Acker, M.A., *Surgical therapies for heart failure*. *Journal of Cardiac Failure* 2004. **10**(6 Suppl): p. 220-224.
34. Deutschland, S.B., *Gesundheit - Todesursachen in Deutschland 2015*. 2015.
35. Patel, S., et al., *Left ventricular assist device: a bridge to transplant or destination therapy?* *Postgraduate medical journal*, 2016.
36. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2002. **106**(24): p. 3068-3072.
37. Neumann, T., et al., *Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives*. *Deutsches Aerzteblatt International*, 2009. **106**(16): p. 269-275.
38. Fox, K.F., et al., *Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population*. *European Heart Journal*, 2001. **22**(3): p. 228-236.
39. Schrier, R.W. and W.T. Abraham, *Hormones and hemodynamics in heart failure*. *New England Journal of Medicine*, 1999. **341**(8): p. 577-585.
40. Francis, G.S., *Pathophysiology of chronic heart failure*. *The American Journal of Medicine*, 2001. **110 Suppl 7A**: p. 37s-46s.
41. Herold, G., *Innere Medizin*. 2018, Köln: Herold.
42. Packer, M., *Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure*. *Circulation*, 1988. **77**(4): p. 721-730.
43. Cohn, J.N., R. Ferrari, and N. Sharpe, *Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2000. **35**(3): p. 569-582.
44. Jessup, M. and S. Brozena, *Heart failure*. *New England Journal of Medicine*, 2003. **348**(20): p. 2007-2018.
45. Weber, K.T. and C.G. Brilla, *Structural basis for pathologic left ventricular hypertrophy*. *Clin Cardiol*, 1993. **16**(5 Suppl 2): p. Ii10-4.
46. Shah, A.M. and D.L. Mann, *In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science*. *Lancet*, 2011. **378**(9792): p. 704-712.

47. Hoppe, U.C., et al., *Guidelines for therapy of chronic heart failure*. Zeitschrift für Kardiologie, 2005. **94**(8): p. 488-509.
48. Yancy, C.W., et al., *2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America*. Journal of the American College of Cardiology, 2017. **70**(6): p. 776-803.
49. Gibbon, J.H., Jr., *Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery*. Minnesota Medicine, 1954. **37**(3): p. 171-185.
50. Liotta, D., et al., *Prolonged assisted circulation during and after cardiac or aortic surgery. Prolonged partial left ventricular bypass by means of intracorporeal circulation*. The American Journal of Cardiology, 1963. **12**: p. 399-405.
51. DeBakey, M.E., *Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience*. American Journal of Cardiology, 1971. **27**(1): p. 3-11.
52. Norman, J.C., et al., *Total support of the circulation of a patient with post-cardiotomy stone-heart syndrome by a partial artificial heart (ALVAD) for 5 days followed by heart and kidney transplantation*. Lancet, 1978. **1**(8074): p. 1125-1127.
53. Levin, H.R., et al., *Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading*. Circulation, 1995. **91**(11): p. 2717-2720.
54. Nakatani, S., et al., *Left ventricular echocardiographic and histologic changes: impact of chronic unloading by an implantable ventricular assist device*. Journal of the American College of Cardiology 1996. **27**(4): p. 894-901.
55. Frazier, O.H., et al., *Improved left ventricular function after chronic left ventricular unloading*. The Annals of Thoracic Surgery, 1996. **62**(3): p. 675-682.
56. Heerdt, P.M., et al., *Chronic unloading by left ventricular assist device reverses contractile dysfunction and alters gene expression in end-stage heart failure*. Circulation, 2000. **102**(22): p. 2713-2719.
57. Park, S.J., et al., *Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2005. **129**(1): p. 9-17.
58. Malinowski, M., et al., *Large animal model of functional tricuspid regurgitation in pacing induced end-stage heart failure*. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2017. **24**(6): p. 905-910.
59. Kardiologie, D.G.f., *Leitlinie Device-Therapie bei Herzinsuffizienz*. 2012.
60. Muller, J., et al., *Weaning from mechanical cardiac support in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. Circulation, 1997. **96**(2): p. 542-549.
61. Hetzer, R., et al., *Bridging-to-recovery*. The Annals of Thoracic Surgery, 2001. **71**(3 Suppl): p. 109-15.
62. Birks, E.J., et al., *Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(18): p. 1873-1884.
63. Yarbrough, W.M. and F.G. Spinale, *Large animal models of congestive heart failure: A critical step in translating basic observations into clinical applications*. Journal of Nuclear Cardiology, 2003. **10**(1): p. 77-86.
64. Pfeffer, J.M., M.A. Pfeffer, and E. Braunwald, *Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat*. Circulation Research, 1985. **57**(1): p. 84-95.
65. Peterson, J.T., et al., *Matrix metalloproteinase inhibition attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of progressive heart failure*. Circulation, 2001. **103**(18): p. 2303-2309.
66. Pfeffer, M.A., et al., *Myocardial infarct size and ventricular function in rats*. Circulation Research, 1979. **44**(4): p. 503-512.
67. Sakai, S., et al., *Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure*. Nature, 1996. **384**(6607): p. 353-355.
68. Hodsman, G.P., et al., *Neurohumoral responses to chronic myocardial infarction in rats*. Circulation, 1988. **78**(2): p. 376-381.

