

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR HERZ-, THORAX- UND HERZNAHE GEFÄßCHIRURGIE  
DIREKTOR: PROF. DR. MED. CHRISTOF SCHMID  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Rückenmarkspfusion nach Ligatur aller thorakoabdominellen Interkostal- und  
Lumbalarterien.  
Kann das Kollateralsystem die Paraplegie verhindern?*

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
*der Medizin*

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
*Tobias Homann*

2009

Dekan: Prof. Dr. med. Bernhard Weber

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christof Schmid

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Piotr Kasparzak

Tag der mündlichen Prüfung: 11. März 2010

Diese Arbeit ist meinen Eltern gewidmet, für ihre uneingeschränkte Unterstützung in jeder Lebenslage.

## **Zusammenfassung**

### **Hintergrund**

Die Therapie von ausgedehnten thorakoabdominellen Aortenaneurysmen (TAAA) stellt sowohl chirurgisch als auch interventionell eine große Herausforderung dar. Ziel dieser Arbeit ist es, eine bessere Vorstellung über das Kollateralsystem des Rückenmarks zu bekommen. Das Wissen über die vorherrschenden hämodynamischen Verhältnisse im Rückenmark ist unabdingbare Grundvoraussetzung bei der chirurgischen und interventionellen Therapie.

### **Methoden**

Im Tierversuch (Schwein, 28,9 +/- 3,8 kg) wurde ein Katheter in die Lumbalarterie L1 positioniert, um kontinuierlich den spinalen Perfusionsdruck (SCPP) zu messen. Die Interkostal- und Lumbalarterien wurden in kraniokaudaler Richtung bei 32°C ligiert. Die Rückenmarksfunktion wurde mit Hilfe der motorisch evozierten Potentiale (MEP's) bis eine Stunde nach Ligatur überwacht. Der spinale Perfusionsdruck sowie die motorische Funktion der Versuchstiere wurden intermittierend 5 Tage postoperativ überwacht.

### **Ergebnisse**

Im Mittel konnten 14,4 +/- 0,7 Arterien ligiert werden. Bei allen Versuchstieren waren die MEP's intraoperativ zu jedem Zeitpunkt präsent. Der SCPP fiel nach Ligatur der letzten Arterie von 68 +/- 7 mmHg (77% des mittleren arteriellen Drucks, vor Ligatur der ersten Arterie) auf 22 +/- 6 mmHg. Nach einer Stunde fiel der Druck weiter auf 21 +/- 4 mmHg und erreichte seinen Tiefpunkt fünf Stunden nach Ligatur (19 +/- 4 mmHg).

Im weiteren Verlauf stieg der SCPP kontinuierlich wieder an. Nach 120 Stunden wurde der Ausgangswert wieder erreicht (63 +/- 20 mmHg). Vier Versuchstiere blieben paraplegisch, sechs Versuchstiere erholten sich zufriedenstellend. Vier Tiere konnten laufen, zwei konnten stehen. Es konnte gezeigt werden, dass bei den sechs Versuchstieren mit gutem Ergebnis ein signifikant höherer arterieller Mitteldruck vorherrschte als bei den paraplegischen Tieren.

### **Schlussfolgerung**

Eine Ligatur der Interkostal- und Lumbalarterien bei 32°C führt zu einer spinalen Ischämie verschiedenen Ausmaßes. Es konnte gezeigt werden, dass ein kritischer Druckabfall des SCPP lediglich in den ersten 48 Stunden anhält. Ein adäquater Mitteldruck ist essentiell um einer kritischen Ischämie vorzubeugen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINFÜHRUNG</b> .....	<b>9</b>
1.1 HINTERGRUND .....	9
1.2 AORTENANEURYSMA.....	10
1.2.1 Definition .....	10
1.2.2 Klassifikation.....	10
1.3 AORTENDISSEKTION .....	11
1.3.1 Definition .....	11
1.3.2 Klassifikation.....	11
1.4 EPIDEMIOLOGIE .....	12
1.5 PATHOLOGIE .....	13
1.5.1 Der natürliche Verlauf der alternden Aorta .....	13
1.5.2 Idiopathische zystische Mediadegeneration .....	14
1.5.3 Arteriosklerose.....	14
1.6 GENETISCHE ERKRANKUNGEN .....	14
1.6.1 Marfan- Syndrom.....	14
1.6.2 Ehlers- Danlos- Syndrom .....	15
1.7 INFEKTIÖS BEDINGTE (MYKOTISCHE) ANEURYSMEN .....	15
1.8 GESCHICHTE.....	16
1.9 ANATOMIE.....	16
1.9.1 Arterielle Versorgung des Rückenmarks .....	16
1.9.2 Bluthirnschranke.....	18
1.9.3 Vaskuläre Reaktion auf ein ischämisches Trauma .....	19
1.9.4 Anatomie der arteriellen Versorgung beim Schwein.....	20
1.10 CHIRURGIE, MANAGEMENT UND OPERATIONSTECHNIKEN.....	21
1.10.1 Letalität und Morbidität .....	21
1.10.2 Heparin .....	21
1.10.3 Hypothermie .....	21
1.10.4 Drainage von Liquor cerebrospinalis : „Cerebrospinal fluid (CSF) drainage“ ..	22
1.10.5 Linksherzbypass.....	23
1.10.6 Monitoring der motorisch evozierten Potentiale (MEP`s).....	23
1.11 STUDIEN AM SCHWEINEMODELL.....	24
1.12 ZIEL DER STUDIE .....	25

<b>2 MATERIAL UND METHODIK .....</b>	<b>26</b>
2.1 ERKLÄRUNG ZUR GENEHMIGUNG VON TIERVERSUCHEN .....	26
2.2 ZUSAMMENFASSUNG, VERSUCHSAUFBAU UND OPERATIONSTECHNIK.....	26
2.3 PRÄOPERATIVE VERSORGUNG UND MANAGEMENT DER VERSUCHSTIERE .....	27
2.4 OPERATIVE PHASE DES VERSUCHS.....	28
2.4.1 Anästhesie und Monitoring .....	28
2.4.2 Kühlung und Temperaturmanagement .....	29
2.5 OPERATIONSTECHNIK .....	30
2.5.1 Blutdruck Monitoring.....	30
2.5.2 Monitoring der motorisch evozierten Potentiale (MEP´s).....	30
2.5.3 Präparation der Interkostal- und Lumbalarterien .....	32
2.5.4 Implantation der Messkatheter .....	32
2.5.6 Ligatur der Interkostal- und Lumbalarterien.....	34
2.6 POSTOPERATIVE PHASE DES EXPERIMENTS.....	38
2.6.1 Messung von MAP und SCPP.....	38
2.6.2 Videodokumentation.....	38
2.6.3 Tag 1-5 nach der Operation .....	40
2.6.4 Präparation für die Histologie .....	41
2.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	43
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>44</b>
3.1 FUNKTIONELLES ERGEBNIS DER VERSUCHSTIERE .....	44
3.2 ANZAHL DER LIGIERTEN INTERKOSTAL- UND LUMBALARTERIEN .....	44
3.3 SYSTEMISCHE UND SPINALE DRUCKVERHÄLTNISSE INTRA- UND POSTOPERATIV .....	46
3.4 MEP- MESSUNG .....	49
3.5 ERGEBNISSE DER HISTOPATHOLOGIE .....	49
<b>4 DISKUSSION .....</b>	<b>51</b>
4.1 URSACHEN DER RÜCKENMARKSISCHÄMIE.....	51
4.2 PRÄVENTIONSMAßNAHMEN .....	52
4.3 ERGEBNISSE DIESER STUDIE IM KONTEXT .....	56
4.4 AUSSICHTEN .....	57
<b>5 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>59</b>
<b>6 DANKSAGUNG .....</b>	<b>71</b>

<b>7 CURRICULUM VITAE.....</b>	<b>72</b>
<b>8 ERKLÄRUNG.....</b>	<b>73</b>

## Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AAA	abdominelles Aortenaneurysma
Co <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CSF	Cerebrospinal fluid (Lumbalflüssigkeit)
EDS	Ehlers- Danlos- Syndrom
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii (und andere)
ET-1	Endothelin- 1
Fi	Fraction of Inspired Oxygen (Sauerstoffgehalt bei Inspiration)
F	French
HLM	Herzlungenmaschine
IC	Interkostalarterie
L 1...	Lumbal 1...
LA	Lumbalarterie
LHB	Linksherzbypass
MAP	mean arterial pressure (arterieller Mitteldruck)
MEP's	motorisch evozierte Potentiale
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MS	Marfan- Syndrom
<i>p</i>	Signifikanz
pCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
SCPP	spinal cord perfusion pressure (spinaler Perfusionsdruck)
TAA	thorakales Aortenaneurysma
TAAA	thorakoabdominelles Aortenaneurysma
Th 1...	Thorakal 1...
V	Volt



# 1 Einführung

## 1.1 Hintergrund

Operationen an der Aorta zur Behandlung von thorakalen Aortenaneurysmen (TAA) oder thorakoabdominellen Aortenaneurysmen (TAAA) sind eine der größten gefäßchirurgischen Herausforderungen und bringen eine Vielzahl möglicher Komplikationen mit sich.

Eingriffe dieser Art, insbesondere an der Aorta descendens, führen unweigerlich zu einer Unterbrechung der Blutversorgung der Interkostal- und Lumbalarterien der Aorta und begünstigen so das Auftreten einer spinalen Ischämie.

Letalität und Morbidität nach Eingriffen an der deszendierenden Aorta haben sich in den vergangenen Jahren deutlich verringert. So lag die Letalität in den 80er Jahren bei ca. 40% und sank bis in das Jahr 2005 auf 3,1% bis 3,8% (97).

Trotz dieser bedeutenden Fortschritte ist eine intraoperativ entstandene Rückenmarksischämie mit konsekutiver Paraplegie postoperativ eine der schwerwiegendsten und gefürchtetsten Komplikationen mit einer Inzidenz von 2,8% bis 12% (26, 59, 106). Weiterhin bedrohlich ist der Umstand, dass sich bei einem Teil der Patienten erst Tage nach dem operativen Eingriff ein neurologisches Defizit bis hin zur Paraplegie manifestiert. Dieser Umstand kann ungeachtet der Tatsache eintreten, dass die Patienten unmittelbar postoperativ neurologisch unauffällig waren. Diese Form der „late onset paraplegia“ ist in der Praxis sehr schwer vorhersehbar, hinzu kommt, dass der Pathomechanismus weitgehend ungeklärt ist (50). In den letzten Jahrzehnten wurden einige verschiedene Methoden beziehungsweise Operationsstrategien entwickelt, mit dem Ziel die Inzidenz der neurologischen Komplikationen zu senken und somit das „outcome“ dieser Patienten zu verbessern. Einige dieser Methoden werden jedoch kontrovers diskutiert (5).

In dieser Studie sollte anhand eines Tiermodells die Adaptionfähigkeit der spinalen Perfusion auf eine exzessive Ischämie intra- und postoperativ untersucht werden. Ziel ist es, ein besseres Verständnis über die Umstände zu erlangen, die im klinischen Alltag zu einer Paraplegie nach Eingriffen an der deszendierenden Aorta führen können. Strauch et al. zeigten bereits am Tiermodell die Bedeutung physiologischer Kollateralkreisläufe nach subtotaler Ligatur der Interkostal- und Lumbalarterien (93, 95). Auf welche Weise das Kollateralsystem arbeitet und

inwieweit es eine kritische Ischämie des Rückenmarks kompensieren kann, sollte mit Hilfe dieser Experimente näher untersucht werden.

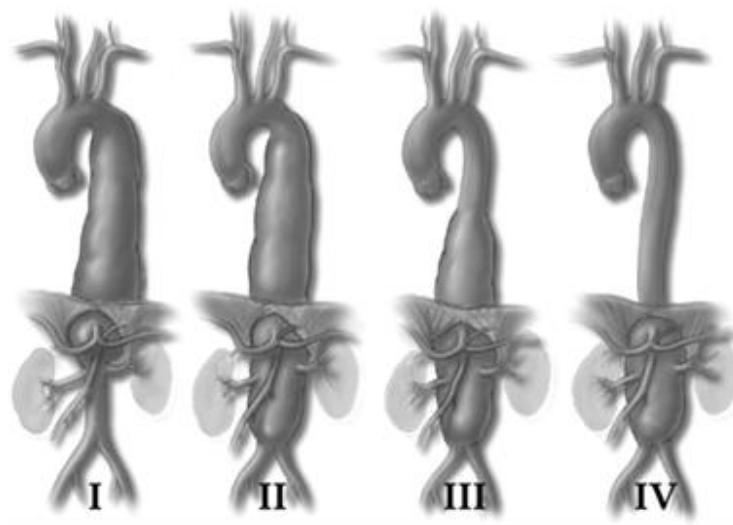
## 1.2 Aortenaneurysma

### 1.2.1 Definition

Ein Aneurysma (griechisch: die Ausweitung, Verbreiterung) ist eine lokalisierte Dilatation, die mehr als das 1,5 fache des in diesem Bereich anzunehmenden Durchmessers des Gefäßes entspricht (54). Ein Aneurysma der Aorta descendens, welches von der linken Arteria (A.) subclavia bis hin zum Hiatus des Zwerchfells reicht, wird als thorakales Aortenaneurysma bezeichnet. Reicht das Aneurysma über den Hiatus hinaus liegt definitionsgemäß ein thorakoabdominelles Aortenaneurysma vor. Ist das Aneurysma nur auf den Bereich unterhalb des Zwerchfells beschränkt, handelt es sich um ein abdominelles Aortenaneurysma (AAA).

### 1.2.2 Klassifikation

Es gibt eine Reihe von Klassifikationen um Aneurysmen der Aorta einzuteilen. Am häufigsten wird zur Klassifizierung der thorakoabdominellen Aortenaneurysmen die Crawford Klassifikation verwendet.



**Abbildung Nr.1:** Crawford Klassifikation für thorakoabdominelle Aneurysmen, aus Cardiac Surgery in the Adult.

Wie aus der Abbildung Nr.1 hervorgeht, entspringt das Typ I- Aneurysma unmittelbar nach dem Abgang der linken A. subclavia und endet kurz unterhalb des Zwerchfells. Der Truncus coeliacus, die A. mesenterica superior und die Nierenarterien können mit betroffen sein, definitionsgemäß jedoch nie der Bereich unterhalb der Nierenarterien (infrarenal). Reicht das Aneurysma über die Nierenarterien hinaus spricht man von einem Typ II- Aneurysma. Dies kann sich bis zur Bifurkation der Arteriae (Aa.) Iliacae erstrecken. Typ III- Aneurysmen beginnen thorakal unterhalb des 6. Interkostalraums und reichen bis zur Bifurkation. Typ IV- Aneurysmen erstrecken sich über die abdominelle Aorta unterhalb des Zwerchfells hinaus.

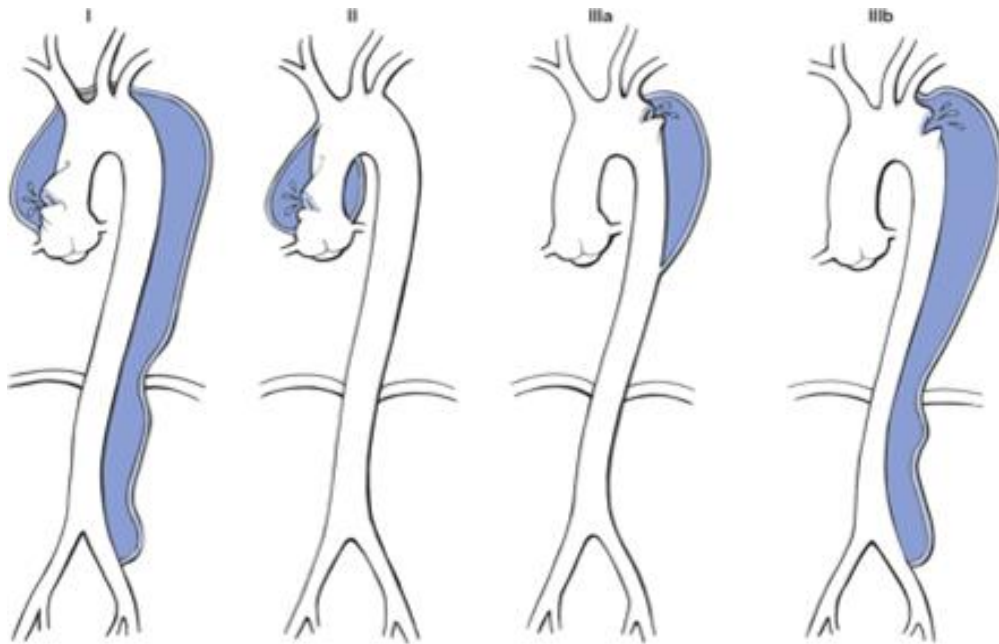
## **1.3 Aortendissektion**

### **1.3.1 Definition**

Eine Aortendissektion ist eine Ruptur der Intima der Aorta, mit Ausbildung eines falschen Lumens zwischen Intima und Media, mit möglicher Ruptur nach außerhalb und/oder konsekutiver Minderperfusion der Organe über das falsche Lumen (20).

### **1.3.2 Klassifikation**

Für die Aortendissektion haben sich die Klassifikationen nach DeBakey und Stanford etabliert. Die Typ I- Dissektion nach DeBakey beschreibt eine Dissektion der gesamten Aorta mit Eintrittslumen im Bereich der Aorta ascendens. Nach DeBakey Typ II ist lediglich die Aorta ascendens betroffen. Diese beiden Typen werden nach Stanford in eine Typ A- Dissektion zusammengefasst. DeBakey Typ IIIa oder Typ IIIb beginnen distal der linken A. subclavia, wobei sich die Typ IIIb- Dissektion bis in das Abdomen fortsetzt. Diese beiden Typen werden auch als Stanford Typ B zusammengefasst (9, 27).



**Abbildung Nr.2:** Klassifikation für Aortendissektionen, aus Cardiac Surgery in the Adult.

## 1.4 Epidemiologie

Das Aortenaneurysma und insbesondere das AAA ist eine Erkrankung, deren Inzidenz sich in den vergangenen Jahrzehnten vervielfacht hat.

Lilienfeld et al. untersuchten die jährliche altersadaptierte Zunahme der Letalität von Aortenaneurysmen bei Männern und Frauen, sowie weißen und nicht-weißen Männern und Frauen zwischen 1951 und 1981 in den Vereinigten Staaten von Amerika. Es konnte eine jährliche Zunahme der Letalität von 17% bei weißen Männern und 12% bei weißen Frauen, im Vergleich zu 14% bei nicht-weißen Männern und 15% bei nicht-weißen Frauen festgestellt werden. Die Gesamtleitfähigkeit von Patienten mit Aortenaneurysmen stieg in den USA von 2.500 Toten auf 14.000 Tote pro Jahr (65). Weitere Studien in den USA und England kamen zu vergleichbaren Ergebnissen im selben Zeitraum.

In Minnesota hat sich die Inzidenz des AAA's in den Jahren von 1951 bis 1981 versiebenfacht, mit einer Gesamtinzidenz von 36,5 auf 100.000 Personenjahre. In England stieg die altersadaptierte Letalität bei Patienten mit Aortenaneurysmen bei Männern von 2,4 auf 47,1 Personen auf 100.000 Personen (ca. 20 fach) und für

Frauen von 2,0 auf 22,2 Personen auf 100.000 Personen (ca. 11 fach) (42, 71). Für Männer in Westaustralien stieg die Prävalenz der AAA's von 74,5 auf 117,2 Personen pro 100.000 Personen und für Frauen von 17,5 auf 33,9 Personen pro 100.000 Personen (Männer und Frauen im Alter über 55 Jahre) (15). 1991 wurden in den USA 16.696 Todesfälle Aortenaneurysmen zugeordnet. 84% der Betroffenen waren über 65 Jahre alt, 35,4% davon waren Frauen. Der Anteil der AAA's betrug 52,1%.

Betrachtet man alle Typen von Aortenaneurysmen haben Männer eine höhere altersadaptierte Todesrate als Frauen. Das Verhältnis von Männern zu Frauen in der weißen Bevölkerung entspricht 3,2: 1, in der farbigen Bevölkerung liegt das Verhältnis von Männern zu Frauen bei 1,8: 1. Weiße Männer haben ab dem 75. Lebensjahr eine ca. dreifach höhere altersadaptierte Todesrate als farbige Männer. Farbige Frauen haben bis zum 65. Lebensjahr eine höhere altersadaptierte Todesrate als weiße Frauen.

Bei den Aortendissektionen gibt es bezüglich dieser Verteilung jedoch Unterschiede. Die Rate der Aortendissektionen ist in der Gruppe farbiger Männer am höchsten, gefolgt von weißen Männern, farbigen Frauen und letztlich weißen Frauen. Isoliert betrachtet für das AAA liegt die altersadaptierte Todesrate bei weißen Männern am höchsten, gefolgt von farbigen Männern. Bei diesen treten Aortendissektionen etwa doppelt so häufig auf wie bei Frauen insgesamt. Weiße Frauen betrifft diese Erkrankung etwas häufiger als farbige Frauen (44).

## **1.5 Pathologie**

Die größte Bedeutung für die Elastizität der Aorta hat die Media, die aus ca. 45- 55 Schichten Elastin, Kollagen und glatten Muskelzellen aufgebaut ist. Der Anteil an Elastin ist in der Aorta ascendens am stärksten ausgeprägt und nimmt mit dem distalen Verlauf der Aorta kontinuierlich ab (104). Voraussetzung für die Entstehung eines Aortenaneurysmas ist eine Schwäche der Aortenwand, insbesondere der Media. Ursachen für dieses Krankheitsbild können erworben oder angeboren sein.

### **1.5.1 Der natürliche Verlauf der alternden Aorta**

Schlatmann et al. beschrieben 1977 die histopathologischen Veränderungen an 100 Aortenpräparaten verschiedenen Alters und konnten verschiedene Veränderungen

definieren. Eine Ansammlung von mukoidem Material als zystische Medianekrose, Abbruch des Elastinfillaments als Elastinfragmentation, Hyperplasie der glatten Muskelzellen und des Kollagens als Fibrose und Bereiche vermehrter kernloser Zellen als Medianekrose. Die Ausprägung dieser Veränderungen korrelierte mit zunehmendem Alter der untersuchten Patienten (90). Außer dem Alter haben das Geschlecht und die Körperoberfläche einen Einfluss auf die Pathogenese dieser Erkrankung (76).

