

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Aus der Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin

Prof. Dr. med. Eike Sebastian Debus

## **Evaluation des Spidergrafts im Tiermodell an thorakoabdominellen Aortenpathologien mit besonderem Augenmerk auf die Blutversorgung des Rückenmarks.**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von: Rickmer Jasper Christoph Uhlig  
aus Hamburg

Hamburg 2023

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 16.04.2024**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Bernd Christopher Saugel**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Eike Sebastian Debus**

# INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSSVERZEICHNIS.....	V
TABELLEN-, DIAGRAMM- UND ABBLIDUNGSVERZEICHNIS.....	VI
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1 DEFINITION UND INZIDENZ DER AORTENANEURYSMEN .....	2
1.2 HISTORIE DER GEFÄßCHIRURGIE.....	2
1.3 GEFÄßPROTHESEN.....	6
1.4 PATIENTENEVALUATION VOR DER OPERATION.....	7
1.5 OP-VERFAHREN MIT IHREN VOR- UND NACHTEILEN.....	8
1.5.1 Offene Operation.....	8
1.5.2 Edovaskuläre Operation.....	10
1.5.3 Hybrid Operation.....	12
1.6 FRAGESTELLUNG .....	14
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>15</b>
2.1 NOTWENDIGKEIT DES GROßTIERVERSUCHS.....	16
2.2 DER SPIDERGRAFT.....	16
2.3 NARKOSEVERFAHREN.....	18
2.4 INSTRUMENTIERUNG DES VERSUCHSTIERES.....	19
2.5 OPERATIVE MAßNAHMEN.....	21
2.6 IMPLANTATION DES SPIDERGRAFTS.....	22
2.7 FLUORESZENZ-MIKROSPHÄREN-METHODE .....	24
2.8 VERSUCHSPROTOKOLL.....	27
2.8.1 Beatmungsparameter .....	28
2.8.2 Blutgasanalyse.....	28
2.8.3 Hämodynamik.....	28
2.8.4. Blutflussmessung.....	28
2.8.5. Angiographie.....	29
2.8.6. Fluoreszenz Mikrosphären.....	29
2.9 STATISTIK .....	30
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>31</b>
3.1 HÄMODYNAMIK.....	32
3.1.1 Mittlerer arterieller-, systolischer- und diastolischer Blutdruck .....	33
3.1.2 Herzzeitvolumen.....	36
3.1.3 Zentraler Venendruck und Wedge-Druck.....	37
3.1.4 Systemischer vaskulärer Widerstand und pulmonal arterieller Druck.	39

3.2 BLUTGASANALYSE.....	40
3.2.1 Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut .....	41
3.2.2 Laktatwert im arteriellen und venösen Blut.....	41
3.2.3 Atemhubvolumen.....	43
3.3 BLUTFLUSSMESSUNG.....	43
3.3.1 Truncus coeliacus .....	44
3.3.2 Arteria mesenterica superior.....	45
3.3.3 Arteria renalis sinistra.....	46
3.3.4 A. iliaca communis sinistra et dextra.....	47
3.3.5 Proof of Concept.....	48
3.4 MIKROSPHÄREN.....	50
3.4.1 Mikrosphärenkonzentration der Leber .....	50
3.4.2 Mikrosphärenkonzentration des Darmes.....	51
3.4.3 Mikrosphärenkonzentration der linken und rechten Niere.....	52
3.4.4 Mikrosphärenkonzentration des Rückenmarks.....	55
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>56</b>
4.1 HERZLUNGENMASCHINE.....	58
4.2 IMPLANTATION VON LUMBALARTERIEN PRO UND CONTRA.....	59
4.3 FLUSSMESSUNG.....	63
4.4 OPERATIVE VERFAHREN.....	65
4.5 SPIDERGRAFT VERSUS OKTOPUS-HYBRID-BYPASS.....	65
4.6 KONVENTIONELLE OPERATION VERSUS SPIDERGRAFT.....	67
4.7 ENDOVASKULÄRE THERAPIE VERSUS SPIDERGRAFT.....	68
4.8 HÄMODYNAMIK UND BLUTGASANALYSE.....	70
4.9 MIKROSPHÄRENKONZENTRATIONEN.....	72
4.10 LIMITATIONEN.....	73
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>74</b>
APPENDIX	
DANKSAGUNG .....	IX
CURRICULUM VITAE .....	X
LITERATURVERZEICHNIS .....	XI
EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG .....	XXIII