69. Zaragoza, C., et al., *Animal models of cardiovascular diseases*. J Biomed Biotechnol, 2011. **2011**: p. 497841.
70. Hasenfuss, G., *Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy*. Cardiovascular research, 1998. **39**(1): p. 60.
71. Milani-Nejad, N. and P.M. Janssen, *Small and large animal models in cardiac contraction research: advantages and disadvantages*. Pharmacology & Therapeutics, 2014. **141**(3): p. 235-249.
72. Jugdutt, B.I., *The dog model of left ventricular remodeling after myocardial infarction*. Journal of Cardiac Failure, 2002. **8**(6): p. S472-S475.
73. Monnet, E. and J.C. Chachques, *Animal Models of Heart Failure: What Is New?* The Annals of Thoracic Surgery, 2005. **79**(4): p. 1445-1453.
74. Camacho, P., et al., *Large Mammalian Animal Models of Heart Disease*. Journal of Cardiovascular Development and Disease, 2016. **3**(4).
75. Lowe, J.E., K.A. Reimer, and R.B. Jennings, *Experimental infarct size as a function of the amount of myocardium at risk*. The American Journal of Pathology, 1978. **90**(2): p. 363-379.
76. Kim, W.G., et al., *Comparison of myocardial infarction with sequential ligation of the left anterior descending artery and its diagonal branch in dogs and sheep*. The International Journal of Artificial Organs, 2003. **26**(4): p. 351-357.
77. Power, J.M. and A.M. Tonkin, *Large animal models of heart failure*. Australian and New Zealand Journal of Medicine, 1999. **29**(3): p. 395-402.
78. BERTHO, E., *Normal Comparative Anatomy of the Coronary Arteries and Veins of the Heart of different Animal Species (man, dog, calf, pig, sheep, horse, roe-deer and moose)* Archives d'anatomie, d'histologie et d'embryologie normales et expérimentales, 1964. **47**: p. 283.
79. WEAVER, M.E., et al., *A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparison with other animals and man*. Cardiovascular Research, 1986. **20**(12): p. 907-917.
80. Hearse, D.J. and F.J. Sutherland, *Experimental Models for the Study of Cardiovascular Function and Disease*. Pharmacological Research, 2000. **41**(6): p. 597-603.
81. Monreal, G., et al., *Large Animal Models for Left Ventricular Assist Device Research and Development*. American Society for Artificial Internal Organs Journal, 2014. **60**(1): p. 2-8.
82. Kim, W.G., J.J. Park, and S.I. Oh, *Chronic Heart Failure Model with Sequential Ligation of the Homonymous Artery and Its Diagonal Branch in the Sheep*. American Society for Artificial Internal Organs Journal, 2001. **47**(6): p. 667-672.
83. Saeed, D. and K. Fukamachi, *In vivo preclinical anticoagulation regimens after implantation of ventricular assist devices*. International Journal of Artificial Organs, 2009. **33**(7): p. 491-503.
84. Geens, J.H., et al., *Ovine models for chronic heart failure*. The International Journal of Artificial Organs, 2009. **32**(8): p. 496-506.
85. Mihaylov, D., et al., *Development of Acute Ischemic Heart Failure in Sheep*. The International Journal of Artificial Organs, 2000. **23**(5): p. 325-330.
86. Shinbane, J.S., et al., *Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies*. Journal of the American College of Cardiology 1997. **29**(4): p. 709-715.
87. Whipple, G., et al. *Reversible congestive heart failure due to chronic rapid stimulation of the normal heart*. in Proc N Engl Cardiovasc Soc. 1962.
88. Byrne, M.J., et al., *An ovine model of tachycardia-induced degenerative dilated cardiomyopathy and heart failure with prolonged onset*. Journal of Cardiac Failure, 2002. **8**(2): p. 108-115.
89. Travill, C.M., et al., *Haemodynamic and neurohumoral response in heart failure produced by rapid ventricular pacing*. Cardiovasc Res, 1992. **26**(8): p. 783-90.
90. Schmitto, J.D., et al., *Large Animal Models of Chronic Heart Failure (CHF)*. Journal of Surgical Research, 2011. **166**(1): p. 131-137.

91. Bristow, M.R., et al., *Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity*. Cancer Treatment Reports, 1978. **62**(6): p. 873-879.
92. Bristow, M.R., et al., *Acute and chronic cardiovascular effects of doxorubicin in the dog: the cardiovascular pharmacology of drug-induced histamine release*. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 1980. **2**(5): p. 487-515.
93. Gille, L. and H. Nohl, *Analyses of the molecular mechanism of adriamycin-induced cardiotoxicity*. Free Radical Biology and Medicine, 1997. **23**(5): p. 775-782.
94. Magovern, J.A., et al., *A model of left ventricular dysfunction caused by intracoronary adriamycin*. The Annals of Thoracic Surgery, 1992. **53**(5): p. 861-863.
95. Monnet, E. and E.C. Orton, *A canine model of heart failure by intracoronary adriamycin injection: hemodynamic and energetic results*. Journal of Cardiac Failure, 1999. **5**(3): p. 255-264.
96. Borenstein, N., et al., *An Ovine Model of Chronic Heart Failure: Echocardiographic and Tissue Doppler Imaging Characterization*. Journal of Cardiac Surgery, 2006. **21**(1): p. 50-56.
97. Huang, Y., et al., *A stable ovine congestive heart failure model. A suitable substrate for left ventricular assist device assessment*. American Society for Artificial Internal Organs Journal, 1997. **43**(5): p. 408-413.
98. Schmitto, J., et al., *Chronic Heart Failure Induced by Multiple Sequential Coronary Microembolization in Sheep*. International Journal of Artificial Organs, 2008. **31**(4): p. 348-353.
99. Sabbah, H.N., et al., *A Canine Model of Chronic Heart Failure Produced by Multiple Sequential Coronary Microembolizations*. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, 1991. **260**(4): p. 1379-1384.
100. Monreal, G., et al., *Selective microembolization of the circumflex coronary artery in an ovine model: dilated, ischemic cardiomyopathy and left ventricular dysfunction*. Journal of Cardiac Failure, 2004. **10**(2): p. 174-183.
101. Devlin, G., et al., *An Ovine Model of Chronic Stable Heart Failure*. Journal of Cardiac Failure, 2000. **6**(2): p. 140-143.
102. Ikram, H., et al., *An ovine model of acute myocardial infarction and chronic left ventricular dysfunction*. Angiology, 1997. **48**(8): p. 679-688.
103. Weber, K.T., et al., *Experimental myocardial ischemia and infarction. Production of diffuse myocardial lesions in unanesthetized calves*. Am J Cardiol, 1972. **29**(6): p. 793-802.
104. Smiseth, O.A., et al., *Progression of myocardial damage following coronary microembolization in dogs*. Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica. Section A, Pathology, 1983. **91**(2): p. 115-124.
105. Houser, S.R., et al., *Animal Models of Heart Failure*. Circulation Research, 2012. **111**(1): p. 131.
106. Ikeda, Y., et al., *Histological remodeling in an ovine heart failure model resembles human ischemic cardiomyopathy*. Cardiovascular Pathology, 2001. **10**(1): p. 19-27.
107. Schmitto, J., et al., *Histological Changes in A Model of Chronic Heart Failure Induced By Multiple Sequential Coronary Microembolization in Sheep*. The Journal of Cardiovascular surgery, 2008. **49**(4): p. 533-537.
108. Harris, A., *The identification of ventricular fibrillation due to coronary occlusion*. Experimental Medicine and Surgery, 1943. **1**: p. 105-122.
109. Schmitto, J.D., et al., *A Novel, Innovative Ovine Model of Chronic Ischemic Cardiomyopathy Induced by Multiple Coronary Ligations*. International Journal of Artificial Organs, 2010. **34**(11): p. 918-922.
110. Moainie, S.L., et al., *An ovine model of postinfarction dilated cardiomyopathy*. The Annals of Thoracic Surgery, 2002. **74**(3): p. 753-760.
111. Markovitz, L.J., et al., *Large animal model of left ventricular aneurysm*. The Annals of Thoracic Surgery, 1989. **48**(6): p. 838-845.
112. Rademaker, M.T., et al., *Neurohormones in an ovine model of compensated postinfarction left ventricular dysfunction*. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, 2000. **278**(3): p. 731-740.

