

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik für Gefäßmedizin

Direktoren: Prof. Dr. E. Debus und Prof. Dr. T. Köbel

## **Die Kohlendioxid-Spültechnik: Ein neuer Ansatz zur Bewertung der Eliminierung von Raumluft aus thorakalen Stent-Grafts durch Sauerstoffmessungen**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Kugarajah Arulrajah  
aus Hamburg

Hamburg 2023

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 15.05.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Constantin Trepte**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Fiona Rohlfs**

# **Inhaltsverzeichnis**

## **1. Originalartikel**

## **2. Darstellung der Publikation**

2.1 Einleitung

2.2 Materialien und Methoden

2.3. Ergebnisse

2.4. Diskussion

2.5. Literaturverzeichnis

## **3. Deutsche Zusammenfassung**

## **4. Englische Zusammenfassung**

## **5. Erklärung des Eigenanteils**

## **6. Danksagung**

## **7. Lebenslauf**

## **8. Eidesstattliche Erklärung**

# 1. Originalartikel

International Journal of Innovative Research in Medical Science (IJIRMS)  
Volume 08, Issue 01, January 2023,  
<https://doi.org/10.23958/ijirms/vol08-i01/1600>

Original article



## The Carbon Dioxide Flushing Technique: A Novel Approach Using Oxygen Measurements to Evaluate the Elimination of Room Air from Thoracic Stent-Grafts

Kugarajah Arulrajah <sup>\*</sup>, Tilo Kölbel, Giuseppe Panuccio, Thomas Gandet, Fiona Rohlffs

German Aortic Center, Department of Vascular Medicine, University Heart Center, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany

<sup>\*</sup>Corresponding author: Kugarajah Arulrajah; [k.arulrajah@uke.de](mailto:k.arulrajah@uke.de)

Received 20 December 2022;

Accepted 30 December 2022;

Published 02 January 2023

### Abstract

**Background:** The study evaluates a novel technique using oxygen measurements to indirectly evaluate the behavior of carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) in the residual gas released by thoracic stent-grafts and to better understand the mechanism of the CO<sub>2</sub> flushing technique. **Methods:** Ten Zenith TX2 ProForm thoracic stent-grafts (ZDEG-PT-34-199-PF, Cook Medical, Bjæverskov, Denmark) were equally divided into 2 groups (Group A and B). Group A was flushed with 60 ml of 0.9% saline. Group B was flushed with 100% carbon dioxide gas followed by 60 ml of 0.9% saline. The stent-grafts were deployed into a plastic tube that was placed and fixated to the bottom of a translucent container filled with water to collect the residual air released by the stent-grafts. Oxygen (O<sub>2</sub>) concentration and gas volume were measured in the released gas. **Results:** The oxygen concentration was significant ( $p < 0.001$ ) lower after additional carbon dioxide flush compared to standard flush (18.5% vs 19.6%). Furthermore, the absolute oxygen volume was significantly lower after additional carbon dioxide flush than without (0.18 ml vs 0.32 ml,  $p = 0.041$ ). The total amount of released gas appeared lower with carbon dioxide flush than without (0.98 ml vs 1.65 ml,  $P = 0.058$ ). **Conclusions:** CO<sub>2</sub> absorption into saline and replacement of room air by CO<sub>2</sub> inside the stent-graft may lead to a reduction of released gas during stent-graft deployment in an experimental setting.

**Keywords:** air embolism, aortic aneurysm, carbon dioxide, stroke, thoracic endovascular aortic repair

### Introduction

Thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) is the treatment of choice for descending aortic pathologies but endovascular treatment strategies are also more and more applied at the level of the ascending aorta and aortic arch [1-4]. Stroke remains one of the major drawbacks of TEVAR and silent brain infarctions (SBI) are of concern as those can be associated with cognitive function loss during follow-up [5,6]. Clinically apparent strokes are reported in 2.3% to 8.2% for standard TEVAR and up to 26% for endovascular aortic arch repair [7]. Recent studies showed that the rate of SBI after TEVAR is even higher and present in 50% - 80% of patients [8,9] what can be associated with neurocognitive decline in the long term. Release of air from the stent-graft system has been documented after standard flushing and is discussed as one of the reasons for cerebral embolism [10,11]. Significant reduction of the released air can be achieved by adding CO<sub>2</sub> to the standard flushing protocol [12]. But the exact mechanism of the volume reduction as well as the amount of room air that can be exchanged by CO<sub>2</sub>-flushing is not known. This is complicated by the fact, that direct measurements of the CO<sub>2</sub> concentration in small amounts of gas released by the graft is not easily possible. Still there is no CO<sub>2</sub> probe available. This study evaluates a novel technique using oxygen measurements to indirectly evaluate the behavior of CO<sub>2</sub> in the residual gas released

by thoracic stent-grafts and to better understand the mechanism of the CO<sub>2</sub> flushing technique.

### Materials and Methods

#### Study Design

In an experimental set-up ten similar thoracic stent-grafts were divided into 2 groups of 5 stent-grafts each (Group A and B). The five stent-grafts in group A (A1-A5) were flushed with 60 ml of 0.9% saline. The five stent-grafts of group B (B1-B5) were flushed with 100% carbon dioxide gas applied with a pressure of 1,2 bar for 5 minutes followed by 60 ml of 0.9% saline. The flush was done through the side port of the flushing chamber. After flushing, all stent-grafts rested for 10 minutes flat on the bench ahead of deployment with the aim to simulate the real situation in the operation room. Comparison was made between the two groups of grafts in aspect to total released gas volume and oxygen concentration, as well as to the amount of oxygen calculated from the oxygen concentration of each sample volume.