### **1.5.2 Idiopathische zystische Mediadegeneration**

Bezogen auf die Aorta ascendens stellt die idiopathische zystische Mediadegeneration die häufigste Ursache für ein Aneurysma der Aorta ascendens dar (75). Wie bereits oben erwähnt, ist die Degeneration der elastischen Fasern eine normale Erscheinung der alternden Aorta. Bei einigen Individuen scheint dieser Prozess jedoch schneller fortzuschreiten als bei anderen, was somit die Ausbildung eines Aortenaneurysmas beschleunigt.

### **1.5.3 Arteriosklerose**

Aneurysmen der deszendierenden Aorta hingegen sind am häufigsten arteriosklerotischer Herkunft. Durch den invasiven Prozess der Arteriosklerose mit Ausbildung von Atheromen in der Gefäßwand wird der Untergang von elastischen Fasern und glatten Muskelzellen begünstigt. Dies hat einerseits eine Aufweichung der Aortenwand zufolge, andererseits verliert die Aorta durch die zunehmende Verkalkung an Elastizität (11).

## **1.6 Genetische Erkrankungen**

### **1.6.1 Marfan- Syndrom**

Das Marfan- Syndrom (MS) bezeichnet eine generalisierte Bindegewebserkrankung mit variabler Expressivität und folgt einem autosomal dominanten Erbgang (79). Der Gendefekt betrifft das Fibrillin- Gen, welches auf dem Chromosom 15 lokalisiert ist (33, 34, 55, 62, 99). In ca. 1/3 der Fälle handelt es sich um Neumutationen (87). Die Inzidenz beträgt ca. ein Kind auf 10.000 Geburten (78). Fibrillin ist eines der wichtigsten Bestandteile des elastischen Bindegewebes (73). Das abnorme

Bindegewebe neigt in diesem Fall zu Veränderungen, ähnlich wie sie bei der zystischen Medianekrose vorkommen, jedoch bereits im juvenilen Alter. Marfan Patienten neigen weiterhin in einem höheren Maße zu Dissektionen. 75- 85% der Patienten zeigen eine Dilatation der Aortensinus mit begleitender Aortenklappeninsuffizienz (68). Charakteristische Veränderungen sind außerdem lange, schmale Extremitäten (Dolchiostenomelie, Arachnodaktylie), Trichter- oder Hühnerbrust, nicht familiärer Hochwuchs, Leistenhernien, Mitralklappenprolaps und Subluxatio- oder Luxatio lentis.

### **1.6.2 Ehlers- Danlos- Syndrom**

Als eine weitere ererbte Bindegewebserkrankung ist das Ehlers- Danlos- Syndrom (EDS) zu nennen, welches in unterschiedlicher Ausprägung auftritt. Ursache für das EDS ist ein Defekt des Typ III Kollagens (14). Das EDS Typ IV ist mit einer erhöhten Inzidenz an kardiovaskulären Komplikationen assoziiert, wie z.B. spontanen Rupturen der Aorta, wobei vorwiegend die Aorta ascendens betroffen ist (14, 77). Das EDS Typ IV tritt meist sporadisch auf oder folgt einem autosomal dominanten Erbgang. Die spontane Ruptur der Aorta ist die häufigste Todesursache dieser Patienten, vorwiegend im Bereich der mesenterialen Gefäße (77). Seltener kommt es jedoch, anders als beim Marfan Syndrom, zu akuten Dissektionen (18, 80).

## **1.7 Infektiös bedingte (mykotische) Aneurysmen**

Aneurysmen deren Ursprung eine bakterielle Infektion der Aortenwand ist werden mykotische Aneurysmen genannt. Häufiger Ausgangspunkt sind bei Aneurysmen der Aorta ascendens endokarditische Prozesse, ausgehend von nativen oder prothetischen Klappen des linken Herzens (40).

Die häufigsten Keime, die in diesem Zusammenhang isoliert werden können, sind in absteigender Reihenfolge: Der Staphylokokkus aureus, Staphylokokkus epidermidis, Salmonellen und Streptokokken (16).

Eine Sonderform unter den mykotischen Aneurysmen stellt das syphilitische Aneurysma dar, welches jedoch durch die Einführung adäquater antibiotischer Therapien immer seltener geworden ist. Ein bereits entstandenes Aneurysma kann die antibiotische Therapie jedoch nicht mehr rückläufig machen. Der verantwortliche Keim der Syphilis ist der Spirochäte Treponema pallidum. Eine Endarteritis der Vasa

vasorum führt zur Ischämie der Media. Dies hat den Untergang der glatten Muskelzellen und der elastischen Fasern zur Folge. Im weiteren Verlauf beginnt ein fibrotischer Umbau der Media, die aufgrund dessen zunehmend dilatiert. Vorwiegend betroffen sind der Aortenbogen, sowie die Aorta ascendens (48, 81).

## **1.8 Geschichte**

Der erste Ersatz eines Aneurysmas der Aorta descendens erfolgte bereits 1951 durch Lam und Aram, die hierfür einen Homograft verwendeten (60). Mit Einführung der Herzlungenmaschine erfolgte dann 1953 auch der erste Ersatz der Aorta ascendens ebenfalls mit einem Homograft durch Cooley und DeBakey (21, 30). Nach den Homografts folgte 1956 und 1957 die Entwicklung der Dacron- und Teflonprothesen. Dacron wurde von DeBakey in einem Kurzwarengeschäft in Houston entdeckt. Seine Ehefrau soll den Angaben nach die passende Prothese mit einer handelsüblichen Nähmaschine genäht haben. Im gleichen Jahr (1956) wurde erstmals die thorakoabdominelle Aorta über den Truncus coeliacus, die A. mesenterica superior und die Nierenarterien hinweg, ersetzt (32). Ein Jahr darauf folgte erstmals der Ersatz des Aortenbogens mit einem Homograft durch DeBakey (31, 91).

## **1.9 Anatomie**

### **1.9.1 Arterielle Versorgung des Rückenmarks**

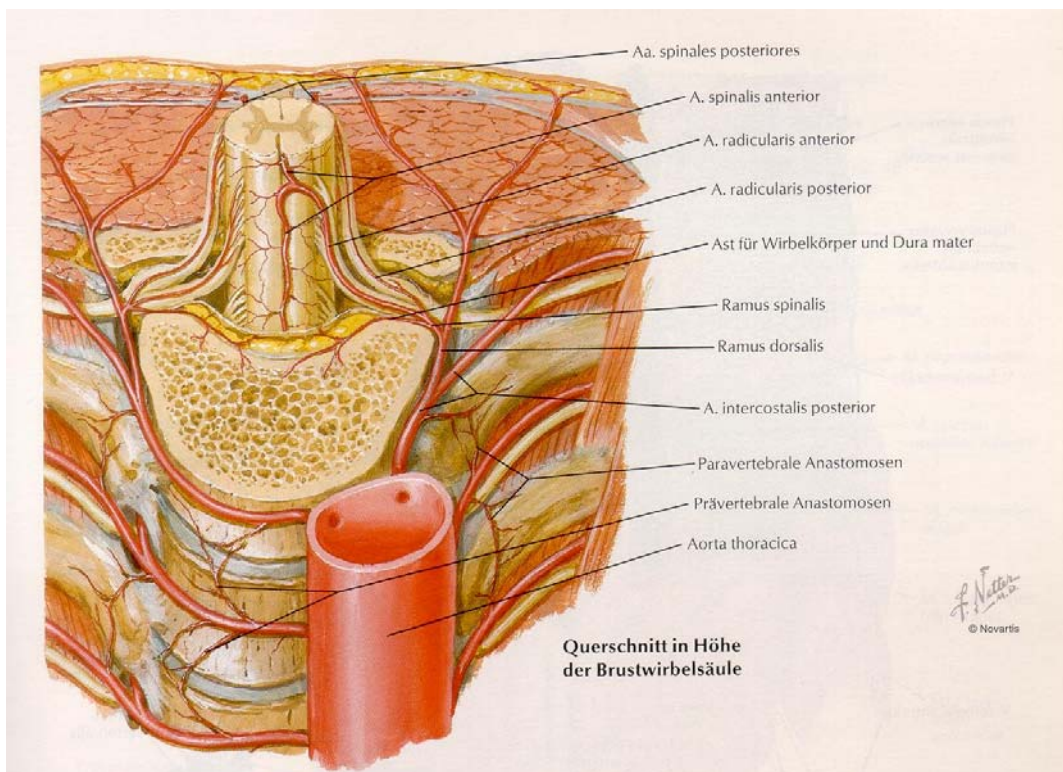
Das Rückenmark wird von drei Hauptarterien versorgt, die längs des Rückenmarks verlaufen. An der Vorderseite die A. spinalis anterior, welche von den Rami spinalis der A. vertebralis und A. cervicalis ascendens versorgt wird und in ihrem weiteren Verlauf durch die Rami spinalis der Interkostal- und Lumbalarterien versorgt wird. Sie verläuft anterior in der medianen Fissur des Rückenmarks. Die zwei Aa. spinalis posterior verlaufen in der Nachbarschaft der Eintrittspforten der dorsalen Wurzeln des Rückenmarks und werden über die Rami spinalis posterior (radicularis) versorgt. Die Aa. spinalis posterior werden ebenfalls von den Rami spinalis versorgt, welche entlang der Nervenwurzeln verlaufen und wiederum durch die Interkostal-, Cervikal- und Lumbalarterien versorgt werden. Anteriore und posteriore Spinalarterien sind



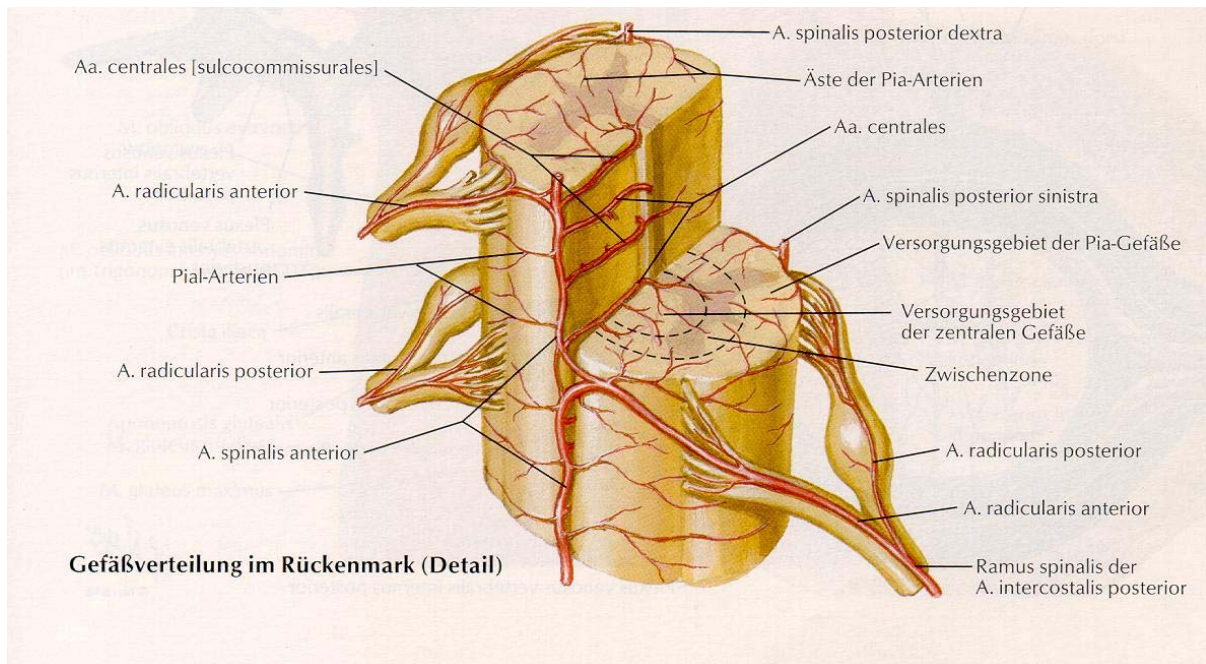
über zahlreiche Anastomosen miteinander verbunden und bilden den sogenannten Pial- Plexus, ein dichtverzweigtes irreguläres Netz von Arteriolen auf der Oberfläche der Pia mater.

Adamkiewicz beschrieb bereits 1882 eine Interkostalarterie, die in den Bereichen zwischen Th. 9 und Th. 12 ihren Ursprung nimmt (A. radicularis magna). Es handelt sich um ein im Vergleich zu den anderen Interkostalarterien größerkalibriges Gefäß, welches maßgeblich an der Blutversorgung des Rückenmarks Teil hat (4). Eine Reihe von Chirurgen unterstützt die Theorie, dass mit Ligatur dieser Segmentarterie eine irreversible Ischämie mit daraus resultierender Paraplegie nicht mehr zu vermeiden ist.

Nachdem sich die anteriore Spinalarterie in ihre Endäste aufgeteilt hat, versorgt sie einen Großteil der grauen Substanz sowie die restlichen vorderen 2/3 des Rückenmarks. Die posterioren Spinalarterien versorgen die dorsale weiße Substanz und die Hinterhörner des Rückenmarks.



**Abbildung Nr.3:** Abgänge der Interkostalarterien in Höhe der Aorta thorakalis, aus F.H. Netter: Atlas der Anatomie des Menschen.



**Abbildung Nr.4:** Gefäßverteilung im Rückenmark, aus F.H. Netter: Atlas der Anatomie des Menschen.

### 1.9.2 Bluthirnschranke

Wie das zentrale Nervensystem ist auch das Rückenmark durch die Bluthirnschranke von der direkten Blutversorgung isoliert. Diese Barriere wird durch eine bestimmte Art spezialisierter Endothelzellen gebildet, die sich um die Kapillargefäße des Rückenmarks ausgebildet haben. Diese Zellen sollen das Rückenmark vor potentiell toxischen Substanzen schützen und kontrollieren den Übertritt der Moleküle vom Blut in die Nervenzelle. Diese schützende Funktion wird durch eine Reihe von mikroanatomischen Strukturen gewährleistet.

Zwischen den Endothelzellen gelegene sogenannte „tight junctions“ verhindern das Übertreten von großen Molekülen in den Intrazellulärraum und somit in die Nervenzelle. Die „tight junctions“ werden unterstützt durch zellfressende Glia- Zellen, die man Astrozyten nennt. Eine weitere Barriere bildet die negativ geladene Glykokalix, die sich auf der Innenseite der Endothelzellen befindet. Sie verhindert, dass ebenfalls negativ geladene Moleküle aus dem Plasma in die Nervenzelle übertreten können. Die unter den Endothelzellen gelegene Basalmembran bildet eine weitere Barrierschicht und verhindert den Übertritt von potentiell zellschädigenden Substanzen. Durch diese Barrieren wird eine stabile Umgebung gewährleistet und ermöglicht eine normale neuronale Funktion.

### **1.9.3 Vaskuläre Reaktion auf ein ischämisches Trauma**

Ein spinaler Insult ist die Folge einer gestörten Blutversorgung im Infarktgebiet und führt im weiteren Verlauf zu Blutungen, Verlust der Bluthirnschranke und progredienter Ischämie. Diese Faktoren sind ursächlich für einen weiteren Schaden am Rückenmark mit daraus resultierender Nekrose, Zelluntergang und irreversiblen Schaden des Rückenmarks. Ein Trauma am Rückenmark führt initial zu intraparenchymatösen Blutungen in der grauen Substanz und schließlich zu einem Vasospasmus der oberflächlichen Gefäße, der wiederum zu einer progredienten Reduktion der Blutversorgung führt und zusätzlich eine Ischämie begünstigt. Dieser Pathomechanismus wird durch die systemischen Reaktionen auf die Ischämie, wie posttraumatische Hypotension, Bradykardie und Abnahme des Herzzeitvolumens weiter verschlechtert. Durch die systemische Inflammation wird zusätzlich eine Schädigung der anderen Gewebe wie z.B. der Lunge oder der Nieren begünstigt (46). Die Ursache dieser intraparenchymatösen Blutungen ist die Folge kapillarer Rupturen, die aufgrund der Nervenzelldegeneration entstehen. Die Größe der Blutung hängt von der Schwere des Traumas ab und hat ihr größtes Ausmaß an der Seite des verursachenden Traumas. Die Blutung breitet sich sowohl nach rostral als auch nach kaudal aus. Typischerweise findet sich das Epizentrum der Blutung im Zentrum der dorsalen Faszikel des Rückenmarks. Die finale Nekrose umfasst ungefähr die Größe der initialen Blutung in diesem Gebiet. Dies lässt den Schluss zu, dass die Blutung selbst einen erheblichen Teil zum Zellschaden beiträgt. Die Ruptur der Kapillaren führt unweigerlich zur Ischämie in den nachgeschalteten Gewebeanteilen. Aufgrund der Tatsache, dass Nervenzellen sehr vulnerabel gegenüber Sauerstoffmangel sind, erleiden sie nach ca. 15- 30 Sekunden Anoxie einen irreversiblen Schaden. Die Ischämie wird weiterhin begünstigt durch eine Kompression des Nachbargewebes und eines Vasospasmus, ausgelöst durch Erythrozyten, sowie durch eine erhebliche Produktion von freien Radikalen, die nach Reperfusion in ischämischem oder hypoperfundiertem Gewebe gebildet werden. Auch die Phagozytenaktivität und frei werdende katalytische Metallionen, die beim Abbau des Hämoglobins entstehen, sorgen für die Freisetzung von freien Radikalen, die einen oxidativen Schaden am Neuron verursachen.

Ein spinaler Insult verursacht einen Schaden an der Bluthirnschranke und zerstört somit die natürliche Barriere, die die Nervenzellen vor potentiell schädigenden Substanzen schützen soll (92). Dieser Schaden breitet sich noch Tage nach dem eigentlichen Ereignis aus. Die Barriere bleibt noch bis zu 56 Tage in ihrer Funktion

gestört (19). Dieser Umstand begünstigt eine wahllose Diffusion und Chemotaxis für kleinere Moleküle und inflammatorische Zellen, wie neutrophilen Granulozyten und Makrophagen (41). Der entstandene Schaden an der negativ geladenen Glykokalix verursacht eine wahllose Extravasation von Plasmaproteinen in das Infarktgebiet, begünstigt durch verschiedene Zytokine und vasoaktive Proteine.

Das Endothelin- 1 (ET- 1) scheint eine besondere Rolle zu spielen, da man nach einer Blutung eine erhöhte Expression von ET- 1 im Infarktgebiet nachweisen kann. Hierbei kommt das ET- 1 aus verschiedenen Quellen, wie dem geschädigten Gewebe selbst oder aus den Erythrozyten. Die Rolle die es bei der Zerstörung der Barriere spielt hängt eventuell mit seiner Eigenschaft als Vasokonstriktor zusammen (61, 72). Eine pharmakologische Blockade von ET- 1 vermittelt eine Abnahme der Vasokonstriktion und einen Abbau der Barriere (74). Weiterhin verursacht ET-1 aber auch einen oxidativen Schaden an der Nervenzelle.

#### **1.9.4 Anatomie der arteriellen Versorgung beim Schwein**

Anhand von Ausgusspräparaten und mit Hilfe von Subtraktionsangiogrammen ist es möglich Erkenntnisse über die arterielle Versorgung des Rückenmarks beim Schwein zu erlangen. Schweine haben eine sehr dominante A. thoracica interna und A. subscapularis, die einen bedeutenden Kollateralfluss für die untere Extremität gewährleisten. Ein feiner Gefäßplexus hingegen versorgt die Hirnbasis und das zervikale Rückenmark. Die thorakolumbalen Arterien sind verhältnismäßig fein ausgeprägt. Sie entspringen zumeist aus einem gemeinsamen Ast aus der Aorta und teilen sich nach ca. 3- 4 mm in eine rechte und eine linke Arterie auf. Diese verzweigen sich in ihrem weiteren Verlauf in Höhe der Wirbelkörper deutlich. Weiterhin besitzen Schweine eine sehr kräftige mediale A. sakralis, die zwischen der Bifurkation der Aa. Iliacae entspringt. Dieses großkalibrige Gefäß gibt einen eigenen dorsalen Ast zum Rückenmark ab (94).

## **1.10 Chirurgie, Management und Operationstechniken**

### **1.10.1 Letalität und Morbidität**

Ein wichtiger Aspekt in der chirurgischen Therapie von ausgedehnten Aortenaneurysmen wie z.B. eines Typ II- Aneurysmas nach Crawford ist unter anderem die Ischämiezeit der verschiedenen Organkompartimente so gering wie möglich zu halten, um somit Letalität und Morbidität der Patienten zu minimieren (66). Eine bereits präoperativ bestehende Niereninsuffizienz, das Alter des Patienten, Typ-II Aneurysmen nach Crawford sowie symptomatische Aneurysmen sind Prädiktoren für eine erhöhte perioperative Letalität bei der chirurgischen Therapie der Aortenaneurysmen. Weiterhin gehen Typ II- Aneurysmen und Diabetes mellitus mit einer erhöhten Inzidenz paraplegischer Komplikationen einher (26, 64).

### **1.10.2 Heparin**

In Abhängigkeit von Ausmaß und Größe des Aneurysmas kann intraoperativ die Benutzung einer Herzlungenmaschine (HLM) oder eines Linksherzbypasses (LHB, siehe unten) erforderlich werden. Der Einsatz einer HLM oder eines LHB macht eine Vollheparinisierung des Patienten erforderlich. Auch ohne LHB oder HLM wird die Gabe von Heparin von manchen Chirurgen vor Klemmen der Aorta befürwortet. Bei der Risikoabschätzung überwiegt die protektive Wirkung durch eine verbesserte Mikrozirkulation gegenüber dem Blutungsrisiko einer Vollheparinisierung (22, 66).

### **1.10.3 Hypothermie**

Man unterscheidet je nach Tiefe der Hypothermie zwischen milder Hypothermie (34-32°C), moderater Hypothermie (30- 25°C) und tiefer Hypothermie (< 20°C). Die Reaktionsgeschwindigkeits- Temperatur- Regel oder auch Van't Hoff'sche Regel besagt, dass sich die Reaktionsgeschwindigkeit von chemischen Reaktionen bei einer Temperaturerhöhung um 10°C verdoppelt bis vervierfacht, respektive eine Temperaturerniedrigung um 10°C den Energieverbrauch der Zelle und ihrer Enzyme um ca. 50% senkt (7).

Versuche am Tiermodell haben gezeigt, dass die metabolische Aktivität bei 28°C um ca. 50% gesenkt wird und bei 18°C lediglich 19% des Ausgangswertes entspricht

(36). Eine milde Hypothermie zeigte sowohl am Schweine- als auch am Primatenmodell eine deutliche Erhöhung der Ischämietoleranz des Rückenmarks der Tiere und beugte einer unkontrollierten Hyperämie des Gewebes vor (82, 93). Untersuchungen konnten nachweisen, dass sich die Inzidenz eines akuten Nierenversagens senken lässt, wenn man intraoperativ die Nieren mit einer 4°C kalten kristalloiden Lösung perfundiert (57). Kritisch zu beurteilen ist jedoch eine erhöhte Neigung zu koagulopathischen Blutungen nach Operationen in Hypothermie (47). Darüber hinaus zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von pulmonalen Komplikationen.