113. Torregroza, C., et al., *Reproducible Model for Chronic Stable Heart Failure in Ovine Species*. Artificial Organs, 2020. **44**(9): p. 947-954.
114. Erhardt, W.H., J.; Haberstroh, J.; Baumgarten, C.; Tacke, S., *Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier mit Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen*. 2 ed. 2012: Schattauer.
115. Eberspächer, E., *Anästhesie Skills Perioperatives Management bei Klein-, Heim- und Großtieren*. 2017: Schattauer.
116. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2015. **28**(1): p. 1-39.
117. Lang, R.M., et al., *Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2005. **18**(12): p. 1440-1463.
118. Reece, W.O., *Functional Anatomy and Physiology of Domestic Animals*. 2005.
119. Löscher, W., F.R. Ungemach, and R. Kroker, *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. 2006: Parey.
120. Dixon, J.A. and F.G. Spinale, *Large animal models of heart failure a critical link in the translation of basic science to clinical practice*. Circulation: Heart Failure, 2009. **2**(3): p. 262-271.
121. Spinale, F.G., et al., *Ventricular failure and cellular remodeling with chronic supraventricular tachycardia*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1991. **102**(6): p. 874-882.
122. Kribbs, S.B., et al., *Amlodipine monotherapy, angiotensin-converting enzyme inhibition, and combination therapy with pacing-induced heart failure*. Hypertension, 1998. **31**(3): p. 755-765.
123. Spinale, F.G., et al., *Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II subtype-1 receptor blockade during the progression of left ventricular dysfunction: differential effects on myocyte contractile processes*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1997. **283**(3): p. 1082-1094.
124. Schmitto, J.D., et al., *Hemodynamic Changes in a Model of Chronic Heart Failure Induced by Multiple Sequential Coronary Microembolization in Sheep*. International Journal of Artificial Organs, 2009. **33**(11): p. 947-952.
125. Klocke, R., et al., *Surgical animal models of heart failure related to coronary heart disease*. Cardiovascular Research, 2007. **74**(1): p. 29.
126. Dardenne, A., et al., *Benefits of standardizing the treatment of arrhythmias in the sheep (Ovis aries) model of chronic heart failure after myocardial infarction*. Journal of the American Association of Laboratory Animal Science, 2013. **52**(3): p. 290-294.
127. Rabbani, S., et al., *Development of an Ovine Model of Myocardial Infarction*. ANZ Journal of Surgery, 2008. **78**(1-2): p. 78-81.
128. Muders, F. and D. Elsner, *Animal Models of Chronic Heart Failure*. Pharmacological Research, 2000. **41**(6): p. 605-612.
129. Kaplan, J.A., D.L. Reich, and J.S. Savino, *Kaplan's Cardiac Anesthesia: The Echo Era*. Sixth ed. 2011, Elsevier Saunders.
130. Gross, J.B., C.B. Caldwell, and M.W. Edwards, *Induction dose-response curves for midazolam and ketamine in premedicated ASA class III and IV patients*. Anesthesia and Analgesia, 1985. **64**(8): p. 795-800.
131. Schulte-Sasse, U.W.E., W. Hess, and J. Tarnow, *Haemodynamic responses to induction of anaesthesia using midazolam in cardiac surgical patients*. British Journal of Anaesthesia, 1982. **54**(10): p. 1053-1058.

132. Ozkan, F., et al., *Comparison of ketamine-diazepam with ketamine-xylazine anesthetic combinations in sheep spontaneously breathing and undergoing maxillofacial surgery*. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences, 2010. **10**(4): p. 297-302.
133. Doherty, T.J., et al., *Cardiopulmonary effects of xylazine and yohimbine in laterally recumbent sheep*. Canadian Journal of Veterinary Research, 1986. **50**(4): p. 517-521.
134. Coulson, N.M., et al., *The cardiorespiratory effects of diazepam-ketamine and xylazine-ketamine anesthetic combinations in sheep*. Laboratory Animal Science, 1989. **39**(6): p. 591-597.
135. Bovill, J.G., P.S. Sebel, and T.H. Stanley, *Opioid analgesics in anesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anesthesia*. Anesthesiology, 1984. **61**(6): p. 731-755.
136. Stanley, T.H. and L.R. Webster, *Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man*. Anesthesia and Analgesia, 1978. **57**(4): p. 411-416.
137. Sebel, P.S., et al., *Cardiovascular Effects of High-Dose Fentanyl Anaesthesia*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 1982. **26**(4): p. 308-315.
138. Bennett, G.M. and T.H. Stanley, *Cardiovascular effects of fentanyl during enflurane anesthesia in man*. Anesthesia and Analgesia 1979. **58**(3): p. 179-182.
139. Funes, F.J., et al., *Anaesthetic and cardiorespiratory effects of a constant rate infusion of fentanyl in isoflurane-anaesthetized sheep*. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2015. **42**(2): p. 157-164.
140. Dzikiti, T.B., et al., *Effects of fentanyl on isoflurane minimum alveolar concentration and cardiovascular function in mechanically ventilated goats*. The Veterinary Record, 2011. **168**(16): p. 429.
141. Hanley, P.J., H.E. ter Keurs, and M.B. Cannell, *Excitation-contraction coupling in the heart and the negative inotropic action of volatile anesthetics*. Anesthesiology, 2004. **101**(4): p. 999-1014.
142. Pagel, P.S., et al., *Influence of volatile anesthetics on myocardial contractility in vivo: desflurane versus isoflurane*. Anesthesiology, 1991. **74**(5): p. 900-907.
143. Bernard, J.M., et al., *Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs*. Anesthesiology, 1990. **72**(4): p. 659-662.
144. Yang, C.-F., et al., *Dose-dependent effects of isoflurane on cardiovascular function in rats*. Tzu Chi Medical Journal, 2014. **26**(3): p. 119-122.
145. Pittiruti, M., et al., *Evidence-based criteria for the choice and the clinical use of the most appropriate lock solutions for central venous catheters (excluding dialysis catheters): a GAVECeLT consensus*. The Journal of Vascular Access, 2016. **17**(6): p. 453-464.
146. Lopez-Briz, E., et al., *Heparin versus 0.9% sodium chloride intermittent flushing for prevention of occlusion in central venous catheters in adults*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(10): p. Cd008462.
147. Zhong, L., et al., *Normal saline versus heparin for patency of central venous catheters in adult patients - a systematic review and meta-analysis*. Crit Care, 2017. **21**(1): p. 5.
148. Youssef, N. and R.P. Whitlock, *The Routine Use of the Pulmonary Artery Catheter Should Be Abandoned*. Can J Cardiol, 2017. **33**(1): p. 135-141.
149. Gidwani, U.K. and S. Goel, *The Pulmonary Artery Catheter in 2015: The Swan and the Phoenix*. Cardiology in Review, 2016. **24**(1): p. 1-13.
150. Er F., E.E., *The pulmonary artery catheter*. Deutsche medizinische Wochenschrift 2009. **134**(15).
151. Force, A.S.o.A.T., *Practice guidelines for pulmonary artery catheterization: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization*. Anesthesiology, 2003. **99**(4): p. 988-1014.
152. Shaffer, A.B. and L.N. Katz, *Hemodynamic alterations in congestive heart failure*. New England Journal of Medicine, 1967. **276**(15): p. 853-857.
153. Marin, J., et al., *Mechanisms involved in the hemodynamic alterations in congestive heart failure as a basis for a rational pharmacological treatment*. Pharmacology & Therapeutics, 2000. **88**(1): p. 15-31.