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AF	Atemfrequenz
AHV	Atemhubvolumen
AMS	Arteria mesenterica superior
BGA	Blutgasanalyse
BWK	Brustwirbelkörper
bzw.	Beziehungsweise
C	Celsius
CSF	Cerebrospinal Fluid (Liquordrainage)
CT	Computer-Tomographie
EKG	Elektrokardiogramm
EVAR	endovascular aortic repair
FiO2	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
Fr	French Charrière
g	Gramm
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzzeitvolumen
I.E.	Internationale Einheit
IL	Interleukin
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LA-Katheter	Links-atrialer Katheter
l	Liter
LWK	Lendenwirbelkörper
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MEP	Motorisch evozierte Potenziale

µm	Mikrometer
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MW	Mittelwert
N.	Nervus
OP	Operation
PAD	Pulmonalarteriendruck
pCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PET	Polyethylenterephthalat
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PTFE	Polytetrafluorethylen
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
Rdia	Diastolischer Blutdruck
Rsys	Systolischer Blutdruck
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SSEP	Somatosensorisch evozierte Potentiale
Std	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
SVR	Peripherer systemischer Gefäßwiderstand
T1	Baseline
T2	Messzeitpunkt direkt nach erfolgreicher Prothesenimplantation
T3	Messzeitpunkt 1 h nach erfolgreicher Prothesenimplantation
T4	Messzeitpunkt 3 h nach erfolgreicher Prothesenimplantation
T5	Messzeitpunkt 6 h nach erfolgreicher Prothesenimplantation
TAAA	Thorako-abdominales Aortenaneurysma
TEVAR	Thoracic endovascular aortic repair
TNF-	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
TTFM	Transit-Time-Flow-Measurement Methode
UpM	Umdrehungen pro Minute
V.	Vena
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

## TABELLEN-, DIAGRAMM- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Tabelle 1: Lokalisation und Messungen der Katheter	21
Tabelle 2: Wellenlängenspektren der einzelnen fluoreszierenden Mikrosphären	27
Tabelle 3: Versuchsprotokoll	30
Tabelle 4: Invasive Messung mittlerer arterieller Druck in mmHg	33
Tabelle 5: Invasive Messung systolischer Blutdruck in mmHg	34
Tabelle 6: Invasive Messung diastolischer Blutdruck in mmHg	35
Tabelle 7: Herzzeitvolumen in l/min	36
Tabelle 8: Zentraler Venendruck in mmHg	38
Tabelle 9: Wedge-Druck in mmHg	38
Tabelle 10: Systemischer vaskulärer Widerstand in $\text{dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}$	39
Tabelle 11: Pulmonal arterieller Druck in mmHg	40
Tabelle 12: Messung des pO <sub>2</sub> im arteriellen Blut in mmHg	41
Tabelle 13: Laktatwert im arteriellen Blut in mmol/l	42
Tabelle 14: Laktatwert im venösen Blut in mmol/l	42
Tabelle 15: Atemhubvolumen in ml	43
Tabelle 16: Flussmessung des Truncus coeliacus in ml/min	44
Tabelle 17: Flussmessung A. mesenterica superior in ml/min	45
Tabelle 18: Flussmessung A. renalis sinistra in ml/min	46
Tabelle 19: Flussmessung A. iliaca communis sinistra in ml/min	47
Tabelle 20: Flussmessung A. iliaca communis dextra in ml/min	48
Tabelle 21: T1b Flussmessung in ml/min	49
Diagramm 1: Invasive Messung mittlerer arterieller Druck in mmHg	34
Diagramm 2: Invasive Messung systolischer Blutdruck in mmHg	35
Diagramm 3: Invasive Messung diastolischer Blutdruck in mmHg	36