Es gibt zwei Methoden eine Hypothermie des Rückenmarks einzuleiten. Zum einen kann die gekühlte Perfusionslösung direkt in den Epiduralraum perfundiert werden, oder die Perfusion erfolgt intravaskulär und nimmt den physiologischen Weg in das Kapillarsystem des Rückenmarks. Am Tiermodell konnte gezeigt werden, dass eine epidural eingeleitete Hypothermie die Paraplegierate bei geklemmter Aorta signifikant von 19,8% auf 10,6% senken konnte (10, 67, 69, 100, 103).

#### **1.10.4 Drainage von Lumbalflüssigkeit: „Cerebrospinal fluid (CSF) drainage“**

Da der Perfusionsdruck des zentralen Nervensystems und des Rückenmarks die Differenz aus mittlerem arteriellen Blutdruck und intrakraniell Druck ist, resultiert daraus, dass mit Drainage von Lumbalflüssigkeit der intrakranielle Druck sinkt und die Perfusion somit verbessert wird. Mit der Intention das spinale Ödem zu verringern oder einen Reperfusionsschaden möglichst klein zu halten, wird von manchen Chirurgen die Drainage von Lumbalflüssigkeit als weitere Methode zur Rückenmarksprotektion verwendet. Blaisdell und Cooley beschrieben schon in den 60er Jahren, dass CSF die Inzidenz für ein ischämisches Ereignis am Hundemodell senkt und der Perfusionsdruck am Rückenmark steigt (12).

Nach Einführen eines Spinalkatheters in den 2. oder 3. Zwischenwirbelraum der lumbalen Wirbelsäule lässt sich der intraspinal Druck messen. Dieser sollte während der Operation zwischen 8 und 10 mmHg liegen und langsam in der postoperativen Periode angehoben werden. Ist der Patient neurologisch unauffällig, kann der intraspinal Druck auf 12 bis 15 mmHg angehoben werden. Es konnte gezeigt werden, dass nach CSF Drainage die postoperative Paraplegierate deutlich reduziert werden konnte, von 13% in der Gruppe ohne CSF auf 2,6% in der Gruppe mit CSF (25, 85).

### **1.10.5 Linksherzbypass**

Bei ausgedehnten Operationen an der Aorta descendens ist das Ziel des Linksherzbypasses (LHB) durch Perfusion der distal des Operationsfeldes liegenden Organe eine Ischämie des Rückenmarks und der viszerale Organe so gering wie möglich zu halten. Das Blut wird über eine Kanüle aus der unteren Pulmonalvene drainiert und über eine Rollerpumpe der unteren Extremität wieder zugeführt. Hierfür wird zumeist die linke A. femoralis oder die distale Aorta kanüliert. Der Vorteil ist eine retrograde Perfusion über die Aorta während der proximalen Anastomose z.B. beim Aortenersatz durch eine Dacronprothese.

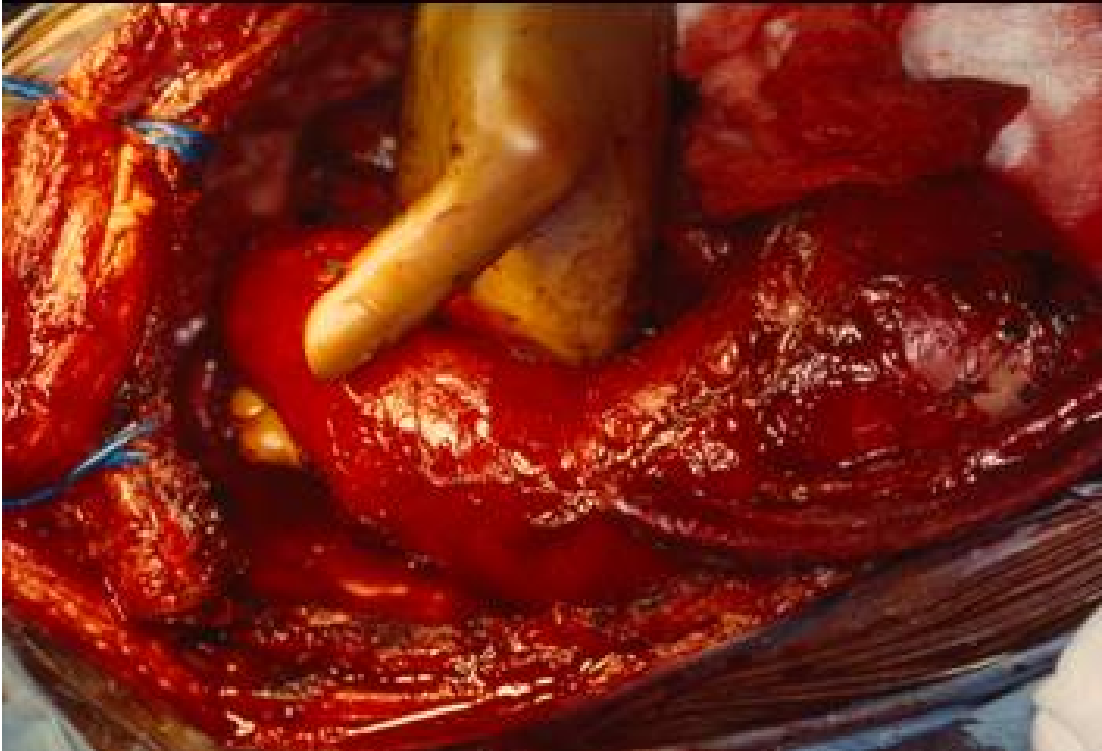
Diese Methode senkt die frühe Letalität und vermindert das Auftreten von renalen Komplikationen postoperativ (13, 89). Eine retrospektive Studie an 1250 Patienten (666 mit LHB) zeigte eine deutlich geringere Anzahl an spinalen Komplikationen in der Gruppe mit LHB, bezogen auf Patienten mit einem Typ II- Aneurysma nach Crawford. Bei Patienten mit einem Typ I- Aneurysma konnte dieser Vorteil nicht nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich in der Gruppe mit LHB eine deutlich höhere Aortenklemmzeit. Möglicherweise ist dies auf eine bessere Toleranz bei prolongierten Operationen zurückzuführen (22, 23). Coselli et al. konnten allerdings in einer Studie von 2004 keinen Vorteil des LHB in Bezug auf spinale Komplikationen nachweisen (24).

### **1.10.6 Monitoring der motorisch evozierten Potentiale (MEP's)**

Grundprinzip der motorisch evozierten Potentiale (MEP's) ist die Stimulation des motorischen Kortex und die Aufzeichnung der neuromuskulären Antwort in der peripher gelegenen Muskulatur. Eine fehlende muskuläre Antwort auf einen zentral gesetzten Stimulus kann ein Hinweis auf einen neuronalen Schaden auf Rückenmarksebene sein. Voraussetzung für die Aufzeichnung der MEP's ist eine Narkose ohne die Verwendung von Muskelrelaxantien.

Eine Reihe von Chirurgen nutzt das MEP- Monitoring zur Identifizierung kritischer Interkostal- oder Lumbalarterien, um die Wirksamkeit und Erfordernis ihrer Reimplantation zu eruieren. Hierdurch konnte die Rate an spinalen Komplikationen bis auf 2,7% gesenkt werden (51).





**Abbildung Nr.5:** Operationssitus eines thorakalen- Aortenaneurysmas.

### **1.11 Studien am Schweinmodell**

Wie bereits oben beschrieben verfügen Schweine über eine sehr ausgeprägte A. sakralis, sowie über gut ausgebildete Aa. thoracicae internae.

Untersuchungen an 25 Schweinen (22- 25 kg) haben gezeigt, dass diese gut ausgeprägten Gefäße einen erheblichen Anteil des Kollateralfusses des Rückenmarks gewährleisten. Unter MEP Kontrolle wurden die Interkostal- und Lumbalarterien einmal in kraniokaudaler sowie in kaudokranieler Richtung ligiert. Eine weitere Unterteilung der Gruppen folgte durch Ligatur der Aa. subclaviae und der A. sakralis. Nach Verlust der MEP's wurden keine weiteren Interkostal- oder Lumbalarterien (IC/LA) ligiert. In der Gruppe der Schweine mit isolierter Ligatur der IC/LA konnten im Mittel 12,8 +/- 0,8 IC/LA ligiert werden. Wurden zuvor beide Ae. subclaviae ligiert lediglich 9 +/- 0,8 und nur 4,3 +/- 0,5 IC wenn die A. sakralis zuvor ligiert wurde. In kaudokranieler Richtung konnten im Mittel 5,8 +/- 0,9 ligiert werden, 5.5 +/- 0.6, wenn beide Ae. subclaviae zuvor ligiert wurden und nur 3,5 +/- 0,6, wenn zuvor die A. sakralis ligiert wurde (96).



In einer weiteren Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine milde Hypothermie von 32°C die Ischämietoleranz des Rückenmarks vom Schwein deutlich erhöht. Nach Präparation der Interkostal- und Lumbalarterien wurden diese geklemmt. Während der Operation wurde die Rückenmarksfunktion mit Hilfe der MEP's überwacht. Postoperativ erfolgte die Einschätzung der neurologischen Funktion anhand des Tarlov Scores (98). Bei den Schweinen, die intraoperativ einen unwiederbringlichen Verlust der MEP's zeigten, konnte auch postoperativ keine normale Rückenmarksfunktion wieder hergestellt werden, so dass die Schweine paraplegisch waren. Schweine die unter Normothermie (36°C) geklemmt wurden tolerierten 20 Minuten Klemmzeit ohne Defizite, zeigten aber nach 30 Minuten einen irreversiblen Schaden. Schweine die unter milder Hypothermie geklemmt wurden tolerierten eine Ischämiezeit von 50 Minuten, zeigten aber nach 70 Minuten eine irreversible Paraplegie (93).

### **1.12 Ziel der Studie**

Wie bereits in vorangegangenen Studien gezeigt wurde sind Schweine für Studien in Bezug auf die Rückenmarkspfusion und Neuroprotektion bei gefäßchirurgischen Operationen besonders gut geeignet.

Klinische Studien und Versuche am Tiermodell haben gezeigt, dass unter bestimmten Umständen die Möglichkeit besteht eine subtotale Anzahl an Interkostal- und Lumbalarterien zu ligieren ohne einen neurologischen Schaden zu verursachen (38, 93).

Dieses Tierexperiment sollte in einem Beobachtungszeitraum intraoperativ und postoperativ Aufschluss über die hämodynamischen Verhältnisse im Rückenmark geben, wenn zuvor die Interkostal- und Lumbalarterien von Th3 bis L5 unter hypothermen Bedingungen ligiert wurden.

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Erklärung zur Genehmigung von Tierversuchen**

Die Versuchstiere wurden nach den Bestimmungen der National Society for Medical Research behandelt, festgelegt in den „Principles of Laboratory Animal Care“ und dem „Guide for the Care and Use of Laboratory Animals“, herausgegeben von dem National Institute of Health (NIH Publication No. 88-23, revised 1996). Die Versuchsprotokolle wurden durch das Mount Sinai Institutional Animal Care and Use Committee New York geprüft und genehmigt.

### **2.2 Zusammenfassung, Versuchsaufbau und Operationstechnik**

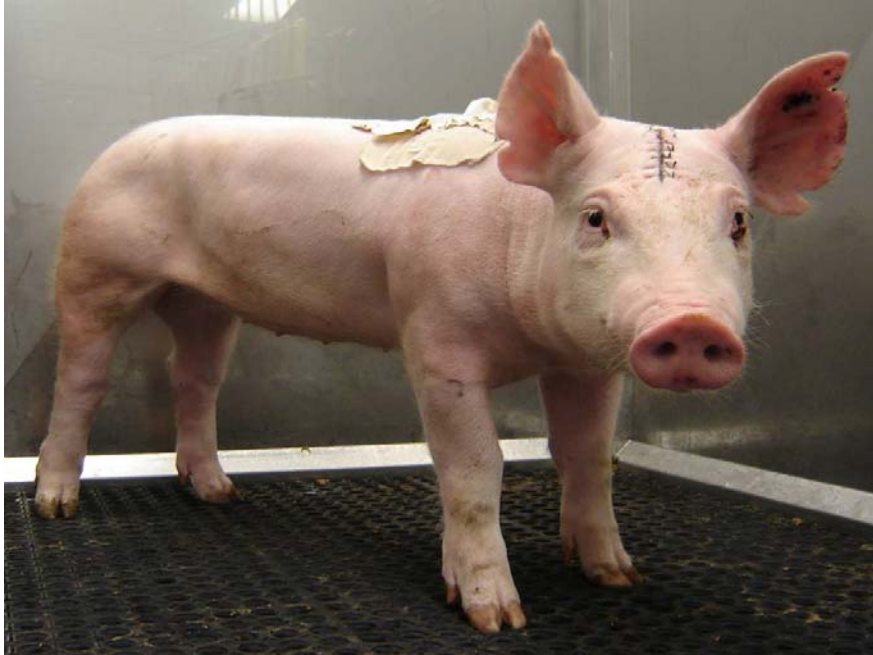
Um einen besseren Eindruck zu bekommen, wie sich der spinale Perfusionsdruck (spinal cord perfusion pressure; SCPP) bei exzessiver Ligatur der Interkostal- und Lumbalarterien verhält, wurde an einem Tiermodell der SCPP intraoperativ und 5 Tage postoperativ beobachtet, nachdem die Interkostal- und Lumbalarterien der thorakoabdominellen Aorta von Th3 bis L5 ligiert wurden.

Dieses Experiment wurde mit 10 weiblichen Yorkshire- Schweinen durchgeführt. Bei allen 10 Versuchstieren wurde die komplette Aorta descendens dargestellt. Die Körperkerntemperatur der Versuchstiere wurde vor Beginn der Operation auf 32°C heruntergekühlt. Die Interkostal- und Lumbalarterien wurden identifiziert und präpariert. Über einen Messkatheter, der in der Lumbalarterie L1 platziert wurde, konnte der SCPP intra- und 5 Tage postoperativ kontinuierlich gemessen werden. Als Referenz diente ein zweiter Katheter, der in der thorakalen Aorta platziert wurde und die Messung des mittleren arteriellen Drucks (mean arterial pressure; MAP) ermöglichte. Die Katheter wurden so fixiert, dass sie postoperativ am Versuchstier verbleiben konnten, um weitere Messungen sicher zu stellen. Die neuromotorischen Funktionen wurden intraoperativ mittels motorisch evozierter Potentiale (MEP's) überwacht. Nach Installation der MEP's und der Katheter wurden die Interkostal- und Lumbalarterien von Th3 bis L5 im Abstand von 3 Minuten in kraniokaudaler Richtung ligiert. Zusätzlich wurden zwischen den Ligaturen Blutgase entnommen um die Beatmung der Tiere adjustieren zu können und somit gleiche Grundvoraussetzungen

bei allen Tieren geschaffen waren. Nach Ligatur aller Interkostal- und Lumbalarterien wurde die Operation beendet. Postoperativ wurde für 5 Tage im 24 Stunden Intervall sowohl der SCPP als auch der MAP gemessen und dokumentiert. Zu jeder Messung erfolgte die Entnahme einer Blutprobe um sicherzustellen, dass stabile Hämoglobinwerte und gute Atemgase vorlagen. Um den neuromotorischen Status der Versuchstiere zu dokumentieren, wurden täglich dreiminütige Videoaufzeichnungen von diesen erstellt. Die Beurteilung erfolgte durch einen Neurophysiologen anhand der Videos. Die Ergebnisse sind durch ein weiterentwickeltes Scoresystem, welches den Tarlov Score als Grundlage hat, eingeteilt worden. Nach der letzten Messung am 5. Tag wurde das Versuchstier eingeschläfert. Das Rückenmark ist für die weitere histopathologische Untersuchung entnommen worden.

### **2.3 Präoperative Versorgung und Management der Versuchstiere**

Die Versuchstiere wurden eine Woche vor der geplanten Operation in das Versuchslabor geliefert (Animal Biotech Industries, Allentown, NJ, U.S.A.). Die Tiere waren bei der Ankunft 4- 5 Monate alt und hatten ein Gewicht von 28- 32 Kilogramm. Nach der Ankunft wurden die Versuchstiere in die Bestallung des Versuchslabors überstellt. In Käfigen von 6- 9 Quadratmetern Größe wurden jeweils zwei bis vier Tiere untergebracht. Die Versorgung der Versuchstiere erfolgte durch die anwesenden Veterinäre des Mount Sinai Hospitals. Das ausgewählte Tier wurde einen Tag vor dem Experiment isoliert und nüchtern gelassen.



**Abbildung Nr.6:** Yorkshire- Schwein postoperativ ca. 28 Kilogramm.

## **2.4 Operative Phase des Versuchs**

### **2.4.1 Anästhesie und Monitoring**

Mit einer intramuskulären Injektion Ketamin (15 mg/kg) und Atropin (0,03 mg/kg) wurde die Narkose eingeleitet. Die Gabe von Atropin erfolgte zur Salivationshemmung, um die Intubation zu erleichtern. Nach Punktion einer kräftigen Ohrvene wurde die Narkose mit Thiopenthal intravenös (20 mg/kg) fortgesetzt.

Für die Intubation wurde dem Tier zur Muskelrelaxierung zusätzlich Pancuronium intravenös (0,1 mg/kg) injiziert. In Rückenlage erfolgte die Einlage einer Maulsperre, um die Intubation unter Sicht zu vereinfachen. Der Tubus wurde so platziert, dass beide Lungen auskultatorisch gut belüftet waren. Es folgte zunächst die manuelle Beatmung des Tieres und die Rasur der für die Operation relevanten Stellen. Zusätzlich erfolgte die Infusion von 1000 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 1000 ml/ 12 Stunden. Die Anästhesie wurde mit Ketamin (15 mg/kg/h) und Sufentanil (5 mg/kg/h) intravenös weitergeführt. Die Wahl dieser Anästhesie mit Verzicht auf eine weitere Muskelrelaxierung ermöglichte, wie bereits oben beschrieben, die intraoperative Messung der MEP's, die der Überwachung der neuromuskulären Funktion diente und deren Installation im

weiteren Verlauf noch beschrieben wird. Die verwendeten Anästhetika beeinflussten die MEP's während der Operation nicht (43).

Nach Einleitung der Anästhesie wurde das Tier in den Operationssaal gebracht und in Rechtsseitenlage auf dem Operationstisch gelagert. Es folgte der Anschluss an das maschinelle Beatmungssystem (PPG Biomedical Systems, Model 2010-200 R, Lenexa, KS, USA). Der Zielbereich des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks (pCO<sub>2</sub>) lag bei 35- 40 mmHg. Beatmungsfrequenz und Volumen wurden dementsprechend adjustiert (Fi O<sub>2</sub> von 0,5). Das endexpiratorische CO<sub>2</sub> wurde kontinuierlich überwacht (Blutgase). Die Sauerstoffsättigung wurde auf über 90% eingestellt.

Zur Überwachung der Urinausscheidung diente ein Dauerkatheter (Foley 8- 10 F). Die Installation eines Dauerkatheters ist der Grund warum weibliche Tiere für dieses Experiment ausgewählt wurden, da sich bei weiblichen Tieren der Katheter mit Hilfe eines Laryngoskopes und einer Pean- Klemme bequemer legen lässt als bei einem männlichen Tier. Über ein 3- Kanal EKG erfolgte eine kontinuierliche Ableitung von Herzfrequenz und Rhythmus. Die Temperatur wurde mittels einer rektalen- und einer oesophagealen Temperatursonde überwacht. Um freie Sicht auf die operationsrelevanten Stellen zu bekommen wurden die Extremitäten des Tieres fixiert. Es folgte die Desinfizierung mit einer jodhaltigen Lösung.

#### **2.4.2 Kühlung und Temperaturmanagement**

Die Tiere sollten zu Beginn des Experiments eine Körperkerntemperatur von 32°C haben. Um die gewünschte Hypothermie zu erreichen wurden für ca. 30 Minuten Kühlakkus am Tier installiert, die zuvor in sterile Tücher eingewickelt wurden. Die Raumtemperatur wurde beim Abkühlen und während der Operation auf 14°C gesenkt. Nach Erreichen der Zieltemperatur wurde die Hypothermie mit Hilfe einer Kühldecke, die unter dem Tier platziert wurde, aufrechterhalten. Auf eine lokale Kühlung des Rückenmarks wurde in diesem Experiment verzichtet. Um Temperaturschwankungen zu vermeiden wurde die laterale Thorakotomie (siehe unten) zeitweise mit einer Backhausklemme wieder verschlossen. Nach beendeter Operation wurde das Tier mit Hilfe einer Wärmedecke wieder aufgewärmt. Die Raumtemperatur wurde hierfür auf 24°C angehoben. Nach 90- 100 Minuten hatte das Versuchstier seine normale Körpertemperatur von 36°C erreicht.

## **2.5 Operationstechnik**

### **2.5.1 Blutdruck Monitoring**

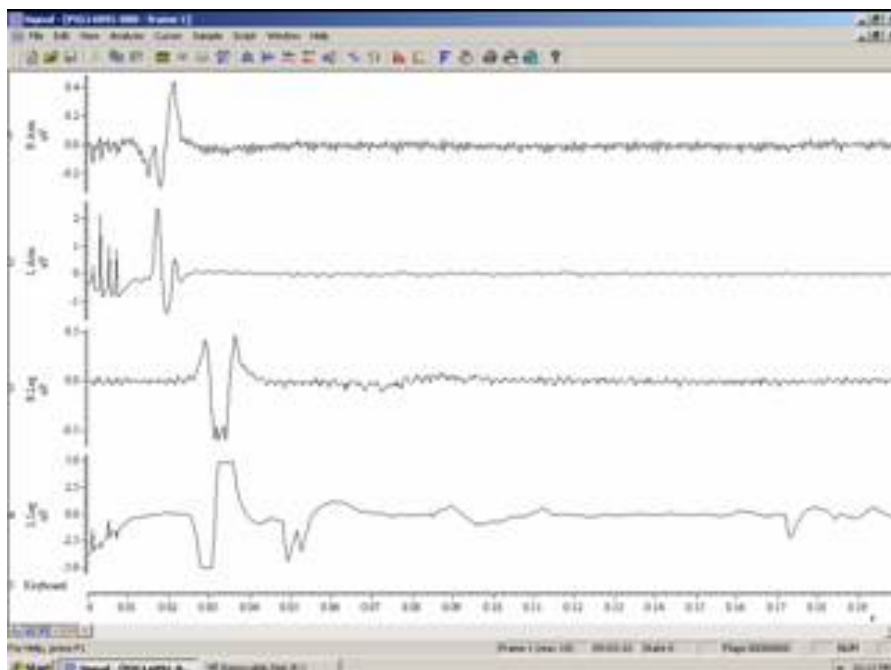
Um eine kontinuierliche Blutdruckmessung zu gewährleisten wurde ein Katheter in die A. brachialis des Versuchstieres platziert.