According to the experimental set-up from previous publications the stent-grafts were deployed into a plastic tube that was placed and fixated to the bottom of a translucent container filled with water to collect the residual air released by the stent-grafts [12]. As a modification to the measurement system an electrochemical

oxygen sensor (O<sub>2</sub> Microsensor OX-500-007533, flowcell, glass, UNISENSE, Denmark) was integrated (Fig. A and B). Ahead of collecting the gas into the volume measurement syringes, it was exposed to the sensor for a minimum of 30 seconds to measure the

oxygen concentration avoiding room air contamination in a glass-tubing. After the oxygen measurement, the complete gas was aspirated and quantified using the syringe technique allowing measurements of small gas volumes down to 0.02 ml.

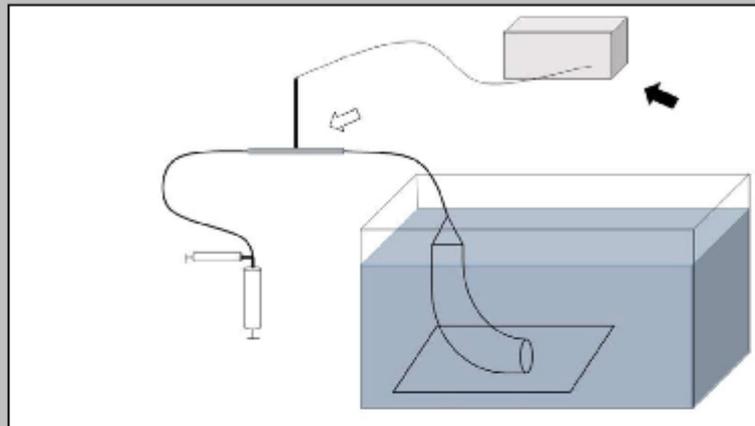


Figure 1: Draft of the Experimental setup. The stents were deployed into the curved plastic pipe (50 mm diameter) and the released air was collected in the tip of the pipe. The UNISENSE oxygen sensor (white arrow) was integrated into the tubing and connected to the tip of the pipe. After deploying the stent-graft, the released gas was aspirated into the tubing, presented to the sensor to measure the concentration of oxygen and finally collected into the syringes to quantify the volume. The sensor itself was connected to the UNISENSE Amplifier (black arrow).



Figure 2: Oxygen sensor. The oxygen sensor (O<sub>2</sub> Microsensor OX-500-007533, flowcell, glass, UNISENSE, Denmark) has a "T-shape". The glass tube on the one end of the sensor was integrated into the tubing of the experimental setup. The wire on the other end of the sensor is connected with the UNISENSE amplifier.

#### Stent-grafts

Ten equal Zenith TX2 ProForm thoracic stent-grafts (ZDEG-PT-34-199-PF, Cook Medical, Bjæverskov, Denmark) loaded on a Z-Trak Plus introducer system with a 20F hydrophilic sheath were used. The stent-grafts are equipped with a flushing chamber with a side port and a captor valve [12]. The central cannula wire and the peel-away sheath were removed to prepare the stent-grafts for flushing.

#### Oxygen-sensor and analysis software

The electrochemical sensor was connected to an amplifier (O<sub>2</sub> UniAmp, UNISENSE, Denmark) which was connected to a

computer and the data was displayed using a dedicated analysis software (SensorTrance logger, UNISENSE, Denmark).

The principle of the oxygen microsensor is based on diffusion of oxygen through the sensor tip membrane to an oxygen reducing cathode. The reducing cathode is polarized against an internal Ag/AgCl anode. The resulting sensor signal is in the picoampere (pA) range and is measured by the Amplifier (O<sub>2</sub> UniAmp, UNISENSE, Denmark). The amplifier signal is converted to an output signal in millivolt (mV).

The oxygen sensor needs to be calibrated. As the oxygen sensor responds linearly to changes in oxygen concentrations a two-

point calibration is sufficient. Therefore, we used an anoxic solution (HI7040-2, Zero Oxygen Solution, HANNA instruments, Vöhringen, Germany) and 100% oxygen (according to the IFU of UNISENSE).

Knowing the mV values of the sensor at 0% oxygen and 100% oxygen the oxygen concentration for each gas sample could be calculated.

### Data analysis

Independent two sample t-tests were used for normally distributed continuous variables. The threshold of statistical significance was

$p < 0.05$ . The statistical analysis was done with SPSS for Macintosh (IBM, Version 27).

### Results

Table 1 shows the amounts of released total gas during deployment, the oxygen concentration and the absolute volume of oxygen in the released gas. The oxygen concentration was significant ( $p < 0.001$ ) lower with carbon dioxide flush than with standard flush (18.5% vs 19.6%). Furthermore, the absolute oxygen volume was significantly lower with carbon dioxide flush than without (0.18 ml vs 0.32 ml,  $p = 0.041$ ). The total amount of released gas appeared lower with carbon dioxide flush than without (0.98 ml vs 1.65 ml,  $p = 0.058$ ).

**Table 1: total volumes of released gas during deployment, the oxygen concentration and the calculated total volume of oxygen.**

Stentgraftnumber	total volumes of released gas in ml		oxygen concentration in the volume samples in %		calculated total volume of oxygen in ml	
	Group A saline flush	Group B CO <sub>2</sub> + saline flush	Group A saline flush	Group B CO <sub>2</sub> + saline flush	Group A saline flush	Group B CO <sub>2</sub> + saline flush
1	1.35	1.6	19.61	18.80	0.26	0.30
2	1.8	0.8	19.05	18.33	0.35	0.15
3	1.9	0.75	19.81	18.58	0.37	0.14
4	2.2	1.35	19.91	18.43	0.43	0.25
5	1	0.4	19.38	18.47	0.20	0.07
mean	1.65	0.98	19.56	18.52	0.32	0.18
P =	0.058		<0.001		0.041	

### Discussion

This study introduces an electrochemical method using oxygen concentration measurements to indirectly calculate the influence of carbon dioxide while flushing thoracic stent-grafts. The results show, that flushing with carbon dioxide significantly reduces the concentration and the amount of oxygen in the gas volume released by the graft. In addition, the total amount of released gas from the stent-graft after CO<sub>2</sub> flush appears to be lower, although in this experiment just marginally significant (0.98 ml vs 1.65 ml,  $p = 0.058$ ), this is in line with results of previous experiments with larger groups of grafts [12].