154. Donald, K.W., *Hemodynamics in chronic congestive heart failure*. Journal of Chronic Diseases, 1959. **9**(5): p. 476-494.
155. DeQuattro, V. and R. Hamad, *The role of stress and the sympathetic nervous system in hypertension and ischemic heart disease: advantages of therapy with beta-receptor blockers*. Clinical and Experimental Hypertension, 1985. **7**(7): p. 907-932.
156. Hering, D., K. Lachowska, and M. Schlaich, *Role of the Sympathetic Nervous System in Stress-Mediated Cardiovascular Disease*. Current Hypertension Reports, 2015. **17**(10): p. 80.
157. Noll, G., et al., *Increased Activation of Sympathetic Nervous System and Endothelin by Mental Stress in Normotensive Offspring of Hypertensive Parents*. Circulation, 1996. **93**(5): p. 866-869.
158. Sigurdsson, A., *Neurohormonal activation in patients with acute myocardial infarction or chronic congestive heart failure. With special reference to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors*. Blood Pressure Supplement, 1995. **1**: p. 1-45.
159. Hartupee, J. and D.L. Mann, *Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction*. Nature Reviews Cardiology, 2017. **14**(1): p. 30-38.
160. Remme, W.J., *The sympathetic nervous system and ischaemic heart disease*. European Heart Journal, 1998. **19 Suppl F**: p. 62-71.
161. Remme, W.J., *Effect of ACE inhibition on neurohormones*. European Heart Journal, 1998. **19 Suppl J**: p. 16-23.
162. Patel, S., et al., *Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017. **94**: p. 317-325.
163. Ghazi, L. and P. Drawz, *Advances in understanding the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in blood pressure control and recent pivotal trials of RAAS blockade in heart failure and diabetic nephropathy*. 2017. **6**.
164. Kemp, C.D. and J.V. Conte, *The pathophysiology of heart failure*. Cardiovascular Pathology, 2012. **21**(5): p. 365-371.
165. Na, C.-Y., et al., *Establishment of the Heart Failure Model by Coronary Artery Ligation in Sheep*. Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2002. **35**(1): p. 1-10.
166. Shen, Y.-T., et al., *A novel heart failure model induced by sequential coronary artery occlusions and tachycardiac stress in awake pigs*. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, 1999. **277**(1): p. 388-398.
167. De Backer, D. and J.-L. Vincent, *Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions*. Critical Care, 2018. **22**(1): p. 43.
168. Berlin, D.A. and J. Bakker, *Starling curves and central venous pressure*. Critical Care, 2015. **19**: p. 55.
169. Sasai, T., et al., *Reliability of central venous pressure to assess left ventricular preload for fluid resuscitation in patients with septic shock*. Journal of Intensive Care, 2014. **2**(1): p. 58.
170. Gordan, R., J.K. Gwathmey, and L.-H. Xie, *Autonomic and endocrine control of cardiovascular function*. World Journal of Cardiology, 2015. **7**(4): p. 204-214.
171. Esler, M., *The sympathetic regulation of the heart*. European Heart Journal, 2016. **37**(37): p. 2808-2809.
172. Chew, D.S., et al., *Change in Left Ventricular Ejection Fraction Following First Myocardial Infarction and Outcome*. Journal of the American College of Cardiology: Clinical Electrophysiology, 2018: p. 602.
173. Solomon, S.D., et al., *Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing and early afterload reducing therapy study*. Annals of Internal Medicine, 2001. **134**(6): p. 451-458.
174. Kirkpatrick, J.N., et al., *Echocardiography in Heart Failure. Applications, Utility, and New Horizons*, 2007. **50**(5): p. 381-396.
175. Marwick, T.H., *The role of echocardiography in heart failure*. Journal of Nuclear Medicine, 2015. **56 Suppl 4**: p. 31-38.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: NYHA-Klassifikation	3
Abb. 2: Definition der Herzinsuffizienz nach der Ejektionsfraktion	4
Abb. 3: Die 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland im Jahr 2016	6
Abb. 4: Hospitalisierungsraten bei Herzinsuffizienz in Deutschland	7
Abb. 5: Ätiologie der Herzinsuffizienz	9
Abb. 6: Medikamentöse Stufentherapie bei Herzinsuffizienz	11
Abb. 7: Zahl der Herztransplantationen in Deutschland	12
Abb. 8: Zahl der Spenderorgane in den Eurotransplant-Ländern	12
Abb. 9: Warteliste für eine Herztransplantation in Eurotransplant-Ländern	13
Abb. 10: Darstellung des linksventrikulären Unterstützungssystems HeartWare®	14
Abb. 11: Versuchstier – Rasse Swifter x Swifter	23
Abb. 12: Schafstall.	24
Abb. 13: Vorbereitung des Versuchstieres zur Intubation	33
Abb. 14: Materialien für die Intubation	34
Abb. 15: Operationsbereich	36
Abb. 16: Arterieller und Zentralvenöser Katheter	38
Abb. 17: Pulmonalkatheter und Flow Probe	40
Abb. 18: Ligaturen	41
Abb. 19: EKG mit ST-Hebungen	42
Abb. 20: Versuchstier – postoperative Visite	43
Abb. 21: Versuchstier – Gewichtskontrolle	46
Abb. 22: Schematischer Ablauf der Messungen	48
Abb. 23: Transthorakale Echokardiographie	51
Abb. 24: Echo: Vierkammerblick	52
Abb. 25: Echo: Parasternal lange Achse	53
Abb. 26: Echo: Parasternal kurze Achse	53

Abb. 27: Echo: Zweikammerblick	54
Abb. 28: Ligaturen der Rami marginales und diagonales	59
Abb. 29: Graphik: mittlerer arterieller Druck	61
Abb. 30: Graphik: mittlerer pulmonalarterieller Druck	62
Abb. 31: Graphik: zentralvenöser Druck	63
Abb. 32: Graphik: Herzfrequenz	65
Abb. 33: Graphik: Herzzeitvolumen	66
Abb. 34: Graphik: Herzzeitvolumen und Herzindex	67
Abb. 35: Graphik: linksventrikuläre Ejektionsfraktion	68
Abb. 36: Graphik: linksventrikuläre Volumina	69
Abb. 37: Checkliste zur postoperativen Visite	108
Abb. 38: Scoring Sheet	109

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Medikamentenliste	25
Tabelle 2: Verbrauchsmaterialien	29
Tabelle 3: Nahtmaterial	29
Tabelle 4: Laborgeräte	30
Tabelle 5: Software	30
Tabelle 7: T Test bei gepaarten Stichproben – Mittlerer Arterieller Druck	99
Tabelle 8: T Test bei gepaarten Stichproben – Mittlerer Pulmonalarterieller Druck	100
Tabelle 9: T Test bei gepaarten Stichproben – Zentralvenöser Druck	101
Tabelle 10: T Test bei gepaarten Stichproben – Herzfrequenz	102
Tabelle 11: T Test bei gepaarten Stichproben – Herzzeitvolumen	103
Tabelle 12: T Test bei gepaarten Stichproben – Herzindex	104
Tabelle 13: T Test bei gepaarten Stichproben – Echokardiographie	105
Tabelle 14: T Test bei gepaarten Stichproben – Körpergewicht	106
Tabelle 15: Deskriptive Statistik aller Parameter	108