Diagramm 4: Herzzeitvolumen in l/min	37
Diagramm 5: Systemischer vaskulärer Widerstand in $\text{dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}$	40
Diagramm 6: Flussmessung des Truncus coeliacus in ml/min	44
Diagramm 7: Flussmessung A. mesenterica superior in ml/min	45
Diagramm 8: Flussmessung A. renalis sinistra in ml/min	46
Diagramm 9: Flussmessung A. iliaca communis sinistra in ml/min	47
Diagramm 10: Flussmessung A. iliaca communis dextra in ml/min	48
Diagramm 11: T1 und T1b Flussmessung im Vergleich in ml/min	49
Diagramm 12: Mikrosphärenkonzentration der Leber	50
Diagramm 13: Mittelwerte mit Standardabweichung der Leber	51
Diagramm 14: Mikrosphärenkonzentration des Darms	52
Diagramm 15: Mittelwerte mit Standardabweichung des Darms	52
Diagramm 16: Mikrosphärenkonzentration der linken Niere	53
Diagramm 17: Mikrosphärenkonzentration der rechten Niere	53
Diagramm 18: Mittelwerte mit Standardabweichung der linken Niere	54
Diagramm 19: Mittelwerte mit Standardabweichung der rechten Niere	54
Diagramm 20: Mikrosphärenkonzentration des Rückenmarks	55
Diagramm 21: Mittelwerte mit Standardabweichung des Rückenmarks	55
Abbildung 1: Einteilung der thorakoabdominellen Aortenaneurysmen	5
Abbildung 2: Der Spidergraft	17
Abbildung 3: Schematische Implantation des Spidergraft	22
Abbildung 4: Implantierter Spidergraft in vivo	24
Abbildung 5: Charakteristische Schichtung der zersetzten Organe	26
Abbildung 6: 3D-CT-Rekonstruktion des implantierten Spidergraft	29
Abbildung 7: COPS-Protokoll	62
Abbildung 8: CT-Angiographie des Spidergrafts	71



# 1 EINLEITUNG

---

1.1 DEFINITION UND INZIDENZ DER AORTENANEURYSMEN

1.2 HISTORIE DER GEFÄßCHIRURGIE

1.3 GEFÄßPROTHESEN

1.4 PATIENTENEVALUATION

1.5 OP-VERFAHREN MIT IHREN VOR- UND NACHTEILEN

1.6 FRAGESTELLUNG

## 1.1. DEFINITION UND INZIDENZ DER AORTENANEURYSMEN

Ein Aneurysma ist eine permanente, lokalisierte Erweiterung eines Gefäßes, bei dem der Gefäßdurchmesser mindestens 1,5 mal über dem Normalwert liegt (1). Der Aortendurchmesser ist abhängig von Alter und Geschlecht und nimmt vom Aortenbulbus hin zur Aufteilung in die Iliacalgefäße kontinuierlich ab (2). Thorakale-Aortenaneurysmen werden in der Literatur mit einer Inzidenz von fünf bis sieben Fällen pro 100.000 Personenjahren beschrieben (1, 3).

Die Indikation zur operativen Therapie eines Thorako-abdominalen Aortenaneurysmas (TAAA) ist bei 5,5 bis 6 cm Durchmesser oder einer Größenzunahme von mehr als 0,5 cm pro Jahr gegeben. Zusätzlich ist bei jedem symptomatischen TAAA, unabhängig von der Größe auf Grund der Rupturgefahr, eine Operation in Erwägung zu ziehen. Außerdem ist das Risiko einer Aneurysmaruptur, mit gleichem Durchmesser, bei Frauen bis zu vier Mal größer im Vergleich zu Männern (4). Aus diesem Grund sollten Frauen bereits ab einem Aneurysmadurchmesser von 5 bis 5,5 cm behandelt werden (5, 6). Auch Patienten die an einer genetischen Bindegewebsschwäche erkrankt sind müssen gegebenenfalls schon bei einem deutlich geringen Gefäßdurchmesser operiert werden (7).