The mechanism of the CO<sub>2</sub> flushing technique is yet not fully understood and the lack of tools for direct CO<sub>2</sub> measurements in small volumes while avoiding room air contamination does complicate the analysis of CO<sub>2</sub> behavior while flushing the stent-grafts. By measuring oxygen as a known compound of room air and based on the physical characteristics of CO<sub>2</sub> that is more soluble in blood than nitrogen or oxygen, indirect conclusions on the CO<sub>2</sub> behavior appear possible.

To explain the lower oxygen concentration (18.5% vs 19.6%,  $p < 0.001$ ) and total volume (0.18 ml vs 0.32 ml,  $p = 0.041$ ) in group B compared to group A, we assume that CO<sub>2</sub> replaces room air, which is present in the stentgraft, and then absorbed into the saline during saline-flushing and resting time. This is indicated by the reduced total gas volumes in group B and the lower O<sub>2</sub> concentration and supports the hypothesis, that CO<sub>2</sub> helps to replace room air by a less harmful gas in TEVAR.

Since its introduction, the CO<sub>2</sub> flushing technique has become a standard of stentgraft preparations and is associated with a lower rate of SBI after procedures involving the aortic arch and thoracic aorta in some European centers [9]. CO<sub>2</sub> is easily available out of CO<sub>2</sub>-cylinders in the operating room. Although our results help to understand the beneficial impact of the CO<sub>2</sub> flushing technique, the indirect O<sub>2</sub> measurement is a clear limitation of the set up. Furthermore, the stent-grafts used for this study were previously deployed and reloaded, limiting the validity of measured gas volumes and its comparability to a real intraoperative scenario. However, the general principle of air-replacement by CO<sub>2</sub> and the absorption of CO<sub>2</sub> into saline might apply to a similar extend to the lower gas-volumes usually measured in unused stent-grafts.

### Conclusions

This experiment introduces electrochemical oxygen measurements to investigate the mechanism of the CO<sub>2</sub> flushing technique indirectly. Replacement of room air by CO<sub>2</sub> inside the stent-graft as well as CO<sub>2</sub> absorption into saline induce a reduction of released gas during stent-graft deployment in an experimental setting.

### Ethics approval and consent to participate

Not applicable

### List of abbreviations

CO<sub>2</sub>: carbon dioxide  
 TEVAR: Thoracic endovascular aortic repair  
 SBI: silent brain infarctions  
 pA: picoampere  
 mV: millivolt

### Conflicts of Interest

Tilo Kölbl acts as a proctor for and has intellectual property with Cook Medical. He also receives travel and research grants from Cook Medical. Cook Medical provided equipment and stent grafts.

### Funding Statement

None

### Authors' contributions

Kugarajah Arulrajah, Tilo Kölbl, Thomas Gandet, Giuseppe Panuccio and Fiona Rohlfis contributed to the literature search; Kugarajah Arulrajah, Tilo Kölbl, Thomas Gandet and Fiona Rohlfis contributed to the study design and data collection and analysis; Kugarajah Arulrajah and Fiona Rohlfis contributed to the writing; Kugarajah Arulrajah, Tilo Kölbl and Fiona Rohlfis contributed to the critical revision; Kugarajah Arulrajah, Tilo Kölbl, Thomas Gandet, Giuseppe Panuccio and Fiona Rohlfis contributed to the final approval of the study.

## References

- [1] Riambau V, Böckler D, Brunkwall J et al. Editor's Choice - Management of Descending Thoracic Aorta Diseases: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017 Jan;53(1):4-52.
- [2] Murphy EH, Stanley GA, Ilves M et al. Thoracic endovascular repair (TEVAR) in the management of aortic arch pathology. *Ann Vasc Surg.* 2012 Jan;26(1):55-66.
- [3] Rohlffs F, Tsilimparis N, Detter C et al. New Advances in Endovascular Therapy: Endovascular Repair of a Chronic DeBakey Type II Aortic Dissection With a Scalloped Stent-Graft Designed for the Ascending Aorta. *J Endovasc Ther.* 2016 Feb;23(1):182-5.
- [4] Tsilimparis N, Debus ES, Oderich GS et al. International experience with endovascular therapy of the ascending aorta with a dedicated endograft. *J Vasc Surg.* 2016 Jun;63(6):1476-82.
- [5] Perera AH, Rudarakanchana N, Monzon L et al. Cerebral embolization, silent cerebral infarction and neurocognitive decline after thoracic endovascular aortic repair. *Br J Surg.* 2018 Mar;105(4):366-378.
- [6] Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med.* 2003 Mar 27;348(13):1215-22.
- [7] Czerny M, Berger T, Kondov S et al. Results of endovascular aortic arch repair using the Relay Branch system. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021 Sep 11;60(3):662-668.
- [8] Charbonneau P, Kölbel T, Rohlffs F et al; STEP collaborators. Silent Brain Infarction After Endovascular Arch Procedures: Preliminary Results from the STEP Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021 Feb;61(2):239-245.
- [9] Kahlert P, Eggebrecht H, János RA et al. Silent cerebral ischemia after thoracic endovascular aortic repair: a neuroimaging study. *Ann Thorac Surg.* 2014 Jul;98(1):53-8.
- [10] Rylski B, Mayer F, Beyersdorf F et al. How to minimize air embolisms during thoracic endovascular aortic repair with Relay Pro? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020 Feb 1;30(2):293-295.
- [11] Inci K, Koutouzi G, Chernoray V et al. Air bubbles are released by thoracic endograft deployment: An in vitro experimental study. *SAGE Open Med.* 2016 Dec 7;4:2050312116682130.
- [12] Rohlffs F, Tsilimparis N, Saleptsis V et al. Air Embolism During TEVAR: Carbon Dioxide Flushing Decreases the Amount of Gas Released from Thoracic Stent-Grafts During Deployment. *J Endovasc Ther.* 2017 Feb;24(1):84-88.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third-party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2023

## **2. Darstellung der Publikation**

### **2.1. Einleitung**

Heutzutage ist die thorakale endovaskuläre Aortenreparatur (TEVAR) der Goldstandart bei Pathologien der Aorta descendens. Zunehmend werden auch Pathologien der Aorta ascendens und des Aortenbogens endovaskulär behandelt [1,2,3,4].