6.3 Statistische Auswertung

6.3.1 Mittlerer Arterieller Druck

		Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
		Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere	Obere			
Paaren 1	MAP Baseline - MAP Post Ligatur	5,35294	12,47468	3,02555	-1,06095	11,76683	1,769	16	,096
Paaren 2	MAP Baseline - MAP Week 1	-9,84615	11,32730	3,14163	-16,69117	-3,00114	-3,134	12	,009
Paaren 3	MAP Baseline - MAP Week 2	-11,18182	15,49721	4,67259	-21,59299	-,77065	-2,393	10	,038
Paaren 4	MAP Baseline - MAP Week 3	-13,16667	11,42658	4,66488	-25,15812	-1,17521	-2,823	5	,037
Paaren 5	MAP Baseline - MAP Latest	7,45455	20,74302	6,25425	-6,48080	21,38989	1,192	10	,261
Paaren 6	MAP Post Ligatur - MAP Week 1	-16,92308	7,08827	1,96593	-21,20648	-12,63968	-8,608	12	,000
Paaren 7	MAP Post Ligatur - MAP Week 2	-20,09091	9,25694	2,79107	-26,30980	-13,87201	-7,198	10	,000
Paaren 8	MAP Post Ligatur - MAP Week 3	-21,83333	3,86868	1,57938	-25,89326	-17,77341	-13,824	5	,000
Paaren 9	MAP Post Ligatur - MAP Latest	,27273	20,52847	6,18957	-13,51849	14,06394	,044	10	,966
Paaren 10	MAP Week 1 - MAP Week 2	-3,09091	7,11975	2,14669	-7,87403	1,69221	-1,440	10	,180
Paaren 11	MAP Week 1 - MAP Week 3	-1,00000	3,22490	1,31656	-4,38433	2,38433	-,760	5	,482
Paaren 12	MAP Week 1 - MAP Latest	16,36364	17,10130	5,15624	4,87483	27,85245	3,174	10	,010
Paaren 13	MAP Week 2 - MAP Week 3	2,50000	9,77241	3,98957	-7,75552	12,75552	,627	5	,558
Paaren 14	MAP Week 2 - MAP Latest	19,00000	21,43012	7,14337	2,52735	35,47265	2,660	8	,029
Paaren 15	MAP Week 3 - MAP Latest	13,75000	10,07886	5,03943	-2,28771	29,78771	2,728	3	,072

Tabelle 6: T Test bei gepaarten Stichproben – Mittlerer Arterieller Druck

6.3.2 Mittlerer Pulmonalarterieller Druck

			Gepaarte Differenzen				T	df	Sig. (2-seitig)	
			Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
						Untere				Obere
Paaren 1	PAPm Baseline - PAPm Post Ligatur	-2,47059	3,26186	,79112	-4,14768	-,79350	-3,123	16	,007	
Paaren 2	PAPm Baseline - PAPm Week 1	-2,76923	4,96914	1,37819	-5,77205	,23359	-2,009	12	,068	
Paaren 3	PAPm Baseline - PAPm Week 2	-6,45455	5,82003	1,75480	-10,36449	-2,54460	-3,678	10	,004	
Paaren 4	PAPm Baseline - PAPm Week 3	-10,83333	3,65605	1,49257	-14,67012	-6,99655	-7,258	5	,001	
Paaren 5	PAPm Baseline - PAPm Latest	-5,10000	6,47130	2,04641	-9,72929	-,47071	-2,492	9	,034	
Paaren 6	PAPm Post Ligatur - PAPm Week 1	-1,30769	4,11065	1,14009	-3,79173	1,17635	-1,147	12	,274	
Paaren 7	PAPm Post Ligatur - PAPm Week 2	-4,09091	4,08545	1,23181	-6,83555	-1,34627	-3,321	10	,008	
Paaren 8	PAPm Post Ligatur - PAPm Week 3	-7,16667	3,71035	1,51474	-11,06044	-3,27290	-4,731	5	,005	
Paaren 9	PAPm Post Ligatur - PAPm Latest	-3,80000	4,58984	1,45144	-7,08338	-,51662	-2,618	9	,028	
Paaren 10	PAPm Week 1 - PAPm Week 2	-1,30000	3,71334	1,17426	-3,95636	1,35636	-1,107	9	,297	
Paaren 11	PAPm Week 1 - PAPm Week 3	-4,60000	1,81659	,81240	-6,85559	-2,34441	-5,662	4	,005	
Paaren 12	PAPm Week 1 - PAPm Latest	-,70000	3,94546	1,24766	-3,52241	2,12241	-,561	9	,588	
Paaren 13	PAPm Week 2 - PAPm Week 3	-1,16667	1,94079	,79232	-3,20340	,87007	-1,472	5	,201	
Paaren 14	PAPm Week 2 - PAPm Latest	,33333	3,12250	1,04083	-2,06683	2,73350	,320	8	,757	
Paaren 15	PAPm Week 3 - PAPm Latest	4,00000	2,94392	1,47196	-,68443	8,68443	2,717	3	,073	

Tabelle 7: T Test bei gepaarten Stichproben – Mittlerer Pulmonalarterieller Druck

6.3.3 Zentralvenöser Druck

			Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
			Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
						Untere	Obere			
Paaren 1	ZVD Baseline - ZVD Post Ligatur	-	,52941	2,15400	,52242	-1,63690	,57807	-1,013	16	,326
Paaren 2	ZVD Baseline - ZVD Week 1	-	,33333	5,75774	1,66211	-3,32496	3,99162	,201	11	,845
Paaren 3	ZVD Baseline - ZVD Week 2	-	-5,50000	6,07101	2,14643	-10,57549	-,42451	-2,562	7	,037
Paaren 4	ZVD Baseline - ZVD Week 3	-	-6,00000	7,28011	3,25576	-15,03945	3,03945	-1,843	4	,139
Paaren 5	ZVD Baseline - ZVD Latest	-	1,50000	4,81318	1,52206	-1,94314	4,94314	,986	9	,350
Paaren 6	ZVD Post Ligatur - ZVD Week 1	-	1,08333	5,43488	1,56891	-2,36982	4,53649	,690	11	,504
Paaren 7	ZVD Post Ligatur - ZVD Week 2	-	-4,37500	6,04595	2,13757	-9,42954	,67954	-2,047	7	,080
Paaren 8	ZVD Post Ligatur - ZVD Week 3	-	-5,20000	6,87023	3,07246	-13,73051	3,33051	-1,692	4	,166
Paaren 9	ZVD Post Ligatur - ZVD Latest	-	2,00000	4,83046	1,52753	-1,45550	5,45550	1,309	9	,223
Paaren 10	ZVD Week 1 - ZVD Week 2	-	-4,37500	3,73927	1,32203	-7,50111	-1,24889	-3,309	7	,013
Paaren 11	ZVD Week 1 - ZVD Week 3	-	-2,00000	1,87083	,83666	-4,32294	,32294	-2,390	4	,075
Paaren 12	ZVD Week 1 - ZVD Latest	-	,77778	4,96935	1,65645	-3,04200	4,59756	,470	8	,651
Paaren 13	ZVD Week 2 - ZVD Week 3	-	,40000	1,14018	,50990	-1,01571	1,81571	,784	4	,477
Paaren 14	ZVD Week 2 - ZVD Latest	-	5,66667	5,53775	2,26078	-,14484	11,47818	2,507	5	,054
Paaren 15	ZVD Week 3 - ZVD Latest	-	6,66667	3,51188	2,02759	-2,05734	15,39067	3,288	2	,081