## 1.2 HISTORIE DER GEFÄßCHIRURGIE

Wie manch andere chirurgische Disziplin hat auch die Gefäßchirurgie ihre Wurzeln im Altertum. Erste Gefäßverkalkungen wurden bereits in Mumien aus der Zeit vor ca. 3500 Jahren gefunden (8). Jedoch ist nicht davon auszugehen, dass die Ägypter bereits versuchten, diese zu behandeln (9, 10). Erster bekannter Gefäßchirurg war nach heutiger Beurteilung der griechische Arzt Antyllos. Er lebte und arbeitete bis etwa 200 Jahre nach Christus und war Zeitgenosse des römischen Arztes Galen. Antyllos besaß ein reiches Wissen über die Pathologie der Aneurysmen und behandelte bereits in der Antike Gefäßaneurysmen an den Extremitäten. Hierzu ligierte er das betroffene Gefäß distal und proximal des Aneurysmasacks, eröffnete und entleerte ihn. Dieses Operationsverfahren, auch Antyllus-Methode genannt, war bis zum 19. Jahrhundert eine der Standardmethoden der Aneurysma-Chirurgie (11).

Erst im 15. und 16. Jahrhundert erfolgten die nächsten, kleineren Fortschritte der Gefäßchirurgie. Der Franzose Jean Francois Fernel und später Andreas Vesalius beschrieben die Entstehung von Aneurysmen in der Aorta sowie den Nieren- und Mesenterialarterien. Dem britischen Chirurgen John Hunter (1728-1793), einem der Gründer und Wegbereiter der wissenschaftlichen Chirurgie, gelang im Jahre 1785 die Ligatur der A. femoralis superficialis und dadurch die erfolgreiche Behandlung eines Poplitealaneurysmas. Der Patient überlebte die Operation und auch die Funktionalität des Beines war weiterhin gegeben. Er verstarb jedoch in Folge einer Infektion an einer Sepsis mit einhergehendem Fieber (12). Einem Schüler von John Hunter, Astley Cooper, gelang es 1827 ein blutendes Aneurysma der A. iliaca durch eine proximal davon liegende Aortenligatur zu behandeln (11).

Die Endoaneurysmorrhaphie, bei der das Aneurysma gespalten, ausgeräumt und dann mittels einer inneren Raffnaht versucht wird, den vorherigen Durchmesser des Gefäßes wiederherzustellen, wurde erstmals von Rudolph Matas (1860-1957) durchgeführt (13). Dieser Technik liegt ein Prinzip zu Grunde, dass in der heutigen Gefäßchirurgie noch angewandt wird und eine Weiterentwicklung von Hunters Verfahren darstellt. Die erste Aortenligatur zur Therapie von bilateralen Aneurysmen in den Aa. iliacae gelang Matas 1923. Der Patient überlebte den Eingriff, verstarb jedoch knapp 16 Monate nach der Intervention an einer Tuberkulose (14). Der wohl berühmteste Deutsche zu dieser Zeit, der an einem abdominalen Aneurysma der Aorta erkrankte, war Albert Einstein. Einstein vertraute sich dem deutschen Chirurgen Rudolph Nissen an der das Aneurysma im Dezember des Jahres 1948 operierte. Nissen umwickelte das Aortenaneurysma mit Zellophan und erhoffte sich dadurch einen Stopp der Größenzunahme beziehungsweise ein Schrumpfen zu erzielen. Trotz dieser Bemühungen verstarbt Albert Einstein 1955 im Alter von 76 Jahren an seinem rupturierten Aortenaneurysma in Princeton (15).