Eine der schwerwiegendsten Komplikationen der TEVAR sind Schlaganfälle. Auch stumme Hirninfarkte (SHI) können langfristige Nachteile für Patient:innen haben, da man in der Nachsorge kognitive Funktionsverluste feststellen konnte [5,6]. Bei einer Standard-TEVAR (tubuläre Prothesen ohne Seitenarme oder Fenster) werden in 2,3% bis 8,2% der Fälle über klinisch manifeste Schlaganfälle berichtet; bei endovaskulären Aortenbogenreparaturen sogar bis zu 26% [7]. Neueren Studien zufolge ist die Rate an SHI noch höher. Sie tritt bei 50%-80% der Patient:innen auf, was langfristig mit kognitiven Einbußen einhergehen kann [8,9].

Man hat festgestellt, dass bei der Freisetzung der Stentgrafts trotz vorheriger Standardspülung mit Kochsalz Luft freigesetzt wird. Diese freiwerdende Luft wird als eine mögliche Ursache für zerebrale Embolien diskutiert [10,11]. Durch eine zusätzliche Spülung mit CO<sub>2</sub>, ergänzend zur Standardspülung mit Kochsalz, erscheint es möglich, die Menge an freiwerdender Luft bei der Freisetzung der Stentgrafts zu reduzieren [12]. Der genaue, dem zugrundeliegende Mechanismus und welche Menge an Raumluft in dem Stentgraft tatsächlich durch die CO<sub>2</sub>-Spülung ausgetauscht wird, ist bislang unbekannt.

Eine direkte Messung der CO<sub>2</sub>-Konzentration in kleineren Gasvolumina, die z.B. bei der Freisetzung der Stentgrafts frei werden, ist nach unserer Kenntnis nicht möglich. Bislang steht keine entsprechende Technik zur Messung von CO<sub>2</sub> zur Verfügung.

In dieser Arbeit soll durch direkte Sauerstoffmessungen das Verhalten von CO<sub>2</sub> im Gasgemisch, welches aus den Stentgrafts freigesetzt wird, indirekt bewertet und nachvollzogen werden.

## 2.2. Materialien und Methoden

Im Experiment wurden Stentgrafts geöffnet und die dabei freiwerdende Luft hinsichtlich des gesamten Gasvolumens, der Sauerstoffkonzentration sowie der aus der Sauerstoffkonzentration der einzelnen Probenvolumina berechneten Sauerstoffmenge verglichen und analysiert.

Dabei wurden zehn gleiche Zenith TX2 ProForm thorakale Stentprothesen (ZDEG-PT-34-199-PF, Cook Medical, Bjæverskov, Dänemark) verwendet. Die Stentgrafts sind in einem Einführsystem (Z-Trak Plus) mit einer integrierten hydrophilen 20F-Schleuse geladen. Die integrierte Schleuse beinhaltet eine Spülkammer mit seitlichem Anschluss und einem Captor ©-Hemostaseventil [12]. Bevor die Stentgrafts für die Experimente gespült wurden, wurden der Draht in der inneren Kanüle und die Peel-Away-Schleuse bei offenem Ventil entfernt. Danach wurde das Ventil wieder geschlossen.

Die Stentgrafts wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Dabei wurden fünf Stentgrafts mit 60 ml 0,9%iger Kochsalzlösung gespült. Die anderen fünf Stentgrafts wurden zunächst fünf Minuten lang mit 100% Kohlenstoffdioxid bei einem Druck von 1,2 bar und anschließend mit 60 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung gespült. Die Spülung erfolgte durch den seitlichen Anschluss der Spülkammer. Nach der Spülung ruhten alle Stentgrafts 10 Minuten lang flach auf dem Tisch, bevor sie eingesetzt wurden, um die reale Situation im Operationssaal zu simulieren.

Ein durchsichtiges 50 Liter Gefäß wurde mit Leitungswasser befüllt. Dabei hatte das Wasser Raumtemperatur (21°C). Um die freiwerdenden Luftblasen bei der Freisetzung der Stentgrafts sichtbar zu machen, wurde das Wasser mit 2 ml Methylenblau hellblau gefärbt.

Zum Einbringen und Freisetzen der Stentgrafts wurde ein durchsichtiges 50 mm weites und gebogenes Kunststoffrohr auf dem Boden des Gefäßes befestigt, wobei das andere Ende vom Rohr sich auf gleicher Höhe wie der Wasserspiegel befand. Mit diesem Aufbau war das Einbringen der Stentgrafts ohne Kontamination mit Raumluft möglich. Das obere Ende des Rohrs wurde luftdicht mit einer konisch zulaufenden Spitze mit einem 3-Wege-Hahn am anderen Ende verbunden, worin zunächst die

freiwerden Luft aufgefangen werden konnte. Nach jeder Freisetzung wurde das System erneut von Luftblasen bereinigt.

Der 3-Wege-Hahn wiederum war mit einem Schlauch verbunden, der am anderen Ende über einen weiteren 3-Wege-Hahn mit einer 1 ml Spritze und einer 20 ml Spritze verbunden wurden. Die 20 ml Spritze wurde zum einen verwendet, um vor den einzelnen Experimenten die Leitung und die konische Spitze des Kunststoffrohrs luftleer mit Wasser zu füllen, aber auch zum Absaugen bzw. Sammeln der freigesetzten Luft in der konischen Spitze des Kunststoffrohrs.

Nachdem die gesamte Luft in der 20-mL-Spritze gesammelt worden war, wurde sie zur genauen Messung in die 1 ml Spritze überführt, welche die Messung des Volumens in 0,01 ml Schritten ermöglichte.