Tabelle 8: T Test bei gepaarten Stichproben – Zentralvenöser Druck

6.3.4 Herzfrequenz

		Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
		Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere	Obere			
Paaren 1	HF Baseline - HF Post Ligatur	-1,76471	12,92541	3,13487	-8,41034	4,88093	-,563	16	,581
Paaren 2	HF Baseline - HF Week 1	-31,30769	13,28774	3,68536	-39,33739	-23,27799	-8,495	12	,000
Paaren 3	HF Baseline - HF Week 2	-24,45455	13,88066	4,18518	-33,77970	-15,12939	-5,843	10	,000
Paaren 4	HF Baseline - HF Week 3	-24,50000	9,31128	3,80132	-34,27159	-14,72841	-6,445	5	,001
Paaren 5	HF Baseline - HF Latest	-27,81818	28,98213	8,73844	-47,28864	-8,34772	-3,183	10	,010
Paaren 6	HF Post Ligatur - HF Week 1	-30,07692	15,15180	4,20235	-39,23306	-20,92078	-7,157	12	,000
Paaren 7	HF Post Ligatur - HF Week 2	-23,63636	13,26855	4,00062	-32,55030	-14,72243	-5,908	10	,000
Paaren 8	HF Post Ligatur - HF Week 3	-24,33333	11,14750	4,55095	-36,03191	-12,63475	-5,347	5	,003
Paaren 9	HF Post Ligatur - HF Latest	-27,27273	31,07118	9,36831	-48,14663	-6,39883	-2,911	10	,016
Paaren 10	HF Week 1 - HF Week 2	8,09091	12,18568	3,67412	-,09555	16,27736	2,202	10	,052
Paaren 11	HF Week 1 - HF Week 3	10,83333	9,36839	3,82463	1,00181	20,66485	2,833	5	,037
Paaren 12	HF Week 1 - HF Latest	4,54545	22,80949	6,87732	-10,77817	19,86908	,661	10	,524
Paaren 13	HF Week 2 - HF Week 3	2,16667	11,60029	4,73580	-10,00709	14,34042	,458	5	,666
Paaren 14	HF Week 2 - HF Latest	-10,00000	28,35489	9,45163	-31,79550	11,79550	-1,058	8	,321
Paaren 15	HF Week 3 - HF Latest	1,25000	15,26161	7,63080	-23,03462	25,53462	,164	3	,880

Tabelle 9: T Test bei gepaarten Stichproben – Herzfrequenz

6.3.5 Herzzeitvolumen

	Gepaarte Differenzen							
	Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz		T	df	Sig. (2- seitig)
				Untere	Obere			
Paaren 1 HZV Baseline - HZV Post Ligatur	,56875	,81463	,20366	,13466	1,00284	2,793	15	,014
Paaren 2 HZV Baseline - HZV Week 1	-2,84000	1,22764	,38822	-3,71820	-1,96180	-7,316	9	,000
Paaren 3 HZV Baseline - HZV Week 2	-3,50000	1,25610	,39721	-4,39856	-2,60144	-8,811	9	,000
Paaren 4 HZV Baseline - HZV Week 3	-2,87500	,99121	,49561	-4,45224	-1,29776	-5,801	3	,010
Paaren 5 HZV Baseline - HZV Latest	-,61250	1,50089	,53065	-1,86728	,64228	-1,154	7	,286
Paaren 6 HZV Post Ligatur - HZV Week 1	-3,57000	,82469	,26079	-4,15995	-2,98005	-13,689	9	,000
Paaren 7 HZV Post Ligatur - HZV Week 2	-4,23000	1,12255	,35498	-5,03302	-3,42698	-11,916	9	,000
Paaren 8 HZV Post Ligatur - HZV Week 3	-3,52500	,93229	,46615	-5,00848	-2,04152	-7,562	3	,005
Paaren 9 HZV Post Ligatur - HZV Latest	-1,36250	,87331	,30876	-2,09261	-,63239	-4,413	7	,003
Paaren 10 HZV Week 1 - HZV Week 2	-,66000	,85401	,27006	-1,27092	-,04908	-2,444	9	,037
Paaren 11 HZV Week 1 - HZV Week 3	-,55000	,88882	,44441	-1,96431	,86431	-1,238	3	,304
Paaren 12 HZV Week 1 - HZV Latest	2,40000	1,20238	,42511	1,39479	3,40521	5,646	7	,001
Paaren 13 HZV Week 2 - HZV Week 3	,15000	,23805	,11902	-,22879	,52879	1,260	3	,297
Paaren 14 HZV Week 2 - HZV Latest	2,95000	1,38048	,48807	1,79589	4,10411	6,044	7	,001
Paaren 15 HZV Week 3 - HZV Latest	1,56667	1,33167	,76884	-1,74137	4,87471	2,038	2	,178

Tabelle 10: T Test bei gepaarten Stichproben – Herzzeitvolumen

6.3.6 Herzindex

		Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
		Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere	Obere			
Paaren 1	HI Baseline - HI Post Ligatur	,30187	,42965	,10741	,07293	,53082	2,810	15	,013
Paaren 2	HI Baseline - HI Woche 1	-1,54300	,67691	,21406	-2,02723	-1,05877	-7,208	9	,000
Paaren 3	HI Baseline - HI Woche 2	-1,89400	,64455	,20383	-2,35509	-1,43291	-9,292	9	,000
Paaren 4	HI Baseline - HI Woche 3	-1,65750	,58705	,29352	-2,59162	-,72338	-5,647	3	,011
Paaren 5	HI Baseline - HI Latest	-,32875	,78574	,27780	-,98564	,32814	-1,183	7	,275
Paaren 6	HI Post Ligatur - HI Woche 1	-1,93100	,45996	,14545	-2,26004	-1,60196	-13,276	9	,000
Paaren 7	HI Post Ligatur - HI Woche 2	-2,28200	,55063	,17413	-2,67590	-1,88810	-13,106	9	,000
Paaren 8	HI Post Ligatur - HI Woche 3	-2,00500	,56158	,28079	-2,89859	-1,11141	-7,141	3	,006
Paaren 9	HI Post Ligatur - HI Latest	-,72875	,45367	,16040	-1,10802	-,34948	-4,543	7	,003
Paaren 10	HI Woche 1 - HI Woche 2	-,35100	,43872	,13874	-,66484	-,03716	-2,530	9	,032
Paaren 11	HI Woche 1 - HI Woche 3	-,40000	,55106	,27553	-1,27686	,47686	-1,452	3	,242
Paaren 12	HI Woche 1 - HI Latest	1,31750	,64124	,22671	,78141	1,85359	5,811	7	,001
Paaren 13	HI Woche 2 - HI Woche 3	,02500	,13329	,06665	-,18710	,23710	,375	3	,733
Paaren 14	HI Woche 2 - HI Latest	1,61125	,71834	,25397	1,01070	2,21180	6,344	7	,000
Paaren 15	HI Woche 3 - HI Latest	,91333	,79027	,45627	-1,04982	2,87648	2,002	2	,183