Das Tier lag in Rechtsseitenlage und das linke Vorderbein wurde hoch bandagiert, um freie Sicht auf die mediale Seite des rechten Vorderbeins zu gewährleisten. Nach manueller Pulskontrolle erfolgte eine ca. 10 cm lange Hautinzision an der medialen Seite von proximal nach distal. Nachdem kleinere Blutungen mit dem Elektromesser (Valleylab, SSE2-K) koaguliert wurden, erfolgte ein tieferes Eingehen in die darunter liegenden Muskelschichten. Die Muskeln wurden manuell von der darunter liegenden Faszie präpariert. Ein Sperrer wurde so eingesetzt, dass sich die Faszie mit der darunter liegenden A. brachialis samt ihrer Vene und dem Nerv gut darstellte. Die Arterie wurde unter Schonung des Nerven und der Vene frei präpariert und mit einer Ligatur am distalen Ende abgebunden. Eine weitere Ligatur wurde proximal um die Arterie geschlungen mit der diese vorsichtig aus dem Situs mobilisiert werden konnte. Die Arterie wurde zur Hälfte eingeschnitten und der Katheter über das Lumen eingeführt. Nach Einführen des Katheters konnte die Umschlingung dazu benutzt werden Katheterrohr und Gefäßwand fest miteinander zu verbinden. Der Dreiwegehahn wurde mit einer Annaht fixiert. Die Druckleitung wurde gespült und angeschlossen. Über diesen Katheter erfolgten intraoperativ die Entnahmen der Blutproben. Folgende Parameter konnten hierdurch beurteilt werden: pH, Sauerstoffpartialdruck, Kohlenstoffdioxidpartialdruck, Sauerstoffsättigung, base excess, Hämatokrit, Hämoglobin, Glucose und Laktat. (Blood Gas Analyzer, Ciba Corning 865, Chiron Diagnostics, Norwood, MA, USA).

### **2.5.2 Monitoring der motorisch evozierten Potentiale (MEP's)**

Die MEP's wurden vor Beginn des Experiments und zwischen jeder Ligatur der Interkostal- und Lumbalarterien sowie 60- 90 Minuten nach Ligatur der letzten Arterie gemessen. Die impulsgebenden Elektroden wurden an der Schädelkalotte des Versuchstieres verschraubt. Über eine ca. 10 cm lange Inzision longitudinal medial am Schädeldach des Tieres wurde die Schädelkalotte des Tieres freigelegt. Das Periost wurde eröffnet und mobilisiert. Es stellten sich die Sagittal- und Coronalnaht

des Schädels dar. Vier Schrauben wurden in die Schädelkalotte geschraubt. Jeweils zwei auf der rechten und auf der linken Seite, 10 mm lateral der Sagittalnaht und 8 mm anterior und posterior der Coronalnaht. Über isolierte Kabel wurden die Schrauben mit einem elektrischen Impulsgeber verbunden (Digitimer Stimulator Model D 180A, Welwyn, Garden City, United Kingdom). Die abgegebenen Impulse wurden über sterile Stahlnadeln abgeleitet, die zuvor an den Extremitäten des Tieres angebracht wurden. Hierfür waren pro Extremität jeweils 2 Nadeln erforderlich. Um die MEP's auszulösen wurde ein dreifacher Impuls mit einer Stärke von 200- 300 V, sowie einer Impulslänge von 100 ms und einer Impulspause von 2 ms ausgelöst. Das Signal der MEP's wurde verstärkt, digitalisiert und auf einer optischen Bildplatte für die anschließende Auswertung gespeichert (Spectrum 32 neurophysiological recording system Cadwell Laboratories Inc., Kennewick, WA, USA). Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe eines Computers mit Analog- Digital Wandler (AD converter) und entsprechender Software (LabVIEW, National Instruments, Austin, TX) Eine fehlende neuromuskuläre Antwort auf einen ausgelösten Impuls wurde als Hinweis für eine Rückenmarksischämie gewertet. Abbildung Nr.7 zeigt einen Ausschnitt der Monitorabbildung nach Impulsgabe. Anhand der Amplitude links im Bild erkennt man die neuromuskuläre Antwort der vier Extremitäten.



**Abbildung Nr.7:** Die Monitorabbildung zeigt die Amplitude der Extremitäten nach Auslösung der MEP's.

### **2.5.3 Präparation der Interkostal- und Lumbalarterien**

Der Zugang zur thorakoabdominellen Aorta erfolgte über eine laterale Thorakotomie im 8. Interkostalraum links. Nach dem Hautschnitt, der von dorsal nach ventral verlief, wurde die Inzision weiter mit dem Elektromesser (Vallylab, SSE2-K) eröffnet, bis sich die linke Pleura darstellte. Diese wurde unter Schonung der darunter liegenden Lunge eingeschnitten. Um den Thorax zu eröffnen wurde erneut ein Sperrer eingesetzt. Unter Mobilisation des umliegenden Gewebes wurde dieser soweit geöffnet, bis das Operationsfeld klar eingesehen werden konnte. Das Operationsfeld stellte sich wie folgt dar: Unter dem Unterlappen der linken Lunge lagen die Aorta und das Mediastinum. Kaudal war das Operationsfeld durch das Zwerchfell abgegrenzt. Es folgte die Präparation der Interkostal- und Lumbalarterien. Die Adventitia der Aorta wurde vorsichtig eingeschnitten und nach dorsal abgelöst. Es stellte sich das paraaortale Lymph- und Fettgewebe dar. Die Interkostalarterien Th3–Th12 wurden freipräpariert. Für die sehr weit kaudal gelegenen Arterien wurde der Hiatus des Zwerchfells geringfügig erweitert und am Ende der Operation mit einem Surgicell und einer Naht wieder verschlossen.

Der Sperrer wurde entfernt und die Lunge mit einem feuchten Tuch abgedeckt. Die Thorakotomie wurde vorübergehend mit einer Backhausklemme provisorisch verschlossen. Es folgte die Präparation der abdominellen Aorta.

Die letzte Rippe des Versuchstieres wurde palpiert, unterhalb dieser erfolgte ein Hockeyschlägerschnitt, der sich von dorsal nach ventral und dann nach kaudal fortsetzte.

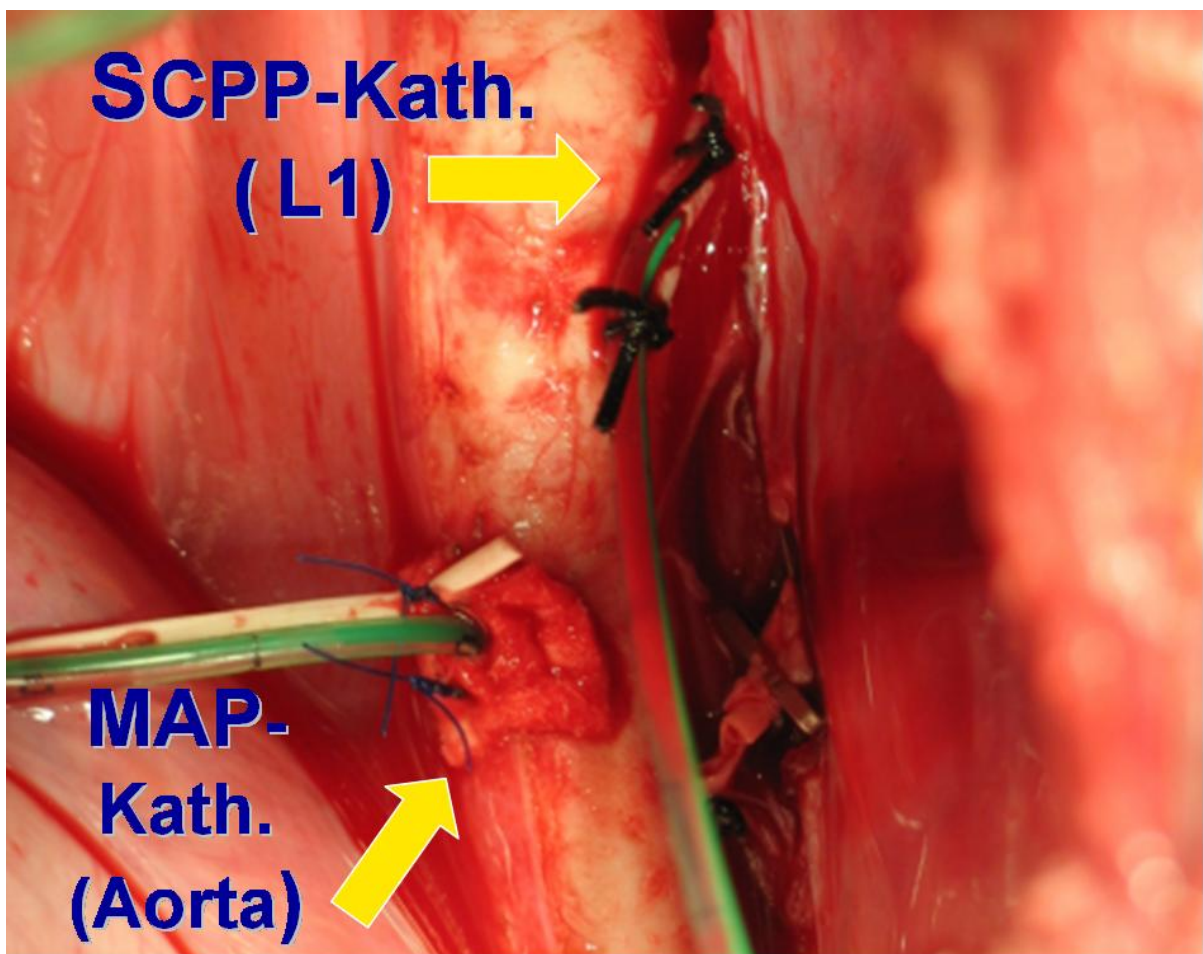
Die tiefer gelegenen Schichten wurden unter Schonung der Niere und des Peritoneums eröffnet. Nach Einsetzen eines abdominellen Sperrers erfolgte die Präparation der Lumbalarterien L1- L5. Dann wurde das Abdomen wieder provisorisch mit einer Backhausklemme verschlossen.

### **2.5.4 Implantation der Messkatheter**

Als Katheter wurden sowohl für den SCPP als auch für den MAP Magensonden von ca. 3 mm Durchmesser verwendet, da diese die für das Experiment richtigen Eigenschaften mit sich brachten. Als erstes erfolgte die Implantation des aortalen Katheters. Da die Katheter postoperativ im Tier verbleiben sollten, musste eine sichere Verbindung von intrathorakal und abdominell nach außen gewährleistet sein. Mit einer Kornzange wurde ausgehend von der Thorakotomie ein Tunnel im



Unterhautfettgewebe bis zwischen die Schulterblätter des Tieres geschaffen. Über einen kleinen Schnitt erfolgte der Durchbruch der Zange. Mit der Zange wurde das distale Ende des Katheters gefasst und durch den Tunnel gezogen. Am äußeren Ende wurde ein Dreiwegehahn angeschlossen. Der Katheter wurde mit 0,9%iger Natriumchloridlösung gespült. Auf Höhe der Interkostalarterien Th4- Th6 wurde eine Tabaksbeutelnaht mit Filz und Gegenfilz vorbereitet (5-0 Prolene). Für die weiteren Operationsschritte erfolgte die Vollheparinisierung des Versuchstieres mit 400 IE/kg Heparin. In der vorbereiteten Naht wurde über eine kleine Inzision das proximale Ende des Katheters ca. 5 mm in die Aorta eingeführt. Der Tabaksbeutel wurde zugezogen. Um den Katheter in Position zu halten, wurde er mit einem Gummizug am Tabaksbeutel fixiert. Der Dreiwegehahn wurde über eine Druckleitung mit einem Monitor verbunden. Über diesen Katheter erfolgten postoperativ das Monitoring des MAP und die Entnahme von Blutproben.



**Abbildung Nr.8:** Operationssitus mit den Kathetern zur Bestimmung des MAP und des SCPP.

Der Lumbalkatheter wurde in gleicher Weise getunnelt und distal mit einem Dreiwegehahn verbunden. Die Lumbalarterie L1 wurde identifiziert und sorgfältig frei präpariert. Der gemeinsame proximale Ursprung der Arterie wurde mit einem Ligaturclip verschlossen. Es folgte die Vorlage einer Ligatur um die linke Lumbalarterie L1. Diese wurde vorsichtig eingeschnitten und der Katheter eingeführt. Gefäß und Katheter wurden mittels Ligatur miteinander verbunden. Eine Druckleitung wurde angeschlossen und der SCPP auf einem Monitor abgebildet.

Nachdem die Katheter implantiert waren, erfolgte unter folgenden Voraussetzungen die Ligatur der ersten Interkostalarterien:

Temperatur 32° C (Management wie oben bereits beschrieben), arterieller pCO<sub>2</sub> 35-40 mmHg (Management über Atemzugvolumen und Atemfrequenz), mittlerer arterieller Druck 90 mmHg (Management über Volumensubstitution mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder vorsichtigem Aderlass) und regelhaften MEP's.

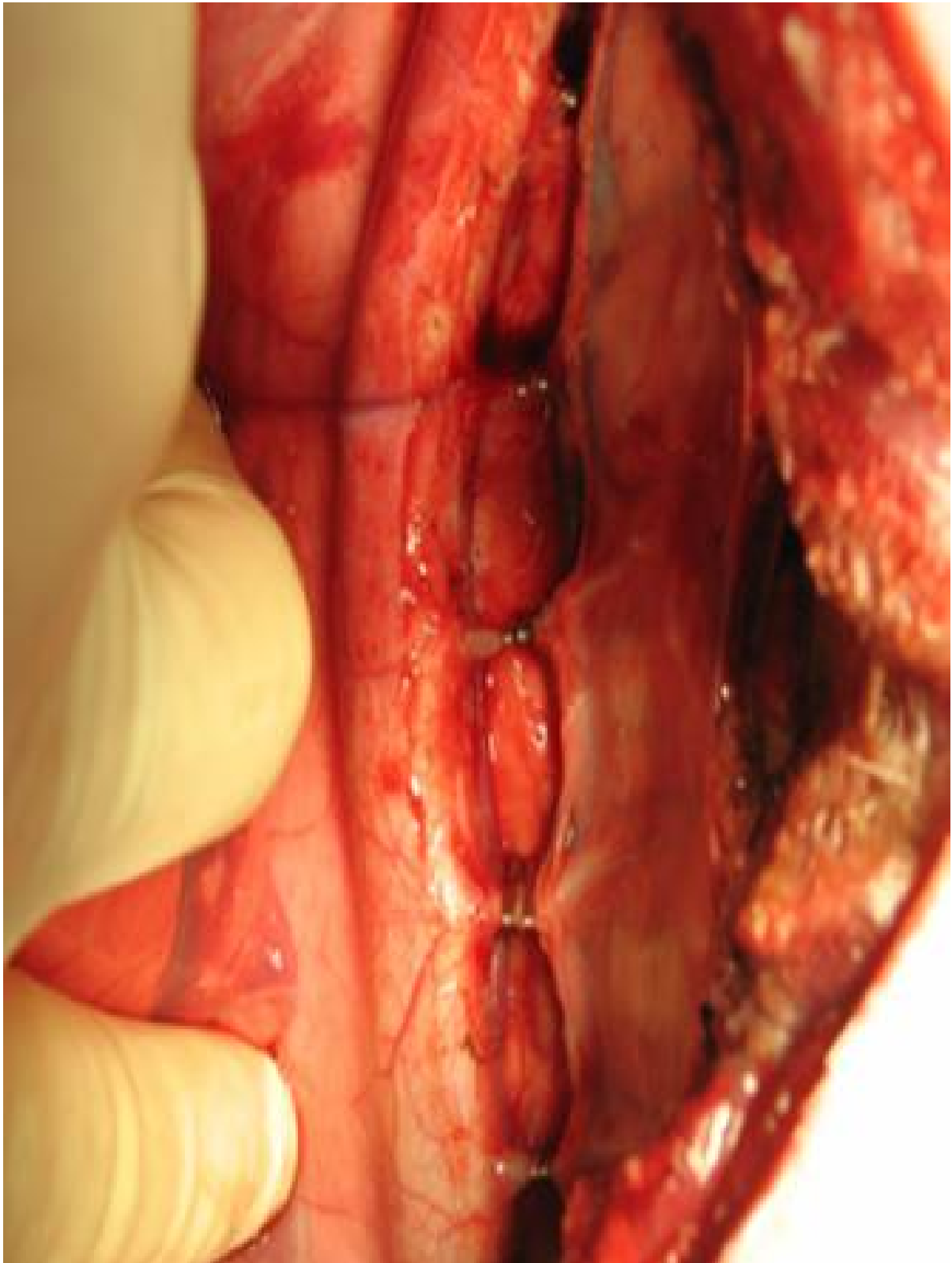
#### **2.5.6 Ligatur der Interkostal- und Lumbalarterien**

Nach Sicherung der Voraussetzungen wurde mit der Ligatur der ersten Interkostalarterien begonnen. Angefangen wurde bei der Interkostalarterie Th3, danach wurde in kraniokaudaler Richtung fortgefahren. Die Arterien wurden mit Ligaturclips verschlossen. Zwischen jeder Ligatur wurde eine Pause von 3 Minuten eingehalten. In dieser Zeit wurde eine Blutprobe entnommen und die MEP's wurden kontinuierlich abgeleitet. MAP und SCPP wurden aufgezeichnet und dokumentiert.

Nach Ligatur der Lumbalarterie L5 wurde die Thorakotomie und die Laparotomie durch schichtweisen Wundverschluss wieder verschlossen. Um einen Pneumothorax zu vermeiden erfolgte die Einlage einer Thoraxdrainage, die unter Sog (20 mmHg) angeschlossen wurde.

Um einen ausreichenden Abfluss von Wundsekret und Lymphe zu gewährleisten wurden die Tiere mit einer Penrosedrainage im Abdomen versorgt. Es folgte die Aufwärmphase. Der Katheter im rechten Vorderbein und die Installation der MEP's wurden bis zur Messung eine Stunde postoperativ belassen, die Aufzeichnung der MEP's erfolgte kontinuierlich bis zur ersten Messung. Die Dreiwegehähne von MAP und L1 Katheter wurden mit Annähten zwischen den Schulterblättern fixiert und mit einem Verband schützend abgedeckt. Nach einer Stunde wurden die Drücke dokumentiert und eine Blutprobe entnommen.

Am Ende dieser Messung wurde die Installation der MEP's entfernt und der Katheter im rechten Vorderbein gezogen. Es erfolgte ein schichtweiser Wundverschluss am Bein und am Schädel. Im Anschluss wurde die Narkose beendet. Der Blasenkatheter und die Temperatursonden wurden sobald das Tier seine Ausgangstemperatur erreicht hatte wieder entfernt. Eine Infusion wurde zur Volumensubstitution und intravenösen Heparinisierung belassen. Die Lunge des Versuchstieres wurde manuell gebläht und die Thoraxdrainage unter Sog entfernt. Das Versuchstier wurde behutsam in seinen Käfig überführt. Sobald es der Zustand des Tieres erlaubte konnte der Trachealtubus entfernt werden. Der operative Teil des Experiments ist an dieser Stelle beendet gewesen.



**Abbildung Nr.9:** Operationssitus, zeigt die Ligatur der Interkostal- und Lumbalarterien.

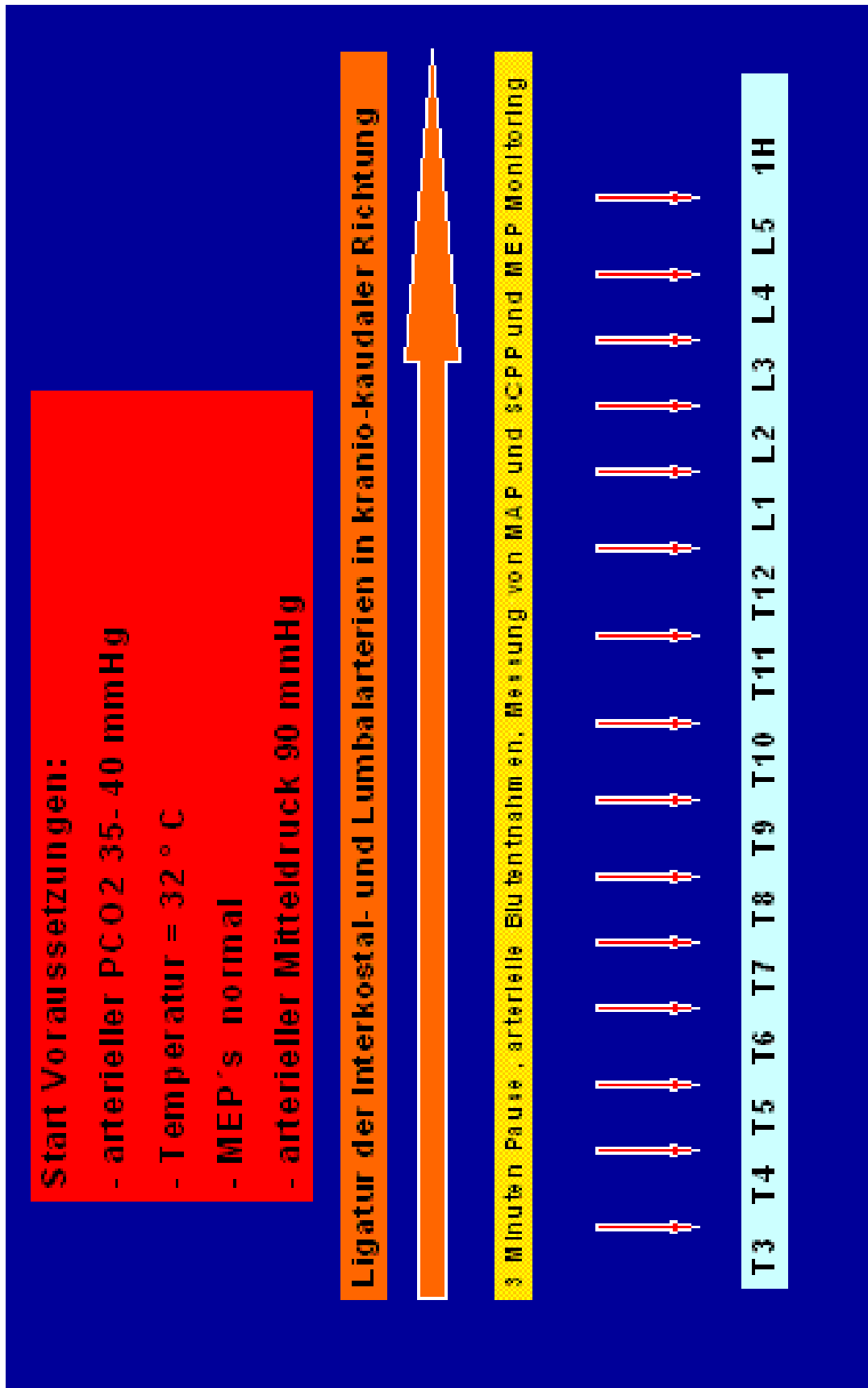


Abbildung Nr.10: Schema zum intraoperativen Ablauf.