Zur Kalibrierung wurden vorab bekannte Luftmengen mit dem genannten Aufbau gemessen, wobei Luftmengen auf 0,02 mL genau gemessen werden konnten.

In das Schlauchsystem wurde ein elektrochemischer Sauerstoffsensor (O<sub>2</sub> Microsensor OX-500-007533, Flowcell, Glas, UNISENSE, Dänemark) integriert. Beim Absaugen der Luft in die 20 ml Spritze wurde diese auf dem Weg zunächst mindestens 30 Sekunden lang vom Sauerstoffsensor analysiert, um die Sauerstoffkonzentration zu messen.

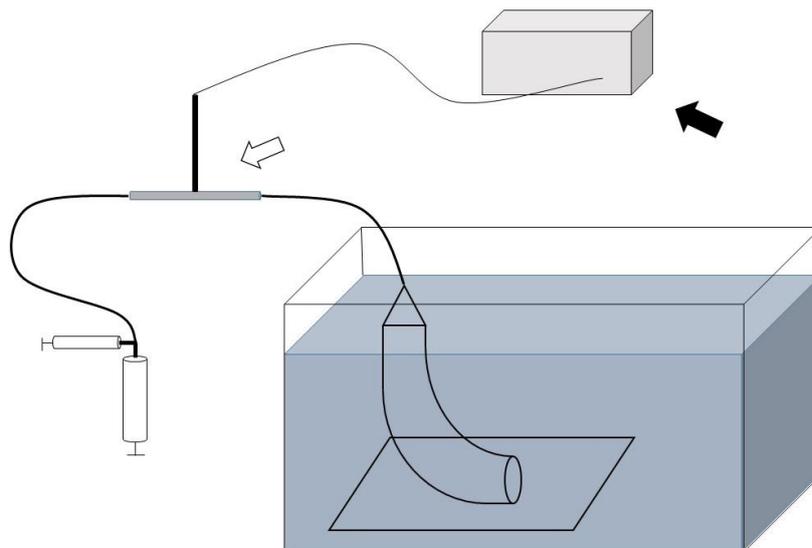


Abbildung 1: Versuchsaufbaus. Die Stentsgrafts wurden in dem gebogenen Kunststoffrohr freigesetzt. Dabei wurde das freigesetzte Gasgemisch in der Spitze des

Rohres gesammelt. Der UNISENSE-Sauerstoffsensor (weißer Pfeil) wurde in das Schlauchsystem integriert. Nach dem Freisetzen der Stentgrafts wurde das freigesetzte Gas von den Spritzen aspiriert, dem Sensor zur Messung der Sauerstoffkonzentration präsentiert und schließlich in den Spritzen gesammelt, um das Volumen zu quantifizieren. Der Sensor selbst war an den UNISENSE-Verstärker angeschlossen (schwarzer Pfeil).

Der elektrochemische Sensor wurde an einen Verstärker (O2 UniAmp, UNISENSE, Dänemark) angeschlossen. Die Daten aus dem Verstärker wurden dann mit einer speziellen Analysesoftware (SensorTrance logger, UNISENSE, Dänemark) am Computer ermittelt und angezeigt.

Das Prinzip des Sauerstoff-Mikrosensors beruht auf der Diffusion von Sauerstoff durch die Membran der Sensorspitze zu einer Sauerstoff-reduzierenden Kathode. Das resultierende Sensorsignal liegt im Picoampere-Bereich (pA) und wird vom Verstärker (O2 UniAmp, UNISENSE, Dänemark) gemessen. Dieser wiederum wandelt es in ein Ausgangssignal in Millivolt (mV) um.

Zur Kalibrierung des Sauerstoffsensors verwendeten wir eine anoxische Lösung (HI7040-2, Zero Oxygen Solution, HANNA instruments, Vöhringen, Deutschland) und 100 % Sauerstoff (gemäß der IFU von UNISENSE). Da der Sauerstoffsensor linear auf Änderungen der Sauerstoffkonzentration reagiert, ist eine Zweipunktkalibrierung ausreichend. Mit Hilfe der mV-Werte des Sensors bei 0 % Sauerstoff und 100 % Sauerstoff konnte die Sauerstoffkonzentration für jede Gasprobe berechnet werden.

Nach dieser Messung der Sauerstoffkonzentration wurde die gesamte Luft, wie bereits beschreiben von dem Spritzen-System aspiriert und quantifiziert.

Die Ergebnisse wurden mit dem t-Test von unabhängigen Stichproben ausgewertet. Der Schwellenwert für die statistische Signifikanz lag bei  $p < 0,05$ . Die statistische Analyse wurde mit SPSS für Macintosh (IBM, Version 27) durchgeführt.

## 2.3 Ergebnisse

Die Sauerstoffkonzentration im freigesetzten Gas der Stentgrafts war in der Gruppe mit zusätzlicher Kohlendioxidspülung signifikant ( $p < 0,001$ ) niedriger als mit reiner Standard-Kochsalzspülung (18,5 % gegenüber 19,6 %). Weiterhin waren die Sauerstoffvolumina in der Gruppe mit zusätzlicher Kohlendioxidspülung signifikant niedriger als ohne (0,18 ml vs. 0,32 ml,  $p = 0,041$ ). Auch waren die Gesamtvolumina des freigesetzten Gases mit zusätzlicher Kohlendioxidspülung geringer als ohne (0,98 ml vs. 1,65 ml,  $p = 0,058$ ).

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse der Untersuchungen zusammen, wobei die Gesamtvolumina, die Sauerstoffkonzentrationen und die Sauerstoffvolumina des freigesetzten Gases der Stentgrafts mit und ohne zusätzlicher Kohlendioxidspülung aufgeführt sind.