Die moderne Ära der Gefäßchirurgie begann in den 1950er Jahren in Paris. Charles Dubost gelang es 1951 bei einem seiner Patienten ein abdominales Aortenaneurysma durch ein Homograft zu ersetzen (16). Das war der Startschuss für eine rasante Entwicklung in der Gefäßchirurgie, die nun durch immer größere Eingriffe gekennzeichnet

war. Bereits zwei Jahre später gelangen DeBakey und Cooley der Ersatz der Aorta descendens durch einen Homograft (17). Die Verbesserung der Anästhesie und insbesondere die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine, mit der das Gehirn und der restliche Körper selektiv mit Blut versorgt werden können, hatten entscheidenden Einfluss auf die Durchführbarkeit und den Erfolg der thorakalen Aorten Chirurgie (18). Unter Einsatz der HLM gelang es 1956 erneut Cooley und DeBakey, ein fusiformes Aneurysma der Aorta ascendens mittels eines Homografts zu behandeln. Nur ein Jahr darauf war es abermals DeBakey, der erstmals erfolgreich den Aortenbogen ersetzte und sich somit zu einem der renommiertesten Gefäßchirurgen seiner Zeit etablierte(19).

Die rapide ansteigende Zahl an Aorten-Operationen in den 1950er Jahren führte zu Engpässen bei der Versorgung mit Homografts, sodass nicht mehr ausreichende Stückzahlen zum Aortenersatz zur Verfügung standen. Auf der Suche nach einem geeigneten Ersatzmaterial wurde dieses in dem Kunststoff Dacron®, als beste Alternative gefunden (20). Nicht zuletzt, weil auch DeBakey die alloplastische Dacron®-Prothese favorisierte und 1955 in der Gefäßchirurgie etablierte (10).

Rund 30 Jahr später war es Ernest Stanley Crawford, der 1986 die unterschiedlichen Ausdehnungsformen von thorakalen Aortenaneurysmen klassifizierte. Seine Einteilung in 4 verschiedene Typen basierte auf dem Ausmaß der Aneurysmen bezogen auf anatomische Strukturen, die indirekt Hinweise auf das OP-Risiko und den möglichen OP-Aufwand beinhalteten (21). Das Typ-1 Aneurysma dehnt sich über die gesamte Aorta descendens bis zur suprarenalen Aorta abdominalis aus. Typ-2 umfasst die gesamte Aorta descendens und Aorta abdominalis. Typ-3 beschreibt den Befall des mittleren und distalen Abschnitts der Aorta descendens (cranial bis maximal zur sechsten Rippe), der zusätzlich die komplette abdominelle Aorta betrifft. Das Typ-4 Aneurysma beschränkt sich komplett auf die abdominelle Aorta. Typ-1 machen ca. 25 Prozent, Typ-2 ca. 30 Prozent aller Aortenaneurysmen aus. Typ-3 und-4 weisen jeweils weniger als 25 Prozent an der Gesamtheit der Aneurysmen auf (22-24). Diese Klassifikation erweiterte 1999 Hazim J. Safi um ein Typ-5 Aneurysma, dass sich nach proximal bis maximal zur sechsten Rippe und nach distal bis zu den Abgängen der Aa. renales ausdehnt. Diese Erweiterung war notwendig geworden, um Daten in Bezug auf Komplikationen wie zum Beispiel Paraplegie oder Nierenversagen präziser auswerten zu können (24, 25).