## **2.6 Postoperative Phase des Experiments**

### **2.6.1 Messung von MAP und SCPP**

Das Versuchstier lag nach der Operation in Rechtsseitenlage im Käfig. Um zu gewährleisten, dass das Versuchstier genügend Flüssigkeit bekommt wurde über den noch verbliebenen intravenösen Zugang am Ohr 2000 ml 0,9%ige Natriumchloridlösung über 24 Stunden zugeführt. Über einen elastischen Spiralschlauch, der Strangulationen und Beschädigungen durch Bisse verhindern sollte, wurde die Flüssigkeit infundiert. Zur Thromboseprophylaxe wurde der Infusion eine gewichtsadaptierte Menge an Heparin zugegeben.

Nach 5 Stunden erfolgte die erste postoperative Messung. Um sicher zu stellen, dass das Tier auch den gewünschten MAP von wenigstens 90 mmHg hatte, wurde die Messeinheit ca. 45 Minuten vor der geplanten Messung angeschlossen. Eine tragbare Monitoreinheit mit 2 Druckleitungen diente zur Überwachung von MAP und SCPP. Der Verband am Rücken wurde gelöst, so dass die 2 Dreiwegehähne freilagen. Die Druckleitungen am Monitor wurden mit den Dreiwegehähnen verbunden. Nach Entlüftung und Kalibrierung der Leitungen wurden diese so fixiert, dass sich das Tier mit ihnen frei im Käfig bewegen konnte. Die Drücke wurden über den Monitor dargestellt. Bei einem MAP von unter 90 mmHg wurde zur Anhebung des Druckes Volumen in Form von 0,9%iger Natriumchloridlösung infundiert. Bei einem MAP von  $\geq 90$  mmHg wurde der dazugehörige SCPP abgelesen und beide Drücke dokumentiert.

Danach folgte eine arterielle Blutentnahme. Mit einer heparinisierten 1 ml Spritze wurde die Blutprobe entnommen und analysiert. Der Hahn wurde so eingestellt, dass die Druckleitung wieder geöffnet war. Der Katheter wurde zunächst über die Druckleitung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung gespült, anschließend wurde er mit Heparin aufgefüllt. Beide Hähne wurden mit einem sicheren Verband wieder abgedeckt.

### **2.6.2 Videodokumentation**

Es folgte die Videodokumentation. Eine Kamera mit Stativ wurde vor dem 1,20 x 2,00 Meter großen Käfig positioniert. Die Tür des Käfigs war geöffnet und das Zoom so eingestellt, dass die Bildränder durch den Käfig begrenzt waren. Der Versuchsleiter

betrat den Käfig und probierte das Versuchstier aufzurichten. Die Aufzeichnung erfolgte für 3 Minuten.

Die Hilfe des Versuchsleiters diente ausschließlich dazu abzugrenzen, ob ein Tier in der Lage war zu stehen. Konnte sich das Versuchstier selbst aufrichten führte dies zu einer höheren Einstufung als das Stehen mit Unterstützung. Auf die konkrete Einstufung und das Scoresystem wird an späterer Stelle noch detailliert eingegangen. Nach der Aufzeichnung des Videos war die Messeinheit abgeschlossen. Die Videos wurden für die Beurteilung durch den Neurophysiologen verschlüsselt. Jedes Versuchstier wurde sechs Mal gefilmt. Insgesamt wurden von den 10 Versuchstieren folglich 60 Videos erstellt. Mit Hilfe eines Computerprogramms (Microsoft Excel) wurde ein Buchstabencode generiert, der es ermöglichte jedes Video zu kodieren. Ein Code bestand aus einer zweistelligen Buchstabenkombination, angefangen mit AA, dann AB, AC, AD usw. bis 60 verschiedene Codes zu Verfügung standen. Jedem Video wurde zufällig ein Code zugeordnet. Mit Verwendung der Excel- Datei konnten später das Versuchstier und der Zeitpunkt der Aufzeichnung wieder zugeordnet werden. Die Bewertung durch den Neurophysiologen erfolgte mit Hilfe eines an den Tarlov Score angelehnten Scoresystems (98).

Der Tarlov Score wurde von den Versuchsleitern modifiziert, da er für dieses Experiment nicht differenziert genug war. Die folgenden Auflistungen zeigen das von Tarlov entwickelte Scoresystem und das für diese Experimente benutzte Scoresystem.

#### Tarlov Score

- 0 Keine Bewegungen der Extremitäten
- 1 Schwache Bewegungen der Extremitäten
- 2 Gute Bewegungen der Extremitäten, Tier kann aber nicht stehen.
- 3 Tier kann stehen und laufen
- 4 Vollständig neuromotorisch unauffällig

#### Modifizierter Score

- 9 Vollständig neuromotorisch unauffällig**
- 8 Tier kann stehen und laufen**
- 7 Tier kann stehen und laufen (Bewegungen instabil)**
- 6 Tier kann selbständig aufstehen**

- 5 Tier kann länger als 1 Minute im Raum stehen (Aufstehen mit Hilfe)**
- 4 Tier kann im Raum stehen (Aufstehen mit Hilfe)
- 3 Tier kann an der Wand stehen (Aufstehen mit Hilfe)
- 2 Gute Bewegungen der Extremitäten, Tier kann aber nicht stehen.
- 1 Schwache Bewegungen der Extremitäten
- 0 Keine Bewegungen der Extremitäten

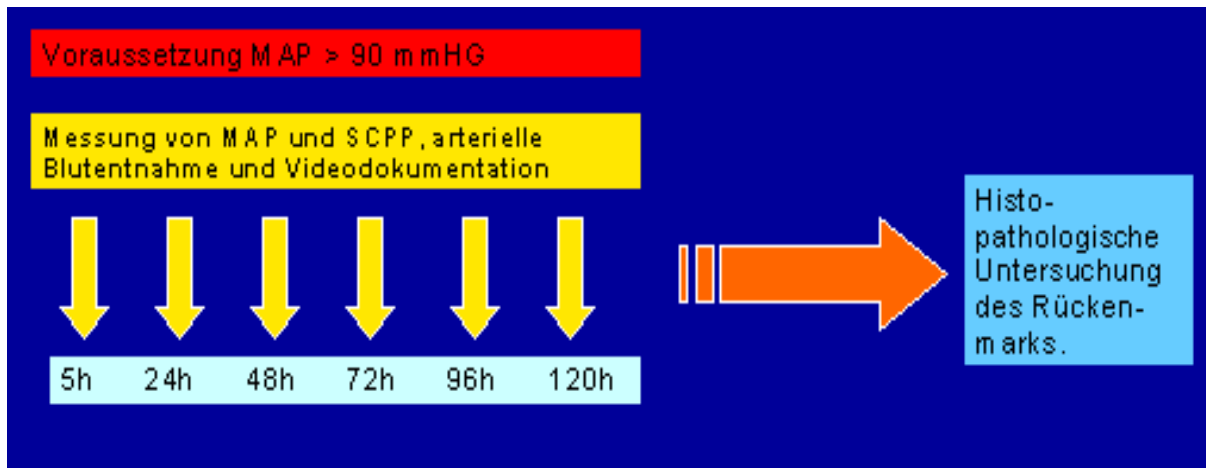
Durch das erweiterte Scoresystem war es möglich genauer zu unterscheiden wie stabil der Grad der motorischen Fähigkeiten war und wie sich der Verlauf bis zur vollständigen Rückerlangung der motorischen Fähigkeiten gestaltete. Der motorisch sehr anspruchsvollen Fähigkeit aufzustehen wurde in diesem Scoresystem eine besondere Bedeutung beigemessen. Sie wurde dementsprechend stark bewertet.

### **2.6.3 Tag 1- 5 nach der Operation**

Nach 24 Stunden erfolgte die zweite postoperative Messung und Videoaufzeichnung der Versuchstiere. Diese Messungen erfolgten analog dem Ablauf zur 5 Stunden Messung. Ab dem ersten postoperativen Tag wurde zusätzlich mit dem Kostaufbau begonnen. Angeboten wurden Äpfel, Apfelmus und Tiertrockenfutter, sowie eine hochkalorische Vitaminpaste. Wasser wurde gegebenenfalls über eine 50 ml Spritze zugeführt. Zusätzlich zur intravenösen Heparinisierung wurden 2 cl Heparin/Tag subkutan verabreicht. Mehrmals am Tag erfolgte eine Inspektion der Wundverhältnisse und der abdominellen Drainage.

Am 5. postoperativen Tag erfolgte die 120 Stunden Messung und Videodokumentation. Mit Vollendung dieser Messung war der postoperative Teil des Experimentes am lebenden Versuchstier abgeschlossen. Das Versuchstier wurde mit einer intravenösen Dosis von 10 ml Phenobarbital, der ca. fünffachen letalen Dosis, eingeschläfert. Nach wenigen Sekunden war das Versuchstier schmerz- und stressfrei verstorben. Es folgte die Präparation für die histopathologische Untersuchung.





**Abbildung Nr.11:** Schema zum postoperativen Ablauf.

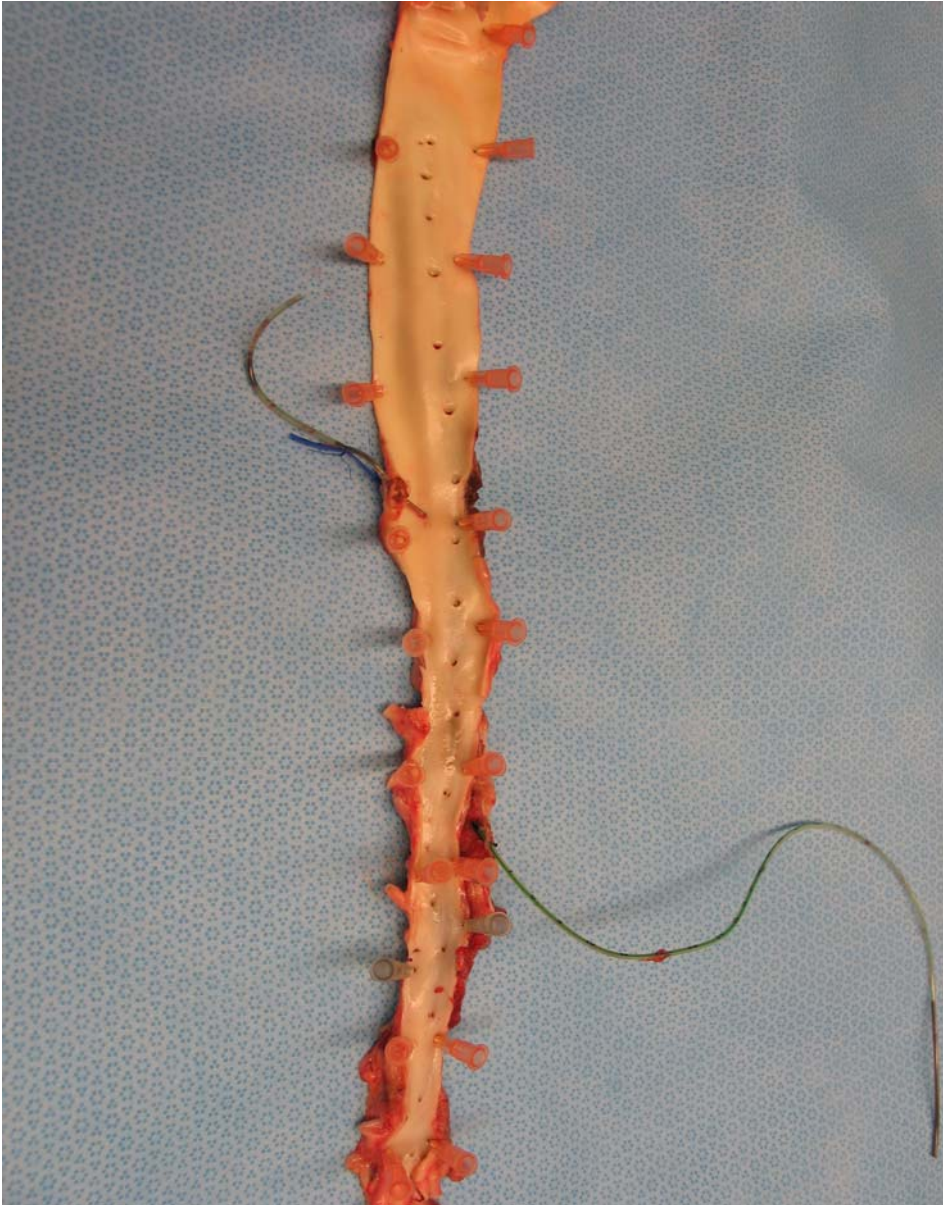
#### 2.6.4 Präparation für die Histologie

Nach Abschluß der 120 Stunden Messung wurde das Versuchstier für die Entnahme des Rückenmarks vorbereitet. Zur Qualitätssicherung wurde im gleichen Arbeitsschritt die Aorta des Tieres entnommen. Hierdurch sollte sichergestellt werden, dass alle Interkostal- und Lumbalarterien vollständig geklemmt wurden.

Unmittelbar nach dem Tod des Versuchstieres wurde es zur Entnahme in den Resektionsraum überstellt. In Bauchlage wurde das Tier auf dem Resektionstisch positioniert. Es folgte eine ca. 10 cm lange Querinzision beginnend hinter den Ohren des Versuchstieres, die bis zu den Karotiden erweitert wurde. Von den Enden dieser Inzision ausgehend folgten zwei weitere Schnitte von kranial nach kaudal in der Längsachse des Tieres bis zum Sakrum. Diese wurden wiederum mit einer Querinzision auf Höhe des Sakrums miteinander verbunden. Der so ausgeschnittene Hautlappen auf der Rückseite des Tieres konnte mit dem Skalpell herausgeschnitten werden. Die längs verlaufende Brust- und Lendenwirbelmuskulatur wurde entfernt, bis sich die Wirbelsäule des Tieres vom Foramen magnus bis zum Sakrum gut darstellte. Mit einer Knochenzange wurden die Pedikel der Lendenwirbelkörper durchtrennt, so dass die Dornfortsätze mit den Pedikeln der Reihe nach abgetragen werden konnten. Zwischen dem Foramen magnus und dem ersten Halswirbel wurde die Dura mater eingeschnitten. Das Rückenmark wurde mit einer Schere herausgetrennt und im Foramen magnus in Höhe der Medulla oblongata abgesetzt. Im Anschluss wurde das Rückenmark in 10 %iger Formalinlösung für 24 Stunden konserviert und danach in Paraffin fixiert. Die Schnitte erfolgten transversal zur



Sondierung der Arterien um sicherzustellen, dass jede Arterie mit einem Clip geklemmt war. Die Ergebnisse wurden für die statistische Auswertung dokumentiert und fotografiert.



**Abbildung Nr.13:** Präparat der Aorta mit Sicht auf die Öffnungen der Interkostal- und Lumbalarterien.

## 2.7 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden als Mittel und Standardabweichung angegeben. Die  $p$  Werte wurden mit Hilfe des „Student’s  $t$ -Test“ ermittelt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Funktionelles Ergebnis der Versuchstiere**

Ziel dieser Studie war es, physiologische Variablen zu identifizieren, die einen möglichen Einfluss auf die neurologische Genesung des Versuchstieres haben. Die Versuchstiere wurden deshalb in 2 Gruppen mit jeweils gutem oder schlechtem Ergebnis unterteilt.

Als gut wurden die Versuchstiere bewertet, die 5 Tage nach der Operation ein akzeptables neuromotorisches Bild zeigten, entsprechend dem modifizierten Tarlov Score von  $> 4$  (Tier kann länger als 1 Minute im Raum stehen (Aufstehen mit Hilfe)). Tiere mit einem Score  $\leq 4$  wurden als schlecht bzw. paraplegisch bewertet.

Der Score wurde anhand von Videos ermittelt (wie bereits in Material und Methodik beschrieben), die zu jeder postoperativen Messung für drei Minuten aufgezeichnet wurden. Die Videos wurden anschließend durch einen Neurophysiologen beurteilt. Nach der letzten Messung wurde das Tier eingeschläfert und das Rückenmark für die histopathologische Untersuchung entnommen.

Sechs Tiere wurden der Gruppe mit gutem Ergebnis zugeordnet. Von diesen sechs Tieren konnten vier Tiere laufen und zwei waren in der Lage zu stehen. Vier Tiere erreichten nur einen Score  $< 4$  und wurden somit als schlecht bewertet. Die Abbildung Nr. 14 zeigt den postoperativen Verlauf der Tiere im Detail.

### **3.2 Anzahl der ligierten Interkostal- und Lumbalarterien**

Es wurden im Mittel  $14,4 \pm 0,7$  Interkostal- und Lumbalarterien ligiert. Bei allen Versuchstieren konnten diese von kranial nach kaudal ligiert werden. Bei allen zehn Tieren wurde der Katheter in die Lumbalarterie L1 implantiert.

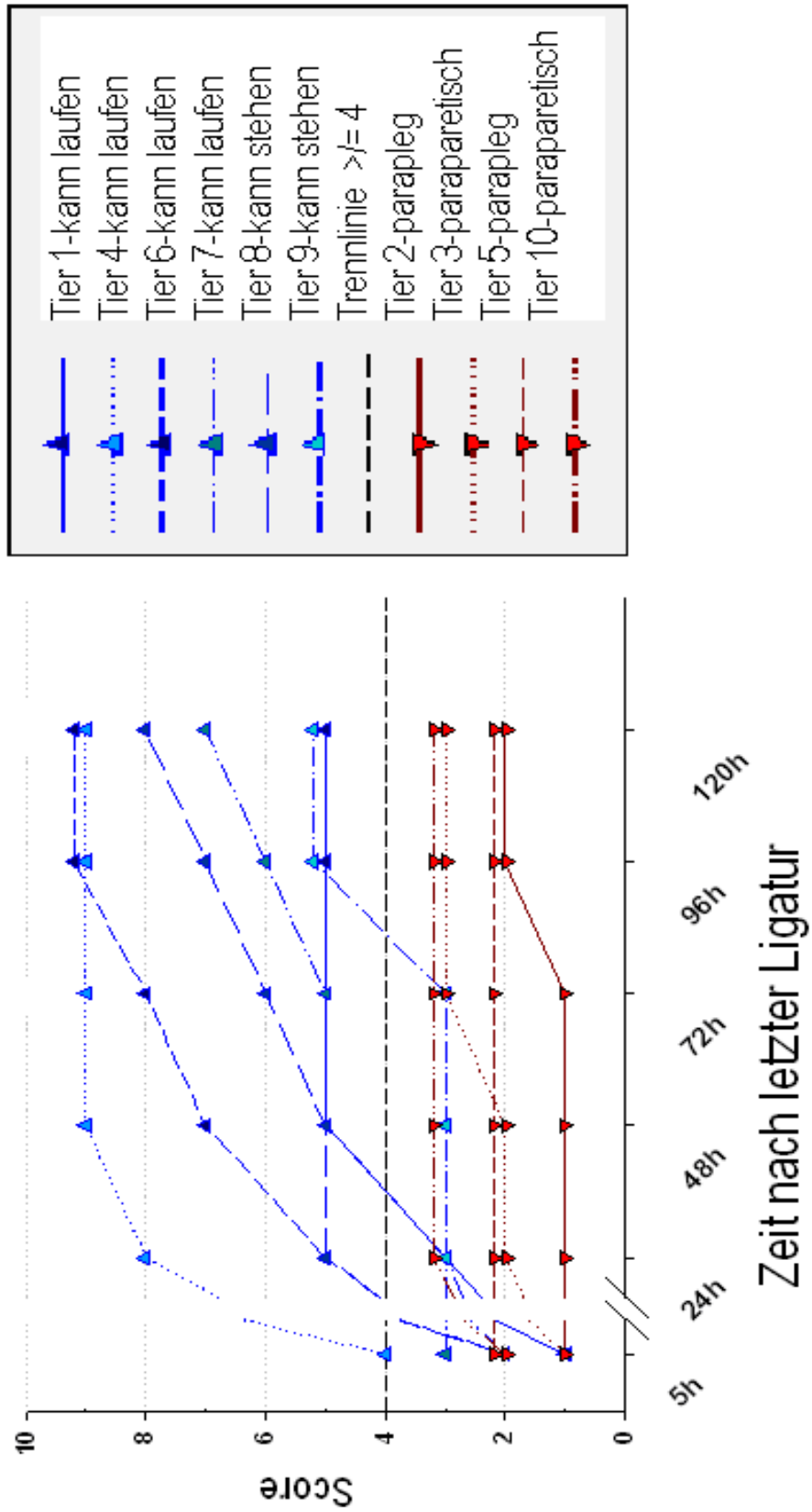


Abbildung Nr. 14: Funktionelles Ergebnis der Versuchstiere im Detail.



### 3.3 Systemische und spinale Druckverhältnisse intra- und postoperativ

Bei allen Versuchstieren wurde sowohl intra- als auch postoperativ ein systemischer Mitteldruck (MAP) von 90 mmHg angestrebt. Der Druck wurde gegebenenfalls mit Volumensubstitution korrigiert. Auf eine pharmakologische Unterstützung wurde strengstens verzichtet. Intraoperativ konnte zwischen der Gruppe der Tiere mit gutem Ergebnis und der mit schlechtem Ergebnis kein signifikanter Unterschied bezüglich des MAP festgestellt werden. Zur Beurteilung des SCPP wurden die Werte des Drucks im L1- Katheter herangezogen und dem SCPP gleichgesetzt. Auch hier zeigte sich intraoperativ kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Bei allen Tieren zeigte sich mit Erreichen der Lumbalarterien ca. ab L1 und L2 ein deutlicher Abfall des SCPP. Zu Beginn des Experiments (Baseline) lag der SCPP bei 68 +/- 7 mmHg. Dies entspricht 77% des MAP. Mit Ligatur der letzten Lumbalarterie sank der Druck auf 22 +/- 6 mmHg und entsprach somit einer Abnahme von 70% gegenüber dem Ausgangswert. Die Abbildung Nr. 15 zeigt sowohl den MAP als auch den SCPP intraoperativ in beiden Gruppen und veranschaulicht die massive Abnahme des SCPP.