Stentgraft	Freigesetztes Gasvolumen in ml		Sauerstoff-Konzentration in %		Berechnetes Sauerstoffvolumen in ml	
	Gruppe A Kochsalz	Gruppe B CO <sub>2</sub> + Kochsalz	Gruppe A Kochsalz	Gruppe B CO <sub>2</sub> + Kochsalz	Gruppe A Kochsalz	Gruppe B CO <sub>2</sub> + Kochsalz
1	1.35	1.6	19.61	18.80	0.26	0.30
2	1.8	0.8	19.05	18.33	0.35	0.15
3	1.9	0.75	19.81	18.58	0.37	0.14
4	2.2	1.35	19.91	18.43	0.43	0.25
5	1	0.4	19.38	18.47	0.20	0.07
Mittelwert	1,65	0,98	19.56	18.52	0.32	0.18
p=	0.058		<0.001		0.041	

Tabelle 1: Freigesetzte Gasvolumina bei der Freisetzung der Stentgrafts, die Sauerstoff-Konzentrationen und die berechneten Sauerstoffvolumina

## 2.4. Diskussion

Die Ergebnisse unseres Experiments zeigen, dass durch die Spülung mit Kohlenstoffdioxid die Konzentration und die Menge des Sauerstoffes in der freigesetzten Luft der Stentgrafts signifikant reduziert wird. Auch die gesamte freigesetzte Luftmenge scheint nach der CO<sub>2</sub>-Spülung geringer zu sein. Auch wenn in dieser Versuchsreihe nur ein Trend zu erkennen ist (0,98 ml gegenüber 1,65 ml, p = 0,058) ist dieser kongruent zu bereits vorangegangenen Experimenten mit größeren Fallzahlen [12].

In vergangenen Arbeiten konnte bereits eine signifikante Reduzierung der freigesetzten Luftmenge bei der Freisetzung von thorakalen Aorten-Stentgrafts durch die Zugabe von CO<sub>2</sub> zum Standardspülprotokoll erreicht werden [12]. Der Mechanismus jedoch ist bislang nicht eindeutig verstanden.

Das Fehlen von Messinstrumenten für direkte CO<sub>2</sub>-Messungen in kleinen Volumina erschwert die Analyse des CO<sub>2</sub>-Verhaltens. Erschwerend kommt auch die Vermeidung von Raumlufkontamination hinzu.

Durch die Messung von Sauerstoff als bekannte Verbindung der Raumluf und auf der Grundlage der physikalischen Eigenschaften von CO<sub>2</sub>, welches im Blut besser löslich ist als Stickstoff oder Sauerstoff, scheinen indirekte Rückschlüsse auf das CO<sub>2</sub>-Verhalten möglich.

Wir nehmen an, dass CO<sub>2</sub> die Raumluf in den zusammengefalteten Stentgrafts zu einem gewissen Anteil ersetzt. Während der Spülung mit Kochsalzlösung und der anschließenden Ruhezeit wird CO<sub>2</sub> absorbiert. CO<sub>2</sub> hat bei Raumtemperatur eine bessere Lösbarkeit als die anderen Bestandteile der Raumluf, wie z.B. O<sub>2</sub>. Das geringere freiwerdende Gasvolumen und die geringere Sauerstoffkonzentration in der Gruppe mit der zusätzlichen CO<sub>2</sub>-Spülung bekräftigen unsere obere Annahme. Die Ergebnisse stützen die Hypothese, dass die CO<sub>2</sub>-Spülung dazu beiträgt Raumluf in den Stentgrafts durch ein weniger schädliches Gas bei der TEVAR zu ersetzen.

Seit der Einführung der CO<sub>2</sub>-Spültechnik hat sich diese zu einem Standard bei der Stentgraft-Vorbereitung etabliert. Die CO<sub>2</sub>-Spültechnik wird an einigen internationalen Zentren durchgeführt, wobei nach endovaskulären Eingriffen am Aortenbogen und der

thorakalen Aorta eine geringere SHI beobachtet wird [8]. Ein großer Vorteil ist, dass CO<sub>2</sub> aus CO<sub>2</sub>-Zylindern im Operationssaal leicht verfügbar ist.

Die vorliegenden Ergebnisse bestärken die positive Auswirkung der CO<sub>2</sub>-Spültechnik; trotzdem stellt die indirekte O<sub>2</sub>-Messung eine klare Einschränkung der Studie dar. Eine weitere Einschränkung stellen die Stentgrafts selbst dar. Diese wurden zuvor zu experimentellen Zwecken freigesetzt und erneut geladen. Somit sind die Reliabilität der gemessenen Gasmengen und die Vergleichbarkeit mit einem realen intraoperativen Szenario eingeschränkt. Das Prinzip des Luftersatzes durch CO<sub>2</sub> und anschließender Absorption in die Kochsalzlösung kann jedoch auch auf geringere Gasvolumina, die normalerweise bei unbenutzten Stentgrafts gemessen werden würden, übertragen werden.