Abbildung 1: Einteilung der thorakoabdominellen Aortenaneurysmen

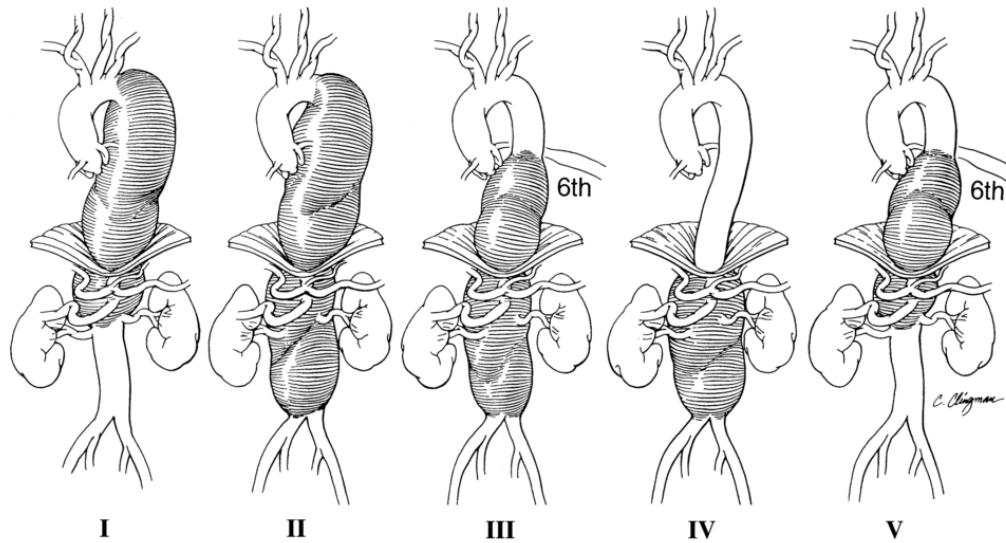


Abbildung aus: The Annals of thoracic surgery. 1999. Safi HJ, Miller CC, 3rd. Spinal cord protection in descending thoracic and thoracoabdominal aortic repair.

Nahezu 50 Jahre war die offen-chirurgische Operation von Aortenpathologien der Goldstandard. In dieser Zeit gab es nur geringe Fortschritte, die vor allem das verwendete Material betrafen. Anfang der 90er Jahre entwickelte sich die minimal-invasive, endovaskuläre Versorgung von Aortenpathologien (26) und läuft seitdem der offenen Operation mehr und mehr den Rang ab.

1991 beschrieb Juan Parodi erstmals die minimal-invasive Verwendung einer Darconprothese, in die Metallstents eingearbeitet waren, zur Ausschaltung von Aneurysmen bei Tieren. Darüber hinaus hatte er die neue Technik bereits erfolgreich bei 5 Patienten angewandt. (27). Der endovaskuläre Stent, Endo Vascular Aortic Repair (EVAR), wird retrograd über die A. Femoralis in die Aorta eingebracht und dort expandiert (27). Schon 1994 gelang es Micheal Dake mittels eines EVAR ein Aneurysma der Aorta descendens zu versorgen. Somit konnten nun auch thorakale Aneurysmen durch eine Stentprothese (Thoracic Endovascular Aortic Repair, TEVAR) endovaskulär behandelt werden (28). Im Zuge dieser Entwicklung wurden die Prothesen klinischen Studien und Tests unterzogen, bis im September 1999 die erste kommerziell hergestellte EVAR in den USA auf den Markt kam (29). Bis heute hat sich das Feld der endovaskulären Prothesen stetig weiterentwickelt, sodass mittlerweile mehr Patienten einer endovas-

kulären Therapie als einer offenen Operation unterzogen werden. Die Hauptprobleme der Versorgung mit endovaskulären Stents sind geknickte oder stark athero-sklerotisch veränderte Zugangsgefäße und zu kurze Landezonen. Dieser Umstand kann es erfordern, Transpositionen von einem oder mehreren Gefäßen in einer so genannten Hybrid-Operation durchzuführen (30). Trotz der immer weiter fortschreitenden, technischen Neuerungen auf dem Gebiet der endovaskulären Aortenprothesen können gegenwärtig nicht alle Patienten mit einer dieser Therapien adäquat versorgt werden. Für Patienten mit einer erblich bedingten Bindegewebsschwäche wie zum Beispiel dem Marfan-Syndrom, Ehlers- Danlos- Syndrom oder dem Loeys-Dietz-Syndrom ist die offene Aortenrekonstruktion weiterhin der Goldstandard (31-33).