Tabelle 11: T Test bei gepaarten Stichproben – Herzindex

6.3.7 Echokardiographie

		Gepaarte Differenzen				T	df	Sig. (2-seitig)	
		Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere				Obere
Paaren 1	EF Baseline - EF Post Ligatur	30,28928	23,07747	9,42134	6,07096	54,50760	3,215	5	,024
Paaren 2	EF Baseline - EF Latest	14,09571	10,47376	3,95871	4,40911	23,78232	3,561	6	,012
Paaren 3	EF Post Ligatur - EF Latest	-8,82000	11,52584	8,15000	- 112,37557	94,73557	-1,082	1	,475
Paaren 4	EDV Baseline - EDV Post Ligatur	3,96667	27,61432	15,94314	-64,63111	72,56445	,249	2	,827
Paaren 5	EDV Baseline - EDV Latest	-21,44667	17,53319	7,15789	-39,84662	-3,04671	-2,996	5	,030
Paaren 7	ESV Baseline - ESV Post Ligatur	-16,85000	19,25091	11,11452	-64,67191	30,97191	-1,516	2	,269
Paaren 8	ESV Baseline - ESV Latest	-19,99167	14,86257	6,06762	-35,58898	-4,39435	-3,295	5	,022
Paaren 10	SV Baseline - SV Post Ligatur	20,80000	27,97092	16,14902	-48,68362	90,28362	1,288	2	,327
Paaren 11	SV Baseline - SV Latest	-1,51000	5,75775	2,35059	-7,55238	4,53238	-,642	5	,549

Tabelle 12: T Test bei gepaarten Stichproben – Echokardiographie

6.3.8 Körpergewicht

		Gepaarte Differenzen							
		Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz		T	df	Sig. (2- seitig)
					Untere	Obere			
Paaren 1	Weight Baseline - Weight Week 1	,92308	1,38212	,38333	,08787	1,75828	2,408	12	,033
Paaren 2	Weight Baseline - Weight Week 2	1,08333	2,23437	,64501	-,33632	2,50299	1,680	11	,121
Paaren 3	Weight Baseline - Weight Week 3	,50000	2,16795	,88506	-1,77512	2,77512	,565	5	,597
Paaren 4	Weight Baseline - Weight Latest	1,08333	2,39159	,69039	-,43621	2,60288	1,569	11	,145
Paaren 5	Weight Week 1 - Weight Week 2	,08333	1,44338	,41667	-,83374	1,00041	,200	11	,845
Paaren 6	Weight Week 1 - Weight Week 3	-,66667	1,36626	,55777	-2,10047	,76714	-1,195	5	,286
Paaren 7	Weight Week 1 - Weight Latest	,08333	1,56428	,45157	-,91056	1,07723	,185	11	,857
Paaren 8	Weight Week 2 - Weight Week 3	,00000	1,09545	,44721	-1,14960	1,14960	,000	5	1,000
Paaren 9	Weight Week 2 - Weight Latest	,00000	1,00000	,30151	-,67181	,67181	,000	10	1,000
Paaren 10	Weight Week 3 - Weight Latest	-,20000	,44721	,20000	-,75529	,35529	-1,000	4	,374

Tabelle 13: T Test bei gepaarten Stichproben – Körpergewicht

6.3.9 Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
HF Baseline	17	53,00	83,00	72,1176	9,43320
HF Post Ligatur	17	56,00	119,00	73,8824	15,48742
HF Week 1	13	79,00	125,00	104,9231	14,09764
HF Week 2	11	75,00	124,00	100,0909	15,55927
HF Week 3	6	95,00	109,00	100,8333	5,19294
HF Latest	11	46,00	153,00	100,2727	28,17123
ZVD Baseline	17	2,00	20,00	9,6471	5,85172
ZVD Post Ligatur	17	2,00	18,00	10,1765	4,87641
ZVD Week 1	12	6,00	14,00	8,8333	2,55248
ZVD Week 2	8	9,00	19,00	13,0000	3,74166
ZVD Week 3	5	8,00	16,00	11,4000	3,20936
ZVD Latest	10	4,00	19,00	8,0000	4,16333
MAP Baseline	17	54,00	98,00	75,2353	13,74104
MAP Post Ligatur	17	51,00	86,00	69,8824	9,94285
MAP Week 1	13	72,00	92,00	83,7692	6,30018
MAP Week 2	11	79,00	98,00	88,1818	5,91301
MAP Week 3	6	78,00	94,00	87,0000	5,44059
MAP Latest	11	33,00	94,00	67,4545	16,08952
PAPm Baseline	17	9,00	22,00	14,5294	4,09447
PAPm Post Ligatur	17	9,00	23,00	17,0000	4,10792
PAPm Week 1	13	13,00	21,00	17,3077	2,86893
PAPm Week 2	11	12,00	26,00	19,1818	4,26188
PAPm Week 3	6	20,00	24,00	22,5000	1,97484
PAPm Latest	10	12,00	27,00	18,4000	4,52647
HZV Baseline	16	2,20	5,80	3,3750	,89554
HZV Post Ligatur	16	1,60	4,30	2,8063	,71505
HZV Week 1	10	4,70	7,80	6,1800	,84958
HZV Week 2	10	4,70	8,30	6,8400	1,12171
HZV Week 3	4	4,30	7,80	6,4500	1,51548
HZV Latest	8	2,60	4,70	3,8500	,75214
EF Baseline	13	48,01	88,11	63,2369	12,83894
EF Post Ligatur	6	19,42	51,46	34,8307	13,11747
EF Latest	7	34,73	52,13	42,9543	5,73017
EDV Baseline	9	35,20	79,10	55,1267	12,13120
EDV Post Ligatur	4	30,20	73,50	48,6250	18,15023
EDV Latest	6	36,75	98,67	70,3783	22,28257