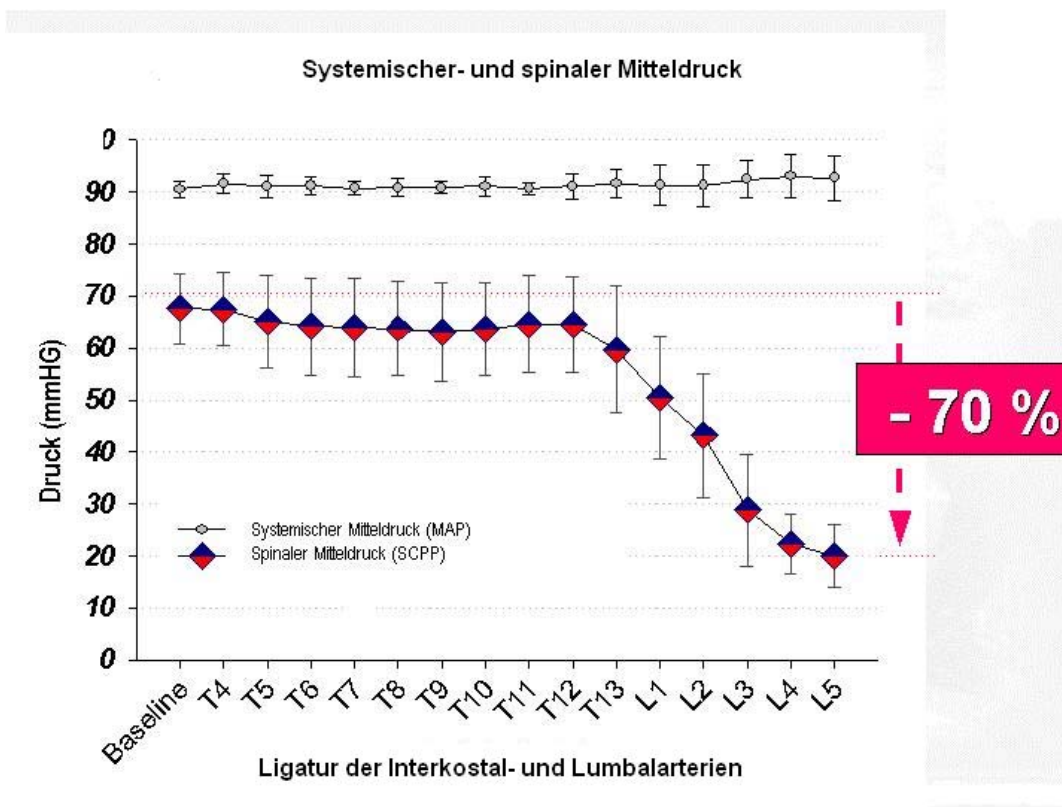
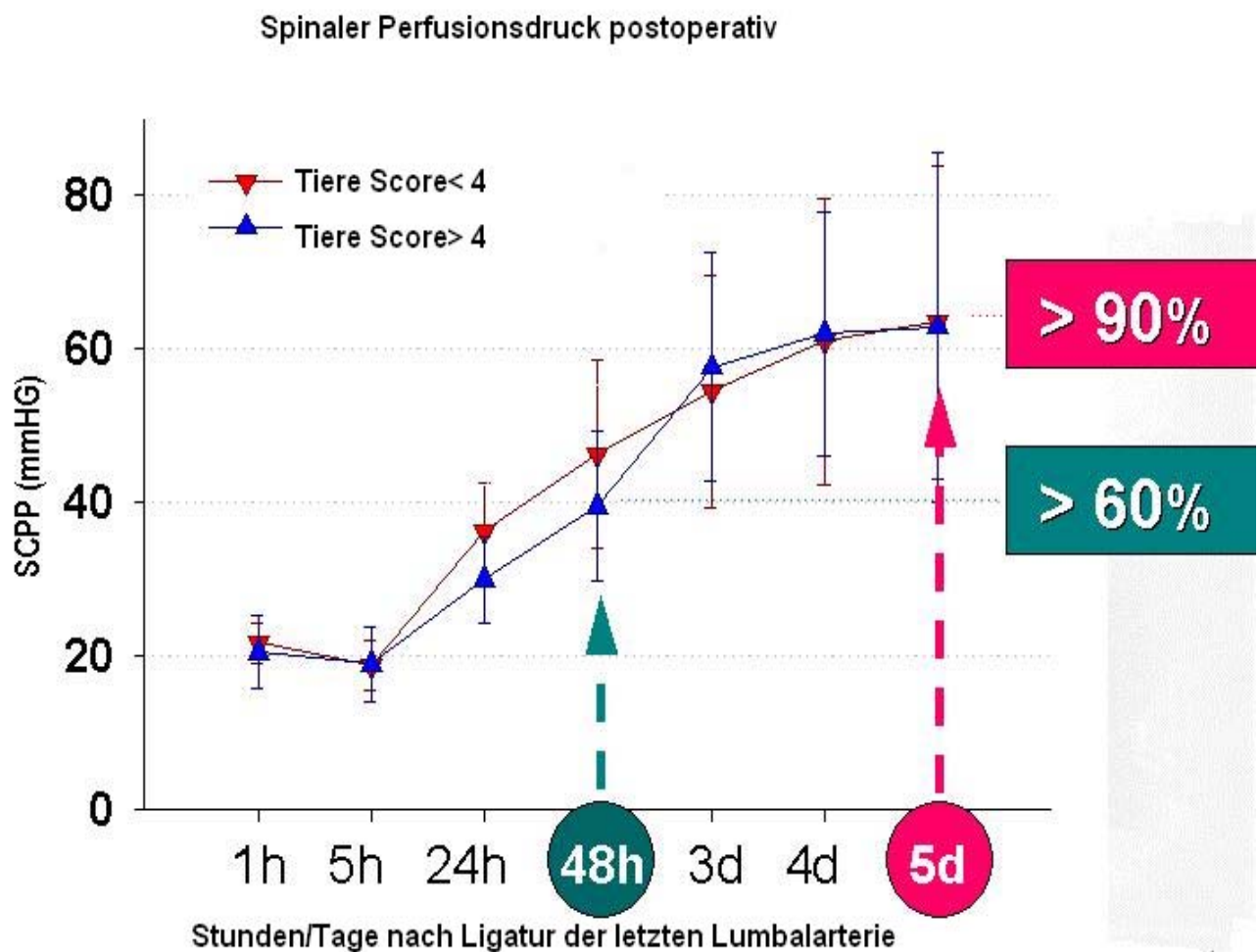


Abbildung Nr. 15: Systemischer- und spinaler Mitteldruck intraoperativ.

Bei allen Versuchstieren zeigte sich eine weitere Abnahme des SCPP im postoperativen Verlauf. 5 Stunden nach Ligatur der letzten Arterie war im Schnitt der Tiefpunkt des SCPP erreicht. Nach einer Stunde lag der Druck bei 21 +/- 4 mmHg, nach fünf Stunden bei 19 +/- 4 mmHg. Im weiteren Verlauf stieg der Druck bei allen Tieren kontinuierlich wieder an. Nach 24 Stunden lag der SCPP bei 33 +/- 6 mmHg, nach 48 Stunden bei 42 +/- 10 mmHg. Dies entspricht 60% des Ausgangswertes. Nach 72 Stunden lag der SCPP bei 56 +/- 14 mmHg, nach 96 Stunden bei 62 +/- 15 mmHg und nach 120 Stunden bei 63 +/- 20 mmHg. Dies entspricht 90% des Ausgangswertes. Nach fünf Tagen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der spinalen Perfusionsdrücke zwischen den Tieren mit gutem Ergebnis und denen mit schlechtem Ergebnis. Abbildung Nr. 16 gibt den SCPP in der postoperativen Phase wieder.



**Abbildung Nr. 16:** Spinaler Perfusionsdruck postoperativ.

Beim Vergleich der systemischen Mitteldrücke zeigte sich jedoch ein entscheidender Unterschied. Trotz eines angestrebten MAP von 90 mmHg lag der MAP bei der 5 Stunden Messung, also zu dem Zeitpunkt zu dem der SCPP seinen niedrigsten Wert erreicht hat (19 +/- mmHg), bei den Versuchstieren mit gutem Ergebnis signifikant höher als bei den Tieren mit einem schlechten Ergebnis ( $p=0.04$ ). Bei allen späteren Messungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Drücke.

Abbildung Nr. 17 gibt den MAP in der postoperativen Phase wieder.

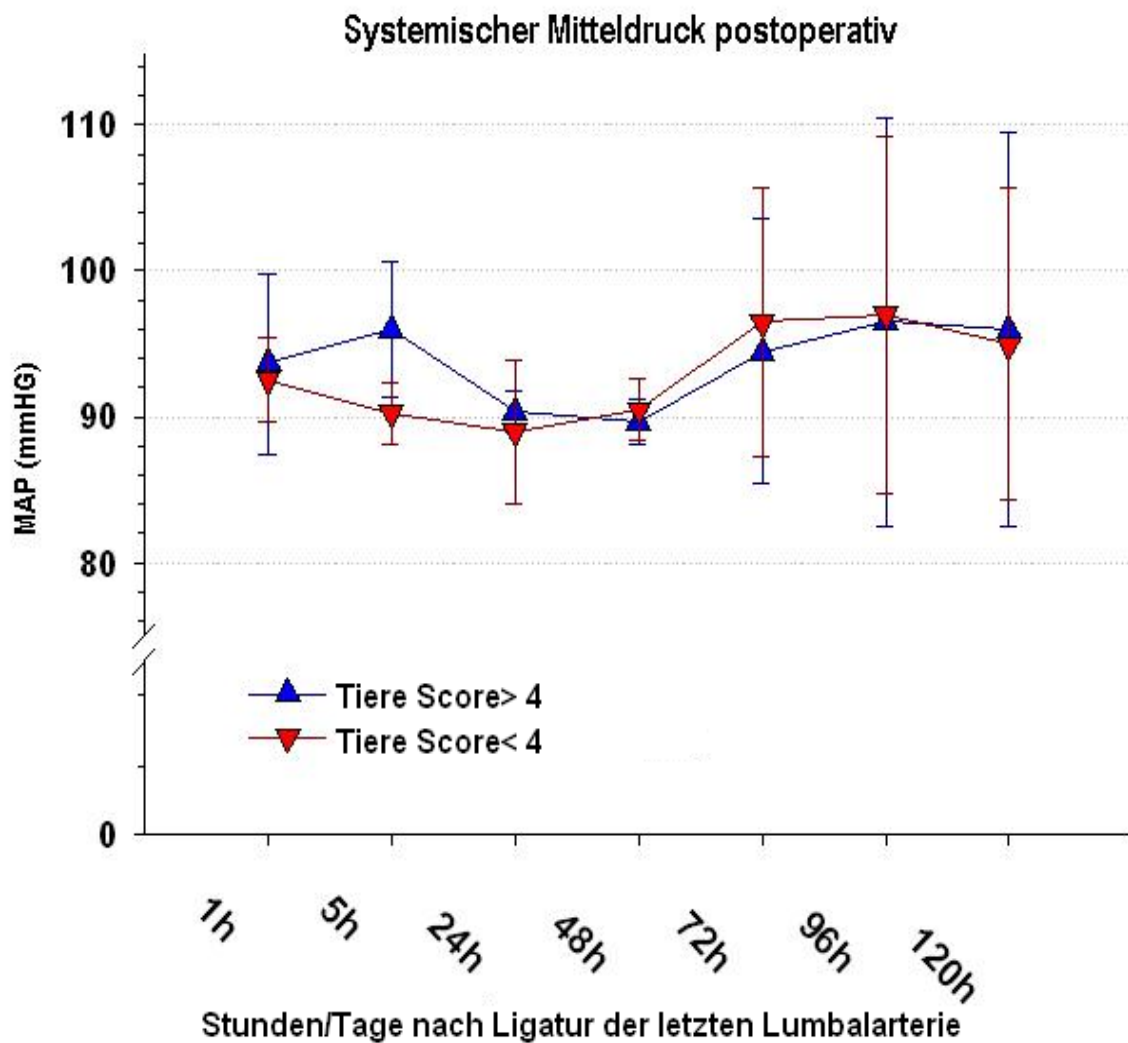


Abbildung Nr. 17: Systemischer Mitteldruck postoperativ.



### **3.4 MEP- Messung**

Bei allen 10 Versuchstieren konnten die MEP- Elektroden einwandfrei installiert werden, somit war eine regelmäßige Ableitung während des Versuchs möglich. Bei keinem der 10 Tiere konnte, ungeachtet seines postoperativen Ergebnisses, ein Verlust der MEP's aufgezeichnet werden. Bei allen Tieren waren die MEP's nach jeder Ligatur präsent.

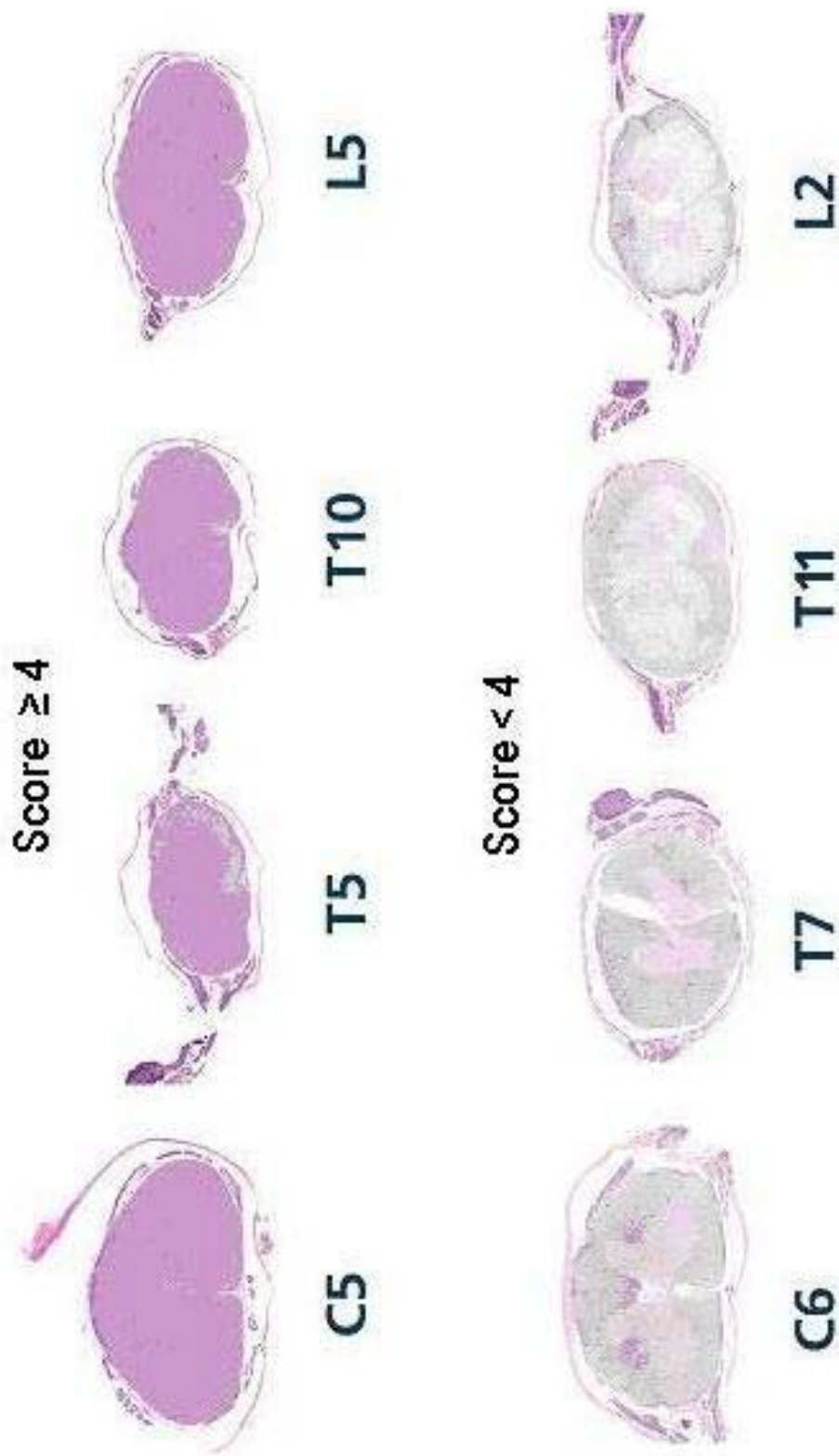
Mit Abschluss der letzten Ligatur (L5) war die Operation beendet. Die Anästhesie wurde beendet und eine weitere invasive MEP- Messung war nicht mehr möglich. In Anbetracht des postoperativ progredienten Druckabfalls im Rückenmark, mit einem Tiefstpunkt fünf Stunden postoperativ, liegt die Vermutung nahe, dass sich bei einer nicht invasiven Messung der MEP's über die Phase der Operation hinaus ein Unterschied zwischen beiden Gruppen hätte zeigen können.

### **3.5 Ergebnisse der Histopathologie**

Die Untersuchung des zervikalen Rückenmarks der paraplegischen Versuchstiere zeigte keinen Hinweis auf eine Nekrose oder eine höhergradige Ischämie.

Im Bereich des unteren Thorakalmarks bis hin zum oberen Sakralmark fanden sich bei den als schlecht bewerteten Versuchstieren jedoch deutliche Nekrosen im Bereich der grauen Substanz, einschließlich der Vorder- und Hinterhörner und der umgebenden weißen Substanz. Diese kleinen Nekrosen unterhalb der Pia mater, die die weiße Substanz umrunden, werden auch als „pencil necrosis“ bezeichnet. Der Bereich in dem die Nekrosen im Rückenmark nachzuweisen waren entspricht anatomisch dem Versorgungsgebiet der A. spinalis anterior.

Bei den Versuchstieren mit gutem Ergebnis konnten diese Nekrosen nicht nachgewiesen werden. Die Untersuchung des Thorakolumbalmarks zeigte eine regelhafte Morphologie der Neurone. Erst bei sehr hoch auflösenden Bildern konnten vereinzelte nekrotische Zellen im Bereich des distalen Rückenmarks nachgewiesen werden. Die Abbildung Nr. 18 zeigt die Querschnitte durch ein geschädigtes (unten) und ein gesundes (oben) Rückenmark der Versuchstiere.



**Abbildung Nr. 18:** Querschnitt durch das Rückenmark beider Gruppen (oben gesundes Tier, unten paraplegisches Tier).

## 4 Diskussion

### 4.1 Ursachen der Rückenmarksischämie

Die Ursache einer Rückenmarksischämie ist die mangelnde Blutversorgung des betroffenen Gewebes. Dies ist auf makrovaskulärer Ebene primär Folge einer direkten Unterbrechung der zuführenden Gefäße. Im weiteren Verlauf kommt es zum hypoxischen Zellschaden, Zellnekrose und Unterbrechung der Bluthirnschranke. Intraparenchymatöse Blutungen sowie ein Überfluss an vasoaktiven Substanzen und inflammatorischen Gewebsmediatoren begünstigen ein Voranschreiten des Ödems und verschlechtern somit die Durchblutung auf Kapillarebene. Aufgrund der gestörten Mikrozirkulation schreitet die Ischämie weiter fort (41, 92).

Um dieser Kaskade von Umständen entgegenzuwirken wurde eine Reihe von Methoden entwickelt, um sowohl auf makrovaskulärer als auch auf mikrovaskulärer Ebene die Durchblutung zu verbessern. Acher et al. zeigten in einer Metaanalyse von 82 Studien mit insgesamt 15.000 Patienten eine deutliche Reduzierung der Paraplegieraten unter Verwendung von Hypothermie, Drainage von Lumbalflüssigkeit und Aufrechterhaltung eines höheren arteriellen Mitteldrucks und schlussfolgerten, dass die Ursache der Paraplegie anatomisch bedingt sei, die Prävention jedoch auf physiologischer Ebene ansetzt (1).

Die Schwere des ischämischen Schadens am Rückenmark hängt unter anderem von der Dauer der Aortenklemmzeit und der Temperatur ab (93). Weitgehend ungeklärt ist jedoch, wie und über welchen Mechanismus das kollaterale Gefäßsystem auf eine akute Ischämie, wie sie z.B. nach exzessiver Ligatur der Interkostalarterien entsteht, reagiert (17, 29).

Prädiktoren für ein negatives Ergebnis in Bezug auf neurologische Komplikationen sind Diabetes mellitus, Typ II- Aneurysmen nach Crawford, sowie akute Interventionen und ein niedriger Herzindex (3, 26, 63).

Diese Faktoren lassen sich möglicherweise dadurch erklären, dass Diabetiker häufig eine generalisierte Vasopathie, respektive Mikroangiopathien, zeigen und somit die Perfusion des Rückenmarks auf Kapillarebene bereits präoperativ gestört sein kann. Typ II- Aneurysmen nach Crawford erstrecken sich definitionsgemäß über die gesamte thorakoabdominelle Aorta (siehe oben). Eine steigende Inzidenz von

neurologischen Komplikationen mit zunehmendem Ausmaß des Aortenaneurysmas ist dementsprechend nachvollziehbar.

Ein niedriger Herzindex als Prädiktor für neurologische Komplikationen lässt sich dadurch erklären, dass eine schlechte kardiale Funktion häufig mit niedrigen arteriellen Mitteldrücken einhergeht. Der Einfluss des arteriellen Mitteldrucks auf das Ergebnis der Versuchstiere konnte in dieser Studie bestätigt werden.

## **4.2 Präventionsmaßnahmen**

Eines der Grundziele jedes Chirurgen bei der Versorgung eines TAAA ist es, die Ischämiezeit so kurz wie möglich zu halten, um das Risiko für einen ischämischen Schaden zu minimieren oder zu vermeiden. Techniken wie der Linksherzbypass, das Operieren unter Hypothermie, die Drainage von Lumbalflüssigkeit und das Monitoring der motorisch evozierten Potentiale sind gut etablierte Methoden, die der Rückenmarksprotektion während solcher Eingriffe dienen sollen.

Die metabolische Aktivität einer Zelle hängt unmittelbar mit der jeweiligen Temperatur zusammen, die auf die Zelle einwirkt. Je nach Tiefe der Temperatur ändert sich die Reaktionsgeschwindigkeit der in der Zelle befindlichen Enzyme. Eine Temperatursenkung um 10°C reduziert den Energieverbrauch der Zelle um ca. 50%. Wie bereits oben erwähnt, beträgt die metabolische Aktivität bei 18°C lediglich ca. 19% des Ausgangswerts (7, 36).