### 1.3 GEFÄßPROTHESEN

Die seit den 1950er Jahren rasch wachsende Zahl an Operationen zum Ersatz der Aorta führte schnell zu Engpässen bei den Homografts, sodass eine Alternative gefunden werden musste. Arthur Voorhees testete 1952 erstmals eine künstliche Aortenprothese aus Vinyon-N an Hunden (34). Da sich die Langzeitergebnisse jedoch nicht als zufriedenstellend erwiesen, wurden in den folgenden Jahren weitere Materialien erprobt. Dadurch rückten vor allem „Teflon“ (Polytetrafluorethylen = PTFE) und „Dacron“ (Polyethylenterephthalat = PET) in den Fokus. Beide Kunststoffe waren bereits zur Zeit des zweiten Weltkrieges entwickelt worden und wiesen eine sehr gute Stabilität und Haltbarkeit auf (35).

Anfangs waren die Prothesen noch nicht zu 100 Prozent blutundurchlässig und mussten deshalb vor ihrer Implantation mit Patientenblut befüllt werden. Blut, das mit der künstlichen Prothesenoberfläche in Kontakt kommt, gerinnt und bildet Mikrothromben, die dann kleine Undichtigkeiten des Gewebes verschließen. Dieses Prozedere wurde „preclotting“ genannt (35, 36). Aufgrund des technischen Fortschrittes sind die Prothesen heutzutage von innen mit Gelatine, Kollagen oder Albumin beschichtet, wodurch eine dauerhafte Dichtigkeit des Materials gewährleistet ist.

Dacron-Prothesen besitzen eine gefältelte Ringstruktur, die sich nach der Implantation weitestgehend auflöst, wohingegen die Teflon-Prothesen glatter und weicher sind.

Beide Materialien eignen sich hervorragend zum Ersatz der Aorta und weisen kaum Unterschiede in ihren Offenheitsraten auf (37). Nichts desto trotz werden zum Ersatz der Aorta hauptsächlich Dacron-Prothesen verwendet.

Endovaskuläre Prothesen (Stents) sind eine Weiterentwicklung der herkömmlichen Rohrprothesen und unterscheiden sich hauptsächlich durch ihr Metallgeflecht und die minimal invasive Anwendung. Das Prothesenmaterial besteht ebenfalls aus Dacron oder Teflon. In die Außen-, Innenwand oder direkt in das Prothesenmaterial ist ein Metallgeflecht eingearbeitet. Es existieren zwei unterschiedliche Klassen von endovaskulären Prothesen, die selbstexpandierenden und die ballonexpandierenden Stents. Um den selbstexpandierenden Stent zu entfalten, muss nur die ihn umgebende Plastikhülle abgezogen werden. Das Stentgeflecht zumeist aus Nitinol (eine Nickel-Titan-Legierung und Akronym für Nickel Titanium Naval Ordnance Laboratory) entfaltet den Stent auf eine vorher festgelegte Größe. Das Metallgerüst des ballonexpandierenden Stents ist aus rostfreiem Edelstahl und wird durch den, im inneren der Prothese installierten Ballon, aufgedehnt (35). Die meisten Stents zur Therapie von thorakoabdominellen Aortenpathologien bestehen aus mehreren einzelnen Stent-Elementen, die im Gefäß zusammengesetzt werden.

#### 1.4 PATIENTENEVALUATION VOR DER OPERATION

Vor einer elektiven Operation an der Aorta sollte jeder Patient einer gründlichen Voruntersuchung unterzogen werden, die mehrere Organsysteme umfasst (38). Eine Echokardiografie und gegebenenfalls eine Belastungsdiagnostik mit anschließendem Herzkatheter, zum Ausschluss einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) und zur Evaluation der ventrikulären Ejektionsfraktion, ist indiziert (33). Ist das Aneurysma asymptomatisch und liegt eine KHK vor, sollte diese vorher mittels Stents in den Herzkranzgefäßen oder Bypassoperation behandelt werden (39). Auf Grund der möglichen Klemmung der Aorta proximal der linken A. subclavia, ist es bei einer vorgeschalteten Bypassoperation nicht sinnvoll, die linke A. thoracica interna als Bypassgefäß zu verwenden, da ansonsten eine Myokardischämie provoziert würde (40). Liegt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion des Herzens unter 50% des Normalwertes, ist das Risiko einer postoperativen Komplikation innerhalb von 30 Tagen deutlich erhöht (41). Zusätzlich sollte

der respiratorische Status durch eine Spirometrie und arterielle Blutgasanalyse (BGA) erhoben werden (22, 39).