ESV Baseline	9	15,40	30,05	22,2533	4,99706
ESV Post Ligatur	4	17,77	55,05	31,8050	16,92240
ESV Latest	6	17,58	59,90	41,5967	15,61702
SV Baseline	9	16,90	54,80	32,8789	11,02887
SV Post Ligatur	4	9,75	26,70	16,8500	7,50367
SV Latest	6	19,50	38,77	28,8367	7,10773
Ligaturen	17	1	6	2,76	1,348
Anzahl der Ligaturen	17	1	5	2,71	1,213
Rasse	17	1	2	1,59	,507
Weight Baseline	17	45,00	72,00	62,2353	6,09846
Weight Week 1	13	45,00	70,00	60,8462	5,92799
Weight Week 2	12	45,00	68,00	60,5833	5,77547
Weight Week 3	6	46,00	62,00	57,5000	5,82237
Weight Latest	12	58,00	68,00	62,0833	2,87492
postop days	13	7,00	22,00	15,1538	4,68768
signs of clinical HF	13	4,00	14,00	7,6154	3,04243
diuretic Therapy	13	,00	6,00	2,0000	2,67706
OP Time	17	120,00	238,00	160,5294	33,80850

Tabelle 14: Deskriptive Statistik aller Parameter

6.4 Abbildungen

Versuch-Nr: Greta
 visitiert durch: C. Tarnegroza
 OP Datum: 18.4.16

Datum und Untersuchungszeit	Scoring	Allgemeinzustand und Untersuchungsbefund			Wunddokumentation/Verlaufsverlauf	Temperatur	Geräte (Kabel)	Monitoring stattgefunden	Gewichte	Ausscheidung (Stuhl)	BGA / BB	To do
		Neuro	Pulmo	Abdomen								
20.4.16	7	gute Reaktion aber etwas verärgert	opB	cpB	Wunde rean + re210, Hautempfindlich, rean + re210	-	✓	✓	57	viel Speichel, gute Muskulatur, Frisch + normal	vena ✓	Empflox, Erimedyl, Glucose 20 Lose PAUSE
27.4.16	4	gute Reaktion	opB	cpB	Wunde rean + re210, Hautempfindlich, rean + re210	-	✓	✓	59	Schleim viel aus! Frisch + normal	vena ✓	Empflox, Erimedyl, Glucose 20 Lose PAUSE
28.4.16	6	gute Reaktion	opB	cpB	Wunde rean + re210, Hautempfindlich, rean + re210	-	✓	✓	60,5	gute Reaktion, Frisch + normal	vena ✓ BB ✓	Empflox, Erimedyl, Glucose 20 Lose PAUSE
29.4.16	9	schwach müde, verärgert Reaktion	opB	cpB	Hautempfindlich, rean + re210, Wunde rean + re210	-	✓	✓	59	gute Reaktion, Frisch + normal	vena ✓ BGA ✓	Wundverband, Lose PAUSE, Rückgang Dr. Payer
30.4.16	6	A2 etwas besser, Schwach müde, verärgert Reaktion	opB	cpB	Hautempfindlich, rean + re210, Wunde rean + re210	-	✓	✓	59	gute Reaktion, Frisch + normal	vena ✓	Lose PAUSE, Erimedyl, Glucose 20
01.05.16	4	A2 besser	opB	cpB	Hautempfindlich, rean + re210, Wunde rean + re210	-	✓	✓	59	gute Reaktion, Frisch + normal	vena ✓	Lose PAUSE bei p. Glucose, Erimedyl, Glucose 20
02.05.16	3	A2 gut	opB	cpB	Hautempfindlich, rean + re210, Wunde rean + re210	-	✓	✓	59	gute Reaktion, Frisch + normal	vena ✓	Erimedyl, Lose PAUSE, Glucose 20

Hepazin 6, max. 5.000 IE / d

Abb. 37: Checkliste zur postoperativen Visite, exemplarisch von Versuchstier Nr. 3

Scoring Sheet

Parameter	Merkmal	Score	Datum	Datum	Datum
			19.4.16	20.4.16	21.04.16
Verhalten allgemein (in der Herde), Wiederkäuen	normal	0			
	ggr. Veränderung des Verhaltens, gelegentl. Zähneknirschen	1	✓	1	
	herabgesetzte Mobilität, zeitweise Absonderung von der Herde, reduzierte Aufmerksamkeit, häufigeres Zähneknirschen, Wiederkäuen deutlich reduziert	2			2 Mobi ↓ Zähneknirschen
	Immobilität, Stöhnen/ständiges Zähneknirschen, kein Wiederkäuen, präkomatöser Zustand,	4			
Provoziertes Verhalten	normale Reaktion	0	0	0	
	ggr. verzögerte aber auf „Stimulation“ (Ansprechen, Berührung) noch normale Reaktion	1			1
	deutlich herabgesetzte Reaktion auch auf Stimulation (z.B. Aufstehen nur nach deutlicher Stimulation durch Berührung)	2			
	kaum Reaktion auf Ansprechen/Berührung, nicht mehr zum Aufstehen zu bewegen	6			
Klinische Zeichen	Puls, Atmung, Temperatur normal	0	0	0	0
	ggr. Veränderungen in Herz- und/oder Atemfrequenz	1			
	mgr. Erhöhung der Herz-/Atemfrequenz (HF: 110-140, AF: 60-70), leichtes Fieber	3			
	hgr. Tachykardie/ Tachypnoe (HF > 140, AF > 80), hohes Fieber oder Hypothermie	4			
Futter-/Wasser-aufnahme, Körpergewicht	normal	0			
	ggr. herabgesetzt, Gewichtsverlust < 10% (zum Anfangsgewicht)	1	1	1	1
	deutlich herabgesetzte Futteraufnahme, Gewichtsverlust 10 – 20%	3			
	keine Futter-/Wasseraufnahme, Gewichtsverlust > 20% (des Anfangsgewichtes)	4			
Echokardiographie	EF normal (60-80%)	0			
	leicht eingeschränkt (45-60%)	1			
	mgr eingeschränkt (30-45%)	2			
	hgr <30%	3			
Wenn mehr als einmal 3 Punkte vergeben wurden		2 -5			
1 Extrapunkt pro Kategorie					
Bei Therapieresistenz: je 1 Extrapunkt					
Summe			2	2	4

Abb. 38: Scoring Sheet zur Einschätzung des postoperativen Verhaltens der Tiere, exemplarisch von Versuchstier Nr. 3

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Diyar Saeed für die Überlassung des interessanten Themas, die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Versuche, die ständige Diskussions- und Hilfebereitschaft bei Rückfragen sowie die konstruktive Kritik und die wertvollen Anregungen während des gesamten Promotionsvorhabens.

Bei Dr. med. Daniel Scheiber möchte ich mich besonders herzlich bedanken für die engagierte kardiologische Unterstützung bei dem Erlernen und der Durchführung der Echokardiographie, die fachspezifischen Ratschläge und die tolle Zusammenarbeit.

Vielen Dank an das gesamte Team der ZETT für die schöne Zusammenarbeit, das gute Arbeitsklima und vor allem die kompetente und liebevolle Pflege und Mitbetreuung der Versuchstiere. Dabei gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Sager, Frau Knorr, Frau Schrey und Frau Knitter für das Engagement, die Hilfestellungen und Problemlösungen sowie die tatkräftige Unterstützung, welche maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein größter Dank gilt aber meiner Mutter, meiner Schwester und meinen Großeltern Siegfried und Käthe Kunze. Ihr seid die wichtigsten Säulen in meinem Leben.