## 2.5. Literaturverzeichnis

1. Riambau V, Böckler D, Brunkwall J, Cao P, Chiesa R, Coppi G, Czerny M, Fraedrich G, Haulon S, Jacobs MJ, Lachat ML, Moll FL, Setacci C, Taylor PR, Thompson M, Trimarchi S, Verhagen HJ, Verhoeven EL, Esvs Guidelines Committee, Kolh P, de Borst GJ, Chakfé N, Debus ES, Hinchliffe RJ, Kakkos S, Koncar I, Lindholt JS, Vega de Ceniga M, Vermassen F, Verzini F, Document Reviewers, Kolh P, Black JH 3rd, Busund R, Björck M, Dake M, Dick F, Eggebrecht H, Evangelista A, Grabenwöger M, Milner R, Naylor AR, Ricco JB, Rousseau H, Schmidli J. Editor's Choice - Management of Descending Thoracic Aorta Diseases: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017 Jan;53(1):4-52.
2. Murphy EH, Stanley GA, Ilves M, Knowles M, Dimaio JM, Jessen ME, Arko FR 3rd. Thoracic endovascular repair (TEVAR) in the management of aortic arch pathology. *Ann Vasc Surg.* 2012 Jan;26(1):55-66.
3. Rohlfs F, Tsilimparis N, Detter C, von Kodolitsch Y, Debus S, Kölbel T. New Advances in Endovascular Therapy: Endovascular Repair of a Chronic DeBakey Type II Aortic Dissection With a Scalloped Stent-Graft Designed for the Ascending Aorta. *J Endovasc Ther.* 2016 Feb;23(1):182-5.
4. Tsilimparis N, Debus ES, Oderich GS, Haulon S, Terp KA, Roeder B, Detter C, Kölbel T. International experience with endovascular therapy of the ascending aorta with a dedicated endograft. *J Vasc Surg.* 2016 Jun;63(6):1476-82.
5. Perera AH, Rudarakanchana N, Monzon L, Bicknell CD, Modarai B, Kirimi O, Athanasiou T, Hamady M, Gibbs RG. Cerebral embolization, silent cerebral infarction and neurocognitive decline after thoracic endovascular aortic repair. *Br J Surg.* 2018 Mar;105(4):366-378.
6. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med.* 2003 Mar 27;348(13):1215-22.
7. Czerny M, Berger T, Kondov S, Siepe M, Saint Lebes B, Mokrane F, Rousseau H, Lescan M, Schlensak C, Andic M, Hazenberg C, Bloemert-Tuin T, Braithwaite S, van Herwaarden J, Hyhlik-Dürr A, Gosslau Y, Pedro LM, Amorim P, Kuratani T, Cheng S, Heijmen R, van der Weijde E, Pleban E, Szopiński P,

- Rylski B. Results of endovascular aortic arch repair using the Relay Branch system. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021 Sep 11;60(3):662-668.
8. Charbonneau P, Kölbel T, Rohlfes F, Eilenberg W, Planche O, Bechstein M, Ristl R, Greenhalgh R, Haulon S; STEP collaborators. Silent Brain Infarction After Endovascular Arch Procedures: Preliminary Results from the STEP Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021 Feb;61(2):239-245.
  9. Kahlert P, Eggebrecht H, Jánosi RA, Hildebrandt HA, Plicht B, Tsagakis K, Moeninghoff C, Nensa F, Mummel P, Heusch G, Jakob HG, Forsting M, Erbel R, Schlamann M. Silent cerebral ischemia after thoracic endovascular aortic repair: a neuroimaging study. *Ann Thorac Surg.* 2014 Jul;98(1):53-8.
  10. Rylski B, Mayer F, Beyersdorf F, Kondov S, Kolowca M, Kreibich M, Czerny M. How to minimize air embolisms during thoracic endovascular aortic repair with Relay Pro? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020 Feb 1;30(2):293-295.
  11. Inci K, Koutouzi G, Chernoray V, Jeppsson A, Nilsson H, Falkenberg M. Air bubbles are released by thoracic endograft deployment: An in vitro experimental study. *SAGE Open Med.* 2016 Dec 7;4:2050312116682130
  12. Rohlfes F, Tsilimparis N, Salepsis V, Diener H, Debus ES, Kölbel T. Air Embolism During TEVAR: Carbon Dioxide Flushing Decreases the Amount of Gas Released from Thoracic Stent-Grafts During Deployment. *J Endovasc Ther.* 2017 Feb;24(1):84-88.

### 3. Deutsche Zusammenfassung

Schlaganfälle und stille Hirninfarkte (SHI) gehören nach wie vor zu den schwerwiegendsten Komplikationen von TEVAR-Prozeduren. Eine potentielle Ursache für zerebrale Embolien ist die möglicherweise freigesetzte Luft aus den Stentgrafts. In vorherigen Arbeiten konnte eine deutliche Verringerung der freigesetzten Gasmenge durch die Zugabe von CO<sub>2</sub> zur Standardspülung der Stentgrafts erreicht werden. Dabei ist der genaue Mechanismus nicht sicher nachvollzogen. In dieser Studie soll durch direkte Sauerstoffmessungen das Verhalten von CO<sub>2</sub> im Gasgemisch, welches aus den Stentgrafts freigesetzt wird, indirekt bewertet und nachvollzogen werden.

Zehn Zenith TX2 ProForm Stentgrafts (ZDEG-PT-34-199-PF, Cook Medical, Bjæverskov, Dänemark) wurden gleichmäßig in 2 Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe wurde mit 60 ml 0,9%iger Kochsalzlösung gespült. Die andere Gruppe wurde mit 100 % Kohlendioxidgas und anschließend mit 60 ml 0,9 %-iger Kochsalzlösung gespült. Die Stentgrafts wurden in einem gebogenen Kunststoffrohr freigesetzt, der auf dem Boden eines mit Wasser gefüllten und durchsichtigen Gefäßes befestigt war, um die von den Stentgrafts freigesetzte Luft aufzufangen. Anschließend wurde die Sauerstoffkonzentration (O<sub>2</sub>) und das Gasvolumen in dem freigesetzten Gas bestimmt.

Die Sauerstoffkonzentration war nach zusätzlicher Kohlendioxidspülung signifikant ( $p < 0,001$ ) niedriger als nach Standardspülung (18,5 % gegenüber 19,6 %). Weiterhin war das Sauerstoffvolumen nach zusätzlicher Kohlendioxidspülung signifikant niedriger als ohne (0,18 ml vs. 0,32 ml,  $p = 0,041$ ). Die Gesamtmenge des freigesetzten Gases erschien mit der zusätzlichen Kohlendioxidspülung geringer als ohne (0,98 ml vs. 1,65 ml,  $p = 0,058$ ).

Wir gehen davon aus, dass CO<sub>2</sub> einen Teil der Raumluft in den zusammengefalteten Stentgrafts ersetzt. Während der Spülung mit Kochsalzlösung und der anschließenden Ruhezeit wird CO<sub>2</sub> absorbiert. Die geringere Menge an freigesetztem Gas und die niedrigere Sauerstoffkonzentration in der Gruppe mit zusätzlicher CO<sub>2</sub>-Spülung bestätigen unsere Annahme. Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass die Verwendung von CO<sub>2</sub>-Spülung dazu beitragen kann, bei der TEVAR-Prozedur Raumluft in den Stentgrafts durch ein weniger schädliches Gas zu ersetzen.