Der Einfluss der spinalen Hypothermie wurde in einer Reihe von Studien am Tiermodell untersucht. Hypothermie kann sowohl epidural durch Perfusion des Spinalkanals eingeleitet werden (10, 67, 69, 103), als auch systemisch z.B. mit Hilfe der Herzlungenmaschine, oder durch Abkühlen des Organismus von außen (82, 93, 100). Durch beide Methoden konnte die Rate der neurologischen Komplikationen gesenkt werden. Die Verwendung hypothermer Operationsbedingungen ist auch im klinischen Alltag eine fest etablierte Methode der Rückenmarksprotektion, deren Nutzen weitgehend unumstritten ist (1, 8, 58, 59, 66). Im Unterschied zum Tiermodell erfolgt die Einleitung der Hypothermie beim Menschen oft systemisch unter Verwendung der Herzlungenmaschine und eines Wärmetauschers. Dies bietet den Vorteil andere Organsysteme, wie z.B. die Nieren, ebenfalls unter hypothermen Bedingungen zu schützen und so die Rate der renalen Komplikationen zu senken (57). Kritisch zu beurteilen ist jedoch das vermehrte Auftreten von koagulopathischen

Blutungen unter Hypothermie. Bei einer Temperatursenkung auf 30°C zeigte sich bereits eine signifikant höhere Blutungsneigung im Vergleich zu Normothermie (35, 83, 84).

In diesem Experiment wurde aufgrund der bereits gut dokumentierten Ergebnisse ebenfalls eine milde Hypothermie (32°C) angewendet. Da der Schwerpunkt dieser Studie jedoch bei der Erforschung der spinalen Druckverhältnisse lag, wurde die Temperatur bei allen Versuchstieren nicht variiert.

Eine weitere Methode zur Rückenmarksprotektion ist die Messung der motorisch evozierten Potentiale. Grundsätzlich gilt für viele Chirurgen, dass ein intraoperativer Verlust der MEP's Hinweis auf eine kritische Rückenmarksischämie ist. Unter Kontrolle der MEP's ist es möglich wichtige Interkostal- oder Lumbalarterien zu identifizieren, deren Verlust eine mögliche Paraplegie zur Folge hätte. Mit Unterstützung der MEP's konnte in einigen Studien die Rate der spinalen Komplikationen deutlich gesenkt werden (51, 52). Unter intensivem Monitoring der MEP's wurden in einer Studie aus dem Jahr 2008 im Mittel 8,0 +/- 2,6 Interkostal- oder Lumbalarterien ligiert, von denen sich 4,5 +/- 2,1 der Interkostal- oder Lumbalarterien im Bereich von Th7 und L1 befanden. 99 der 100 Patienten hatten intraoperativ unauffällige MEP's oder spätestens nach Beendigung der Narkose. Lediglich 2% entwickelten spinale Komplikationen im Verlauf. Aufgrund dieser Ergebnisse stellten die Autoren eine routinemäßige Reimplantation der Interkostal- und Lumbalarterien kritisch in Frage (38). Eine Reihe von Chirurgen befürwortet jedoch die konsequente Reimplantation der Interkostalarterien aus der Überzeugung, dass eine postoperative Paraplegie Folge der inadäquaten Perfusion bei mangelnder Blutversorgung ist. Insbesondere die Ligatur der A. radicularis magna (Adamkiewicz), die zwischen Th9 und Th12 ihren Ursprung hat, sollte vermieden werden. In der oben genannten Studie lagen jedoch 4,5 +/- 2,1 der Interkostal- oder Lumbalarterien genau in diesem Bereich, mit einem exzellenten Gesamtergebnis. Studien einer präoperativen Detektion wichtiger Interkostalarterien wie z.B. der A. radicularis magna mittels Angiographie zeigten, dass es zu ca. 43 bis 85% möglich ist dieses Gefäß nachzuweisen. Ungeachtet dessen konnte hierdurch das Gesamtergebnis bei 200 Patienten (131 TAAA, 69 Typ A- Dissektionen) jedoch nicht verbessert werden (70, 102). Demgegenüber stehen eine Reihe von klinischen und experimentellen Studien am Tiermodell, die gezeigt haben, dass es möglich ist unter

bestimmten Voraussetzungen eine hohe Anzahl von Interkostal- und Lumbalarterien zu klemmen, ohne dass dies eine Paraplegie zur Folge hat (2, 38, 93). In dieser Studie konnte bei keinem Versuchstier ein Verlust der MEP's während der Operation nachgewiesen werden. Ungeachtet dieser Tatsache zeigte sich bei vier Versuchstieren eine irreversible Ischämie mit konsekutiver Paraplegie. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Studie ist davon auszugehen, dass mit weiterem Abfall des SCPP bis fünf Stunden nach Ligatur der letzten Lumbalarterie ein Sistieren der MEP's wahrscheinlich gewesen wäre. Hieraus resultiert, dass auch bei regelhaften MEP's während der Operation die Möglichkeit eines MEP Verlustes nach Beendigung der Operation nicht außer Acht gelassen werden sollte.

Die Möglichkeit Interkostal- und Lumbalarterien vorbehaltlos verschließen zu können ist Grundvoraussetzung bei der Versorgung von TAAA's mittels endovaskulären Stents (siehe unten). Weiterhin würde der Verzicht auf eine Reimplantation der Segmentarterien eine deutliche Zeitersparnis bedeuten. Die Aortenklemmzeit würde sich dadurch deutlich verkürzen.

Der Perfusionsdruck des zentralen Nervensystems und des Rückenmarks ist die Differenz aus mittlerem arteriellen Blutdruck und intrakraniell Druck. Eine bessere Perfusion des Rückenmarks kann demnach erzielt werden, indem man den arteriellen Mitteldruck anhebt oder den intrakraniellen Druck senkt (12, 45). Die Drainage von Lumbalflüssigkeit (CSF- Drainage) ist eine weitere Methode der Rückenmarksprotektion bei Operationen an der thorakoabdominellen Aorta. Die Effizienz dieser Methode wurde sowohl am Tiermodell als auch in klinischen Studien belegt, mit insgesamt guten Ergebnissen (25, 49, 85, 86, 88). Aufgrund der in dieser Studie gemessenen sehr niedrigen Kollateralflüsse über den L1- Katheter (SCPP) und der offensichtlich sehr geringen Spannungsbreite der Drücke, die eine kritische oder eine unwesentliche Ischämie ausmachen, liegt es nahe, dass die Senkung des intrakraniellen Drucks mittels CSF- Drainage eine verbesserte Mikrozirkulation zur Folge hätte. Dieser geringe jedoch entscheidende Druckunterschied hätte möglicherweise ein besseres Ergebnis der paraplegischen Versuchstiere ermöglicht. Komplikationen, die bei Punktion des Spinalkanals auftreten können, sind intrakranielle Blutungen oder ein perispinales Hämatom, sowie die Möglichkeit einer Meningitis im Verlauf (53, 101, 105).

Eine weitere Methode zur Protektion des Rückenmarks ist die Verwendung eines Linksherzbypasses (13, 23). Bezogen auf Typ II- Aneurysmen nach Crawford konnten Coselli et al. in einer Studie aus 2003 eine signifikant niedrigere Paraplegierate unter Verwendung eines Linksherzbypasses nachweisen. Dieser Vorteil konnte jedoch nicht auf die Versorgung von Typ I- Aneurysmen übertragen werden (22). Die Ursache für diesen Unterschied liegt möglicherweise darin, dass bei weniger ausgedehnten Aneurysmen wie einem Typ I- Aneurysma der untere Teil des Rückenmarks durch einen physiologischen Kollateralfluß weiter versorgt wird, unabhängig davon, ob ein Linksherzbypass zur Unterstützung zugeschaltet ist oder nicht. Bei Typ II- Aneurysmen sollte aufgrund der Ausdehnung zur besseren Perfusion ein Linksherzbypass verwendet werden. Kontrovers dagegen sind die Ergebnisse zweier Studien aus den Jahren 1995 und 2004 (letztere ebenfalls von Coselli et al.), die keine Überlegenheit des Linksherzbypasses in Bezug auf die Vermeidung von neurologischen Komplikationen nachweisen konnten.

Einige Versuche am Tiermodell haben den Einfluss verschiedener pharmakologischer Substanzen in Bezug auf eine mögliche Neuroprotektion des Rückenmarks untersucht. Fansa et al. konnten eine protektive und antiinflammatorische Wirkung von Diltiazem nach zuvor eingeleiteter Rückenmarksischämie durch Klemmen der Aorta am Hasenmodell zeigen (39). Jüngere Studien lassen ebenfalls einen positiven Effekt von Ketamin und Dantrolen vermuten (56, 107). Insgesamt liegen eine Reihe von pharmakologischen Studien vor mit dem Ziel Substanzen zur Rückenmarksprotektion zu identifizieren. Bereits 2001 erfolgte durch de Haan et al. eine Zusammenfassung von 103 experimentellen Studien mit dem Ziel Substanzen zu evaluieren die für weitere klinische Studien in Frage kommen könnten. In 103 Studien wurden insgesamt 79 verschiedene Substanzen untersucht. 14 dieser Substanzen zeigten keine protektive Wirkung. Die Art und Weise wie eine Rückenmarksischämie eingeleitet wurde sowie die Temperatur der Versuchstiere zeigten eine große Variationsbreite. 31 Substanzen ließen eine potentiell neuroprotektive Wirkung vermuten. Eine Empfehlung für klinische Studien konnten die Autoren dieser Arbeit jedoch nicht geben (28).

### **4.3 Ergebnisse dieser Studie im Kontext**

Diese Studie hat gezeigt, dass ungeachtet eines adäquaten MAP der SCPP länger als 24 Stunden braucht, um annähernd seinen Ausgangswert zu erreichen. In der ersten Stunde nach Ligatur der letzten Segmentarterie fiel der SCPP weiter ab und erreichte seinen Tiefpunkt ca. 5 Stunden postoperativ. Diese Tatsache sollte berücksichtigt werden, wenn man sich intraoperativ auf regelhafte MEP's verlässt. Nach 24 Stunden waren nicht einmal 60% des Ausgangswertes erreicht. Aufgrund der Beobachtung, dass eine gewisse Anzahl der Versuchstiere sich nicht neurologisch erholte, liegt die Vermutung nahe, dass der erreichte SCPP dicht an einem Schwellenwert liegen muss, der für einen guten oder schlechten Verlauf entscheidend ist. Gefestigt wird diese Vermutung aufgrund der Tatsache, dass sich auch bei den Tieren mit gutem Verlauf nach hochauflösender histopathologischer Untersuchung vereinzelte Nekrosen im Bereich des distalen Rückenmarks nachweisen ließen.

Ziel von weiteren Studien sollte es sein, die kritische Schwelle des minimal möglichen Drucks, respektive Fluss und Dauer über die dieser Fluss beibehalten werden muss, zu identifizieren.

Ein Abfall des MAP in den ersten Stunden nach der Operation hat möglicherweise dramatische Folgen für den neurologischen Verlauf des Versuchstieres oder des Menschen. Aus der Abbildung Nr. 17 wird ersichtlich, dass die Tiere mit gutem Ergebnis signifikant höhere Mitteldrücke hatten als die Versuchstiere, die paraplegisch endeten. Diese Beobachtung lässt den Schluss zu, dass bei konsequenter Aufrechterhaltung eines adäquaten Mitteldrucks, zumindest in den ersten 24 Stunden nach der Operation, gegebenenfalls mit pharmakologischer Unterstützung, eine kritische Ischämie abgewendet werden könnte.

Diese Studie hat gezeigt, dass nach exzessiver Ligatur der Segmentarterien ein dramatischer Druckabfall des SCPP auftritt, der jedoch auf wenige Tage postoperativ limitiert ist. Trotz ausgedehnter Ligatur der Segmentarterien ist es möglich nach 48 Stunden annähernd physiologische Druckverhältnisse zu bekommen. Eine engmaschige, neurologische Überwachung sowie ein konsequentes Druckmanagement sind zwingend erforderliche Maßnahmen in dieser vulnerablen Phase.



Die Beobachtung, dass der Tiefpunkt des SCPP erst 5 Stunden nach Ligatur der letzten Segmentarterien auftritt, konnte in diesem Experiment nicht zufrieden stellend geklärt werden. Es liegt die Vermutung nahe, dass mit Beendigung der Narkose, während der Aufwärmphase des Versuchstieres, eine Reihe von metabolischen Faktoren eine weitere Vasodilatation des Kollateralsystems verursachen. Dies führt wahrscheinlich zu einer weiteren Abnahme des SCPP.

Die Beobachtungen dieser Studie legen die Hoffnung nahe in Zukunft, mit verhältnismäßig wenig Aufwand z.B. durch pharmakologische Unterstützung, eine suffiziente Rückenmarksprotektion zu schaffen, insbesondere in dem Zeitraum in dem das Rückenmark anfällig für irreversible Schäden ist.

Es konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, alle Interkostal- und Lumbalarterien zu ligieren, ohne zwangsläufig eine komplette Ischämie des Rückenmarks zu verursachen. Dies hat entscheidende Bedeutung in der Notfallversorgung einer Typ A- Dissektion oder in der Versorgung von TAAA's mittels endovaskulären Stents. Hierbei ist das Wissen über eine zuverlässige Rückenmarksprotektion unabdingbare Grundvoraussetzung vor der geplanten Intervention. Anders als in der Chirurgie stehen bei der Versorgung mittels endovaskulären Stents keine Methoden wie z.B. der Linksherzbypass oder eine tiefe Hypothermie zur Verfügung. Weiterhin ist zu bemerken, dass die Segmentarterien nicht sequentiell sondern parallel verschlossen werden. Ist der Stent einmal gesetzt ist er zumindest nach heutigem Stand der Technik nicht oder kaum zu korrigieren. Die akute Aortendissektion ist eine Erkrankung mit hoher Letalität. 40% der Patienten sterben unmittelbar, weitere 50% in den kommenden 48 Stunden (6) mit einer empirischen Letalität von 1% für jede Stunde. Die Möglichkeit vorbehaltlos eine komplette Typ A- Dissektion mit einem Stent zu versorgen, könnte die Letalität und Morbidität dieses akuten Krankheitsbildes senken. Auch die Stentimplantation bei einem Typ II- Aneurysma bei Hochrisikopatienten stellt eine wichtige Therapieoption dar.

#### **4.4 Aussichten**

Diese Arbeit ist Grundlage einer klinischen Studie aus dem Jahr 2009 in der die Ergebnisse dieser Studie bestätigt wurden.

Bei 13 Patienten wurde ein Katheter in die Segmentarterie zwischen Th6 und L1 implantiert. Im Mittel wurden 9,8 +/- 2,6 Segmentarterien ligiert. Der SCPP fiel von 62

+/- 12 mmHg (76% +/- 11% des MAP) vor Ligatur auf 53 +/- 13 mmHg (58% +/- 15% des MAP) nach Ligatur der letzten Segmentarterien. Unter nichtpulsatilem Fluss der Herzlungenmaschine fiel der SCPP auf den Tiefpunkt von 29 +/- 11 mmHg (46% +/- 18% des MAP). Während der Aufwärmphase erholte sich der SCPP auf 40 +/- 14 mmHg (51% +/- 20% des MAP). 5 Patienten benötigten eine verlängerte Überwachung aufgrund von niedrigen SCPP in den ersten 24 Stunden. Bei keinem der Patienten zeigten sich neurologische Komplikationen im Verlauf. Lediglich ein Patient erlitt eine dauerhafte Paraparese, bei Persistenz eines niedrigen SCPP (37).

**SCPP- Monitoring könnte sich in Zukunft möglicherweise als eine gute Methode zur Rückenmarksprotektion in der peri- und postoperativen Intensivmedizin erweisen.**

## 5 Literaturverzeichnis

- 1 Acher, C. W. , Wynn, M. (2009) A modern theory of paraplegia in the treatment of aneurysms of the thoracoabdominal aorta: An analysis of technique specific observed/expected ratios for paralysis. *J Vasc Surg* 49: 1117-24; discussion 1124
- 2 Acher, C. W. , Wynn, M. M. (1999) Thoracoabdominal aortic aneurysm. How we do it. *Cardiovasc Surg* 7: 593-6
- 3 Acher, C. W., Wynn, M. M., Hoch, J. R. , Kranner, P. W. (1998) Cardiac function is a risk factor for paralysis in thoracoabdominal aortic replacement. *J Vasc Surg* 27: 821-8; discussion 829-30
- 4 Adamkiewicz, A. A. (1882) Die Blutgefäße des Menschlichen Rückenmarkes, II: Die Gefäße der Rückenmarksoberfläche. *Akad Wiss* 85: 101–130.
- 5 Agmon, Y., Khandheria, B. K., Meissner, I., Schwartz, G. L., Sicks, J. D., Fought, A. J., O'Fallon, W. M., Wiebers, D. O. , Tajik, A. J. (2003) Is aortic dilatation an atherosclerosis-related process? Clinical, laboratory, and transesophageal echocardiographic correlates of thoracic aortic dimensions in the population with implications for thoracic aortic aneurysm formation. *J Am Coll Cardiol* 42: 1076-83
- 6 Anagnostopoulos, C. E., Prabhakar, M. J. , Kittle, C. F. (1972) Aortic dissections and dissecting aneurysms. *Am J Cardiol* 30: 263-73
- 7 Atkins, P. W. , De Paula, J. Book. Physikalische Chemie. (2006).
- 8 Bachet, J., Guilmet, D., Rosier, J., Cron, C., Dreyfus, G., Goudot, B., Piquois, A., Brodaty, D., Dubois, C. , de Lentdecker, P. (1996) Protection of the spinal cord during surgery of thoraco-abdominal aortic aneurysms. *Eur J Cardiothorac Surg* 10: 817-25
- 9 Beall, A. J., Lewis, J., Weibel, J., Crawford, E. , DeBakey, M. (1966) Angiographic evaluation of the vascular surgery patient. *Surg Clin North Am.* 46: 843-62.

- 10 Berguer, R., Porto, J., Fedoronko, B. , Dragovic, L. (1992) Selective deep hypothermia of the spinal cord prevents paraplegia after aortic cross-clamping in the dog model. *J Vasc Surg* 15: 62-71; discussion 71-2
- 11 Bickerstaff, L. K., Pairolero, P. C., Hollier, L. H., Melton, L. J., Van Peenen, H. J., Cherry, K. J., Joyce, J. W. , Lie, J. T. (1982) Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery* 92: 1103-8
- 12 Blaisdalle, F. W. , Cooley, D. A. (1962) The mechanism of paraplegia after temporary thoracic aortic occlusion and its relationship to spinal fluid pressure. *Surgery* 51: 351-5
- 13 Borst, H. G., Jurmann, M., Buhner, B. , Laas, J. (1994) Risk of replacement of descending aorta with a standardized left heart bypass technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107: 126-32; discussion 132-3
- 14 Byers, P. H. (1995) Disorders of collagen biosynthesis and structure, in Schriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds):. *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*. New York, McGraw-Hill 4029
- 15 Castleden, W. M. , Mercer, J. C. (1985) Abdominal aortic aneurysms in Western Australia: descriptive epidemiology and patterns of rupture. *Br J Surg* 72: 109-12
- 16 Chan, F. Y., Crawford, E. S., Coselli, J. S., Safi, H. J. , Williams, T. W., Jr. (1989) In situ prosthetic graft replacement for mycotic aneurysm of the aorta. *Ann Thorac Surg* 47: 193-203
- 17 Christiansson, L., Ulus, A. T., Hellberg, A., Bergqvist, D., Wiklund, L. , Karacagil, S. (2001) Aspects of the spinal cord circulation as assessed by intrathecal oxygen tension monitoring during various arterial interruptions in the pig. *J Thorac Cardiovasc Surg* 121: 762-72
- 18 Cikrit, D. F., Miles, J. H. , Silver, D. (1987) Spontaneous arterial perforation: the Ehlers-Danlos specter. *J Vasc Surg* 5: 248-55
- 19 Cohen, D. M., Patel, C. B., Ahobila-Vajjula, P., Sundberg, L. M., Chacko, T., Liu, S. J. , Narayana, P. A. (2009) Blood-spinal cord barrier permeability in

experimental spinal cord injury: dynamic contrast-enhanced MRI. *NMR Biomed* 22: 332-41

20 Cohn, L. H. , Edmunds, L. H. Book. Cardiac Surgery in the adulte. (2007).

21 Cooley, D. A. , DeBakey, M. E. (1956) Resection of the entire ascending aorta in fusiform aneurysm using cardiac bypass. *JAMA* 162: 1158-1159

22 Coselli, J. S. (2003) The use of left heart bypass in the repair of thoracoabdominal aortic aneurysms: current techniques and results. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 15: 326-32

23 Coselli, J. S. , LeMaire, S. A. (1999) Left heart bypass reduces paraplegia rates after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg* 67: 1931-4; discussion 1953-8

24 Coselli, J. S., LeMaire, S. A., Conklin, L. D. , Adams, G. J. (2004) Left heart bypass during descending thoracic aortic aneurysm repair does not reduce the incidence of paraplegia. *Ann Thorac Surg* 77: 1298-303; discussion 1303

25 Coselli, J. S., Lemaire, S. A., Koksoy, C., Schmittling, Z. C. , Curling, P. E. (2002) Cerebrospinal fluid drainage reduces paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: results of a randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 35: 631-9

26 Coselli, J. S., LeMaire, S. A., Miller, C. C., 3rd, Schmittling, Z. C., Koksoy, C., Pagan, J. , Curling, P. E. (2000) Mortality and paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: a risk factor analysis. *Ann Thorac Surg* 69: 409-14

27 Daily, P., Trueblood, H., Stinson EB, W. R. , Shumway, N. (1970) Management of acute aortic dissections. *Ann Thorac Surg* 10: 237-47

28 de Haan, P., Kalkman, C. J. , Jacobs, M. J. (2001) Pharmacologic neuroprotection in experimental spinal cord ischemia: a systematic review. *J Neurosurg Anesthesiol* 13: 3-12

29 de Haan, P., Kalkman, C. J., Meylaerts, S. A., Lips, J. , Jacobs, M. J. (1999) Development of spinal cord ischemia after clamping of noncritical segmental arteries in the pig. *Ann Thorac Surg* 68: 1278-84