#### 4. Englische Zusammenfassung

Strokes and silent brain infarcts (SBIs) remain one of the major drawbacks of TEVAR. One of the reason for cerebral embolism is the released air from the stent-graft during deploying. A significant reduction of the released air can be achieved by adding CO<sub>2</sub> to the standard flush. But the exact mechanism is still not known. In this study the behavior of carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) in the residual gas released by thoracic stent-grafts is indirectly analyzed by a novel technique using oxygen measurements.

Ten Zenith TX2 ProForm thoracic stent-grafts (ZDEG-PT-34-199-PF, Cook Medical, Bjæverskov, Denmark) were equally divided into 2 groups. One group was flushed with 60 ml of 0.9% saline. The other one was flushed with 100% carbon dioxide gas followed by 60 ml of 0.9% saline. The stent-grafts were deployed into a curved plastic tube that was placed and fixated to the bottom of a translucent container filled with water to collect the residual air released by the stent-grafts. Oxygen (O<sub>2</sub>) concentration and gas volume were measured in the released gas.

The oxygen concentration was significant ( $p < 0.001$ ) lower after additional carbon dioxide flush compared to standard flush (18.5% vs 19.6%). Furthermore, the absolute oxygen volume was significantly lower after additional carbon dioxide flush than without (0.18 ml vs 0.32 ml,  $p = 0.041$ ). The total amount of released gas appeared lower with carbon dioxide flush than without (0.98 ml vs 1.65,  $P = 0.058$ ).

We assume that CO<sub>2</sub> replaces a part of the room air in the folded stent grafts. CO<sub>2</sub> is absorbed during the saline flush and the following rest period. The lower amount of released gas and the lower oxygen concentration in the group with additional CO<sub>2</sub> flushing support our assumption, that the use of CO<sub>2</sub> flushing may help to replace room air in the stent grafts with a less harmful gas during TEVAR.

## **5. Erklärung des Eigenanteils**

Die Arbeit wurde in der Klinik für Gefäßmedizin unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Kölbl und Frau PD Dr. Rohlfss durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Kölbl, Frau PD Dr. Rohlfss und Herrn Prof. Dr. Gandet. Sämtliche Versuche wurden von mir in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Rohlfss und Herrn Prof. Dr. Gandet und mit Unterstützung von Prof. Dr. Kölbl durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Frau PD Dr. Rohlfss durch mich. Die Literaturrecherche erfolgte mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. Kölbl, Frau PD Dr. Rohlfss, Herrn Prof. Dr. Gandet und Herrn PD Dr. Panuccio durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. Kölbl und Frau PD Dr. Rohlfss verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

## **6. Danksagung**

Das Gelingen dieser Dissertation wurde durch die Unterstützung einer Vielzahl von Personen getragen, denen ich an dieser Stelle meinen Dank aussprechen möchte. An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Köbel und Frau PD Dr. Rohlfes; Herr Prof. Dr. Köbel ist einer der Direktoren der Klinik für Gefäßmedizin und leitet erfolgreich das Deutsche Aortenzentrum Hamburg; Frau PD. Dr. Rohlfes ist die leitende Oberärztin der Klinik für Gefäßmedizin und hat ihren Schwerpunkt in der endovaskulären Therapie von komplexen Aortenpathologien. Sie haben die Grundlage für diese Studie gelegt. Ich danke beiden, dass sie mir die Möglichkeit gegeben haben, an dieser Publikation zu arbeiten und für die kontinuierliche Hilfe innerhalb und außerhalb dieser Dissertation. Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. Gandet für seine Unterstützung und kritische Begleitung während der gesamten Studie danken. Mein Dank gilt auch dem Team der Klinik für Gefäßmedizin am Universitätsklinikum Hamburg und insbesondere Frau Astrid Becker, die mich während meiner Forschungsarbeit im Labor stets unterstützt hat. Meinen Eltern, meiner Schwester, meiner Familie und meinen Freunden möchte ich für die bedingungslose und kontinuierliche Unterstützung in allen Phasen meines Lebens danken. Ohne sie wäre ich nicht da, wo ich heute bin.

## 7. Lebenslauf

Seit Okt. 2020	Klinik für Gefäßmedizin; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Mai 2020	Facharzt für Gefäßchirurgie
Feb. 2017 – Sept. 2020	Abteilung für allgemeine und endovaskulärer Gefäßchirurgie/ Asklepios Klinik St. Georg und Wandsbek; Assistenzarzt für Gefäßchirurgie
Juli 2013 – Jan. 2017	Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Viszeralchirurgie/Klinikum Itzehoe; Assistenzarzt für Viszeralchirurgie
Nov. 2014	Bachelor of Science; Bachelorarbeit: „Einfluss der Betriebsparameter auf die Aktivität der immobilisierten Enzyme in einem Ultraschall- Reaktor
Okt. 2007 – Okt. 2013	Studium der Allgemeinen Ingenieurwissenschaft mit der Vertiefung Medizingenieurwesen an der Technischen Universität Hamburg- Harburg
Dez. 2012	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Okt. 2006 – Dez. 2012	Studium der Humanmedizin am Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf
Aug. 2006	Allgemeine Hochschulreife (Charlotte-Paulsen- Gymnasium in Hamburg)

Publikationsliste:

Zeitschriftenartikel (peer-reviewed):

Arulrajah, K., Kölbel, T., Panuccio, G., Gandet, T., & Rohlffs, F. (2023). The Carbon Dioxide Flushing Technique: A Novel Approach Using Oxygen Measurements to Evaluate the Elimination of Room Air from Thoracic Stent-Grafts. *International Journal of Innovative Research in Medical Science*, 8(01), 13–16

Arulrajah K, Spanos K, Panuccio G, Gandet T, Rickers C, Kölbel T. Endovascular Recanalization of Aortic Isthmus Atresia with an “Electrified Wire Technique”. *Journal of Endovascular Therapy*. 2023

## **8. Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....