- 30 DeBakey, M. E. , Cooley, D. A. (1953) Successful resection of aneurysms of the thoracic aorta and replacement by graft. *JAMA* 152: 673-676
- 31 DeBakey, M. E., Crawford, E. S., Cooley, D. A. , Morrison, G. C. J. (1957) Successful resection of fusiform aneurysm of aortic arch with replacement by homograft. *Surg Gynecol Obstet* 105-657
- 32 DeBakey, M. E., Creech, O. J. , Morrison, G. C. J. (1956) Aneurysm of thoracoabdominal aorta involving the celiac, superior mesenteric, and renal arteries: Report of for cases treated by resection and homograft replacement. *Ann Surg* 144 549-573
- 33 Dietz, H. C., Cutting, G. R., Pyeritz, R. E., Maslen, C. L., Sakai, L. Y., Corson, G. M., Puffenberger, E. G., Hamosh, A., Nanthakumar, E. J., Curristin, S. M. , et al. (1991) Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 352: 337-9
- 34 Dietz, H. C., Pyeritz, R. E., Hall, B. D., Cadle, R. G., Hamosh, A., Schwartz, J., Meyers, D. A. , Francomano, C. A. (1991) The Marfan syndrome locus: confirmation of assignment to chromosome 15 and identification of tightly linked markers at 15q15-q21.3. *Genomics* 9: 355-61
- 35 Dirkmann, D., Hanke, A. A., Gorlinger, K. , Peters, J. (2008) Hypothermia and acidosis synergistically impair coagulation in human whole blood. *Anesth Analg* 106: 1627-32
- 36 Ehrlich, M. P., McCullough, J. N., Zhang, N., Weisz, D. J., Juvonen, T., Bodian, C. A. , Griep, R. B. (2002) Effect of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in the pig. *Ann Thorac Surg* 73: 191-7
- 37 Etz, C. D., Di Luozzo, G., Zoli, S., Lazala, R., Plestis, K. A., Bodian, C. A. , Griep, R. B. (2009) Direct spinal cord perfusion pressure monitoring in extensive distal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg* 87: 1764-73; discussion 1773-4
- 38 Etz, C. D., Halstead, J. C., Spielvogel, D., Shahani, R., Lazala, R., Homann, T. M., Weisz, D. J., Plestis, K. , Griep, R. B. (2006) Thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair: is reimplantation of spinal cord arteries a waste of time? *Ann Thorac Surg* 82: 1670-7

- 39 Fansa, I., Altug, M. E., Melek, I., Ucar, E., Kontas, T., Akcora, B., Atik, E. , Duman, T. (2009) The neuroprotective and anti-inflammatory effects of diltiazem in spinal cord ischaemia-reperfusion injury. *J Int Med Res* 37: 520-33
- 40 Feigl, D., Feigl, A. , Edwards, J. E. (1986) Mycotic aneurysms of the aortic root. A pathologic study of 20 cases. *Chest* 90: 553-7
- 41 Fleming, J. C., Norenberg, M. D., Ramsay, D. A., Dekaban, G. A., Marcillo, A. E., Saenz, A. D., Pasquale-Styles, M., Dietrich, W. D. , Weaver, L. C. (2006) The cellular inflammatory response in human spinal cords after injury. *Brain* 129: 3249-69
- 42 Fowkes, F. G., Macintyre, C. C. , Ruckley, C. V. (1989) Increasing incidence of aortic aneurysms in England and Wales. *Bmj* 298: 33-5
- 43 Galla, J. D., Ergin, M. A., Lansman, S. L., McCullough, J. N., Nguyen, K. H., Spielvogel, D., Klein, J. J. , Griep, R. B. (1999) Use of somatosensory evoked potentials for thoracic and thoracoabdominal aortic resections. *Ann Thorac Surg* 67: 1947-52; discussion 1953-8
- 44 Gillum, R. F. (1995) Epidemiology of aortic aneurysm in the United States. *J Clin Epidemiol* 48: 1289-98
- 45 Griep, R. B., Ergin, M. A., Galla, J. D., Klein, J. J., Spielvogel, D. , Griep, E. B. (1998) Minimizing spinal cord injury during repair of descending thoracic and thoracoabdominal aneurysms: the Mount Sinai approach. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 10: 25-8
- 46 Gris, D., Hamilton, E. F. , Weaver, L. C. (2008) The systemic inflammatory response after spinal cord injury damages lungs and kidneys. *Exp Neurol* 211: 259-70
- 47 Gubler, K. D., Gentilello, L. M., Hassantash, S. A. , Maier, R. V. (1994) The impact of hypothermia on dilutional coagulopathy. *J Trauma* 36: 847-51
- 48 Heggveit, H. A. (1964) Syphilitic Aortitis. a Clinicopathologic Autopsy Study of 100 Cases, 1950 to 1960. *Circulation* 29: 346-55
- 49 Huynh, T. T., Miller, C. C., 3rd, Estrera, A. L., Mohamed, S. G., Hassoun, H. T., Sheinbaum, R., Porat, E. E. , Safi, H. J. (2005) Correlations of cerebrospinal fluid

pressure with hemodynamic parameters during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg* 19: 619-24

50 Huynh, T. T., Miller, C. C., 3rd , Safi, H. J. (2000) Delayed onset of neurologic deficit: significance and management. *Semin Vasc Surg* 13: 340-4

51 Jacobs, M. J., de Mol, B. A., Elenbaas, T., Mess, W. H., Kalkman, C. J., Schurink, G. W. , Mochtar, B. (2002) Spinal cord blood supply in patients with thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 35: 30-7

52 Jacobs, M. J., Mess, W., Mochtar, B., Nijenhuis, R. J., Stadius van Eps, R. G. , Schurink, G. W. (2006) The value of motor evoked potentials in reducing paraplegia during thoracoabdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 43: 239-46

53 Jeong, Y. B., Choi, W. J., Han, S. H. , Choi, I. C. (2009) Cerebral epidural hematoma following cerebrospinal fluid drainage during thoracoabdominal aortic repair. *Acta Anaesthesiol Scand*

54 Johnston, K. W., Rutherford, R. B., Tilson, M. D., Shah, D. M., Hollier, L. , Stanley, J. C. (1992) Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg.* 14: 456

55 Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A , al, e. (1990) Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med* 323: 935

56 Kocogullari, C. U., Emmiler, M., Cemek, M., Sahin, O., Aslan, A., Ayva, E., Tur, L., Buyukokuroglu, M. E., Demirkan, I. , Cekirdekci, A. (2008) Can dantrolene protect spinal cord against ischemia/reperfusion injury? An experimental study. *Thorac Cardiovasc Surg* 56: 406-11

57 Koksoy, C., LeMaire, S. A., Curling, P. E., Raskin, S. A., Schmittling, Z. C., Conklin, L. D. , Coselli, J. S. (2002) Renal perfusion during thoracoabdominal aortic operations: cold crystalloid is superior to normothermic blood. *Ann Thorac Surg* 73: 730-8



- 58 Kouchoukos, N. T. (1999) Hypothermic circulatory arrest and hypothermic perfusion for extensive disease of the thoracic and thoracoabdominal aorta. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 47: 1-5
- 59 Kouchoukos, N. T. , Rokkas, C. K. (1999) Hypothermic cardiopulmonary bypass for spinal cord protection: rationale and clinical results. *Ann Thorac Surg* 67: 1940-2; discussion 1953-8
- 60 Lam, C. R. , Aram, H. H. (1951) Resection of the descending thoracic aorta for aneurysm; a report of the use of a homograft in a case and an experimental study. *Ann Surg* 134: 743-52
- 61 Lan, C., Das, D., Wloskowitz, A. , Vollrath, B. (2004) Endothelin-1 modulates hemoglobin-mediated signaling in cerebrovascular smooth muscle via RhoA/Rho kinase and protein kinase C. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H165-73
- 62 Lee, B., Godfrey, M., Vitale, E., Hori, H., Mattei, M. G., Sarfarazi, M., Tsiouras, P., Ramirez, F. , Hollister, D. W. (1991) Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature* 352: 330-4
- 63 LeMaire, S. A., Miller, C. C., 3rd, Conklin, L. D., Schmittling, Z. C. , Coselli, J. S. (2003) Estimating group mortality and paraplegia rates after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg* 75: 508-13
- 64 LeMaire, S. A., Miller, C. C., 3rd, Conklin, L. D., Schmittling, Z. C., Koksoy, C. , Coselli, J. S. (2001) A new predictive model for adverse outcomes after elective thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg* 71: 1233-8
- 65 Lilienfeld, D. E., Gunderson, P. D., Sprafka, J. M. , Vargas, C. (1987) Epidemiology of aortic aneurysms: I. Mortality trends in the United States, 1951 to 1981. *Arteriosclerosis* 7: 637-43
- 66 MacArthur, R. G., Carter, S. A., Coselli, J. S. , LeMaire, S. A. (2005) Organ protection during thoracoabdominal aortic surgery: rationale for a multimodality approach. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 9: 143-9

- 67 Marsala, M., Vanicky, I., Galik, J., Radonak, J., Kundrat, I., Marsala, J. (1993) Panmyelic epidural cooling protects against ischemic spinal cord damage. *J Surg Res* 55: 21-31
- 68 Marsalese, D. L., Moodie, D. S., Vacante, M., Lytle, B. W., Gill, C. C., Sterba, R., Cosgrove, D. M., Passalacqua, M., Goormastic, M., Kovacs, A. (1989) Marfan's syndrome: natural history and long-term follow-up of cardiovascular involvement. *J Am Coll Cardiol* 14: 422-8; discussion 429-31
- 69 Martelli, E., Cho, J. S., Mozes, G., Gloviczki, P. (2002) Epidural cooling for the prevention of ischemic injury to the spinal cord during aortic occlusion in a rabbit model: determination of the optimal temperature. *J Vasc Surg* 35: 547-53
- 70 Mell, M. W., Wynn, M. M., Reeder, S. B., Tefera, G., Hoch, J. R., Acher, C. W. (2009) A new intercostal artery management strategy for thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Surg Res* 154: 99-104
- 71 Melton, L. J., 3rd, Bickerstaff, L. K., Hollier, L. H., Van Peenen, H. J., Lie, J. T., Pairolero, P. C., Cherry, K. J., O'Fallon, W. M. (1984) Changing incidence of abdominal aortic aneurysms: a population-based study. *Am J Epidemiol* 120: 379-86
- 72 Miao, L., Dai, Y., Zhang, J. (2002) Mechanism of RhoA/Rho kinase activation in endothelin-1- induced contraction in rabbit basilar artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: H983-9
- 73 Milewicz DM. (1995) Inheritable disorders of connective tissue, in Willerson JT, Cohn JN, (eds). *Cardiovascular Medicine* 1638
- 74 Mraiche, F., Cena, J., Das, D., Vollrath, B. (2005) Effects of statins on vascular function of endothelin-1. *Br J Pharmacol* 144: 715-26
- 75 Olson LJ, Subramanian R, WD, E. (1984) Surgical pathology of pure aortic insufficiency: A study of 225 cases. *Mayo Clinic Proc* 9: 835
- 76 Pearce, W. H., Slaughter, M. S., LeMaire, S., Salyapongse, A. N., Feinglass, J., McCarthy, W. J., Yao, J. S. (1993) Aortic diameter as a function of age, gender, and body surface area. *Surgery* 114: 691-7

- 77 Pope, F. M., Narcisi, P., Nicholls, A. C., Liberman, M. , Oorthuys, J. W. (1988) Clinical presentations of Ehlers Danlos syndrome type IV. *Arch Dis Child* 63: 1016-25
- 78 Pyeritz RE. (1993) The Marfan syndrome, in Royce PM, Steinman B (eds): Connective Tissue and Its Heritable Disorders. *Wiley-Liss* 437
- 79 Pyeritz RE , VA, M. (1979) The Marfan syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med* 300: 772
- 80 Raman, J., Saldanha, R. F., Esmore, D. S., Spratt, P. M., Farnsworth, A. E., Chang, V. P. , Shanahan, M. X. (1988) The Bentall procedure: a surgical option in Ehlers-Danlos syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 29: 647-9
- 81 Robbins, S. L., Cotran, R. S., Kumar, V., Colins, T. , . Book. Robbins Pathologic Basis of Disease. (1999).
- 82 Rokkas, C. K., Sundaresan, S., Shuman, T. A., Palazzo, R. S., Nitta, T., Despotis, G. J., Burns, T. C., Wareing, T. H. , Kouchoukos, N. T. (1993) Profound systemic hypothermia protects the spinal cord in a primate model of spinal cord ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106: 1024-35
- 83 Romlin, B., Petruson, K. , Nilsson, K. (2007) Moderate superficial hypothermia prolongs bleeding time in humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 51: 198-201
- 84 Rundgren, M. , Engstrom, M. (2008) A thromboelastometric evaluation of the effects of hypothermia on the coagulation system. *Anesth Analg* 107: 1465-8
- 85 Safi, H. J., Bartoli, S., Hess, K. R., Shenaq, S. S., Viets, J. R., Butt, G. R., Sheinbaum, R., Doerr, H. K., Maulsby, R. , Rivera, V. M. (1994) Neurologic deficit in patients at high risk with thoracoabdominal aortic aneurysms: the role of cerebral spinal fluid drainage and distal aortic perfusion. *J Vasc Surg* 20: 434-44; discussion 442-3
- 86 Safi, H. J., Hess, K. R., Randel, M., Iliopoulos, D. C., Baldwin, J. C., Mootha, R. K., Shenaq, S. S., Sheinbaum, R. , Greene, T. (1996) Cerebrospinal fluid drainage and distal aortic perfusion: reducing neurologic complications in repair of

thoracoabdominal aortic aneurysm types I and II. *J Vasc Surg* 23: 223-8; discussion 229

87 Sakai, L. Y., Keene, D. R. , Engvall, E. (1986) Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol* 103: 2499-509

88 Schepens, M., Dossche, K., Morshuis, W., Heijmen, R., van Dongen, E., Ter Beek, H., Kelder, H. , Boezeman, E. (2004) Introduction of adjuncts and their influence on changing results in 402 consecutive thoracoabdominal aortic aneurysm repairs. *Eur J Cardiothorac Surg* 25: 701-7

89 Schepens, M. A., Defauw, J. J., Hamerlijnck, R. P. , Vermeulen, F. E. (1995) Use of left heart bypass in the surgical repair of thoracoabdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 9: 327-38

90 Schlatmann, T. J. , Becker, A. E. (1977) Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 39: 13-20

91 Schmid, C. Book. Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie. (2006).

92 Sharma, H. S. (2005) Pathophysiology of blood-spinal cord barrier in traumatic injury and repair. *Curr Pharm Des* 11: 1353-89

93 Strauch, J. T., Lauten, A., Spielvogel, D., Rinke, S., Zhang, N., Weisz, D., Bodian, C. A. , Griep, R. B. (2004) Mild hypothermia protects the spinal cord from ischemic injury in a chronic porcine model. *Eur J Cardiothorac Surg* 25: 708-15

94 Strauch, J. T., Lauten, A., Zhang, N., Wahlers, T. , Griep, R. B. (2007) Anatomy of spinal cord blood supply in the pig. *Ann Thorac Surg* 83: 2130-4

95 Strauch, J. T., Spielvogel, D., Lauten, A., Zhang, N., Shiang, H., Weisz, D., Bodian, C. A. , Griep, R. B. (2003) Importance of extrasegmental vessels for spinal cord blood supply in a chronic porcine model. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc* 10: 185-91

96 Strauch, J. T., Spielvogel, D., Lauten, A., Zhang, N., Shiang, H., Weisz, D., Bodian, C. A. , Griep, R. B. (2003) Importance of extrasegmental vessels for spinal cord blood supply in a chronic porcine model. *Eur J Cardiothorac Surg* 24: 817-24

- 97 Svensson, L. G. (2005) Paralysis after aortic surgery: in search of lost cord function. *Surgeon* 3: 396-405
- 98 Tarlov, I. M. , Klinger, H. (1954) Spinal cord compression studies. II. Time limits for recovery after acute compression in dogs. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 71: 271-90
- 99 Tsipouras, P., Del Mastro, R., Sarfarazi, M., Lee, B., Vitale, E., Child, A. H., Godfrey, M., Devereux, R. B., Hewett, D., Steinmann, B. , et al. (1992) Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis, and congenital contractural arachnodactyly to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5. The International Marfan Syndrome Collaborative Study. *N Engl J Med* 326: 905-9
- 100 Wang, L. M., Yan, Y., Zou, L. J., Jing, N. H. , Xu, Z. Y. (2005) Moderate hypothermia prevents neural cell apoptosis following spinal cord ischemia in rabbits. *Cell Res* 15: 387-93
- 101 Weaver, K. D., Wiseman, D. B., Farber, M., Ewend, M. G., Marston, W. , Keagy, B. A. (2001) Complications of lumbar drainage after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 34: 623-7
- 102 Williams, G. M., Roseborough, G. S., Webb, T. H., Perler, B. A. , Krosnick, T. (2004) Preoperative selective intercostal angiography in patients undergoing thoracoabdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 39: 314-21
- 103 Wisselink, W., Becker, M. O., Nguyen, J. H., Money, S. R. , Hollier, L. H. (1994) Protecting the ischemic spinal cord during aortic clamping: the influence of selective hypothermia and spinal cord perfusion pressure. *J Vasc Surg* 19: 788-95; discussion 795-6
- 104 Wolinsky, H. , Glagov, S. (1967) A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circ Res* 20: 99-111
- 105 Yamauchi, T., Takano, H., Miyamoto, Y., Sawa, Y., Matsumiya, G. , Matsuda, H. (2004) Subdural hematoma induced by cerebrospinal fluid drainage: potentially catastrophic complication of spinal cord protection after thoracoabdominal aneurysm repair. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 52: 466-8

106 Yamauchi, T., Takano, H., Nishimura, M., Matsumiya, G. , Sawa, Y. (2006) Paraplegia and paraparesis after descending thoracic aortic aneurysm repair: a risk factor analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 12: 179-83

107 Yu, Q. J., Zhou, Q. S., Huang, H. B., Wang, Y. L., Tian, S. F. , Duan, D. M. (2008) Protective effect of ketamine on ischemic spinal cord injury in rabbits. *Ann Vasc Surg* 22: 432-9

## **6 Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. C. Schmid danke ich für die Betreuung meiner Arbeit, die freundliche und stets gewährte Unterstützung, die schnelle Korrektur und Berichterstattung.

Mein ganz besonderer Dank geht an Priv. Doz. Dr. med. C. Etz, der mir ein ausgesprochen erfolgreiches Jahr am Mount Sinai Hospital in New York ermöglicht hat. Diese Arbeit ist Ergebnis eines außerordentlich lehrreichen Jahres in New York.

Herrn Prof. Dr. med. R. B. Griep danke ich dafür, ein Jahr am Forschungslabor für Herz- Thoraxchirurgie am Mount Sinai Hospital in New York wissenschaftlich gearbeitet haben zu dürfen.

Mein herzlicher Dank gilt weiterhin allen Mitarbeitern des Forschungslabors für Herz- Thoraxchirurgie des Mount Sinai Hospitals in New York, für die tatkräftige Unterstützung und die freundliche und kollegiale Zusammenarbeit.

## 7 Curriculum Vitae

### **Persönlich Daten:**

Name: Tobias Michael Joseph Homann  
Geburtsdatum: 19. März 1979  
Ort: Münster  
Familienstand: ledig

### **Werdegang:**

1985-1989 Theresiengrundschule, Münster  
1989-1999 Friedensschule, Münster  
06/1999 Abitur  
Wehrpflicht befreit

### **Medizinstudium:**

4/2001- 06/2008 Studium der Humanmedizin an der Westfälischen  
Wilhelms- Universität Münster  
03/2003 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)  
06/2008 Staatsexamen

### **Ausland:**

04/2005-04/2006 "Assistant Researcher" im Cardithoracic Surgery  
Lab., Mount Sinai School of Medicine, Herr Prof. Dr. med.  
Randall B. Griepp.

### **Sprachen:**

Deutsch, Englisch, Französisch (Schule)



**Publikationen:**

1. Thoracic and Thoracoabdominal Aneurysm Repair: Is Reimplantation of Spinal Cord Arteries a Waste of Time?

*Etz, Christian D., James C. Halstead, David Spielvogel, Ricardo Lazala, Tobias M. Homann, Donald J. Weisz, Konstadinos A. Plestis and Randall B. Griep.*

2. Reoperative Aortic Root and Transverse Aortic Arch Procedures: A Comparison with Contemporaneous Primary Operations.

*Etz Christian D., Plestis Konstadinos A., Homann Tobias M., Bodian Carol A., Di Luozzo Gabriele, Spielvogel David, Griep Randall B.*

3. Aortic Root Reconstruction with a Bioprosthetic Valved Conduit: A Consecutive Series of 275 Procedures.

*Etz, Christian D., Homann Tobias M., Rane Neil, Bodian Carol A., Di Luozzo Gabriele, Plestis Konstadinos A., Spielvogel David, Griep Randall B.*

4. Long-term Survival after Bentall The Bentall Procedure In 206 Patients With Bicuspid Aortic Valve

*Etz, Christian D., Homann Tobias M., Silovitz, Daniel, Spielvogel, Bodian Carol A, Luehr, Maximilian, Di Luozzo Gabriele, Plestis Konstadinos A., Griep Randall B.*

5. Spinal cord perfusion after extensive segmental artery sacrifice: can paraplegia be prevented?

*Etz, Christian D., Homann Tobias M., Plestis, Konstadinos, Zhang, Ning, Bodian, Carol A., Luehr, Maximilian, Donald J Weisz, George Kleinman, Randall B. Griep*

6. Vascular Graft Replacement of the Ascending and Descending Aorta: Do Dacron Grafts Grow?

*Christian D. Etz , Tobias Homann , Daniel Silovitz , Carol A. Bodian, Maximilian Luehr , Gabriele Di Luozzo, Konstadinos A. Plestis and Randall B. Griep*

7. Spinal Cord Blood Flow and Ischemic Injury after Experimental Sacrifice of Thoracic and Abdominal Segmental Arteries

*Christian D. Etz, Tobias M. Homann, Maximilian Luehr, Fabian A. Kari, Ning Zhang, Carol A. Bodian, Donald J Weisz, Georg Kleinman, Konstadinos A. Plestis, Randall B. Griep*

## **8 Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der jeweiligen Quelle gekennzeichnet.

Insbesondere habe ich für das Verfassen dieser Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- oder Beratungsdiensten in Anspruch genommen.

Niemand hat von mir geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der hier vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ausgezeichnet mit dem Hans- Borst- Award am 12. September 2006

**Spinal cord perfusion after extensive segmental artery  
sacrifice: can paraplegia be prevented?**

Etz, Christian D., Homann Tobias M., Plestis, Konstadinos, Zhang, Ning, Bodian, Carol A.,  
Luehr, Maximilian, Donald J Weisz, George Kleinman, Randall B. Griep

Department of Cardiothoracic Surgery, Mount Sinai School of Medicine, New York

European Journal of Cardio- thoracic Surgery. 2007 Apr;31(4):643-8