Während der offenen Operation wird eine Einlungenventilation durchgeführt, die bei Patienten mit schlechter pulmonaler Reserve zu Problemen führen kann. Die partielle Durchtrennung des Zwerchfells bei intraoperativer Darstellung der Aorta senkt ebenfalls die pulmonale Reserve. Folglich zählen pulmonale Komplikationen nach Aorten-Operation zu den häufigsten Ursachen für verlängerte Krankenhausaufenthalte und erhöhte Mortalitätsraten (42). Ergänzend sollte vor der Operation die Nierenfunktion untersucht werden, da sie einen unabhängigen Prädiktor für eine erhöhte, postoperative Mortalität darstellt (33).

## 1.5 OP-VERFAHREN MIT IHREN VOR- UND NACHTEILEN

### 1.5.1 Offene Operation

Im Zuge der Narkoseeinleitung wird der Patient mit einem Doppellumentubus intubiert, um während der Operation die Lungenflügel selektiv beatmen zu können. Zur Kontrolle des Drucks im Spinalkanal und Vorbeugung einer Ischämie des Rückenmarks wird ein Liquordrainage-Katheter auf Höhe des dritten beziehungsweise vierten Lendenwirbelkörpers (LWK) platziert. Durch diesen kann bei Bedarf Liquor abgelassen werden (11, 40). Im Anschluss daran wird der Patient in eine schraubenförmige Rechtsseitenlage positioniert. Die Operation beginnt mit der Thorakotomie, die je nach Ausdehnung des proximalen Aneurysmahalses im vierten bis achten Intercostalraum vom Scapulawinkel beginnend über eine mediane Laparotomie, entsprechend dem Ausmaß des Aneurysmas, bis zum Bauchnabel oder zur Symphyse verlängert wird (22, 33, 40). Bei der anschließenden retroperitonealen Darstellung des Aneurysmas werden die intraabdominellen Organe auf die rechte Seite verlagert und das Zwerchfell unter Schonung der sehnigen Anteile und des N. phrenicus partiell durchtrennt (11). In Vorbereitung der Anlage des links-atrialen Bypass injiziert der Anästhesist dem Patienten intravenös Heparin (1mg/kg KG). Anschließend kanüliert der Operateur den linken Vorhof oder eine Pulmonalvene. Das Blut fließt jetzt durch einen Schlauch über eine Rollenpumpe der HLM und wird kurz vor der Bifurkation der Aorta abdominalis oder in eine der beiden Aa. iliacae communes wieder in den arteriellen Kreislauf zurückgeleitet.



Im Anschluss daran klemmt der Operateur die Aorta proximal des Aneurysmas mit Gefäßklemmen aus, eröffnet sie schrittweise nach distal und räumt den Aneurysmasack aus. Sobald der Truncus coeliacus und die A. mesenterica superior (AMS) dargestellt sind, werden sie durch Ballonkatheter, die dem Bypass angeschlossen sind, selektiv mit Blut versorgt (43). Die Aa. renales dextra et sinistra werden mit vier Grad Celsius kalter, kristalloider Lösung perfundiert, um einem postoperativen Nierenversagen vorzubeugen (11, 39). Sind stark zurückblutende Lumbalarterien in Höhe von Burstwirbelkörper (BWK) vier bis acht zu finden, werden diese rasch übernäht bzw. caudal von BWK 8-12 gelegene zur Erhaltung für eine spätere Reimplantation in die Prothese, einzeln mit Fogarty Katheter geblockt.

Die Rekonstruktion der Aorta beginnt mit der proximalen Anastomose, bei der die Prothese End-zu-End in die Aorta eingenäht und die Naht auf Dichtigkeit überprüft wird. Nach Entfernung der Fogarty Katheter aus den Lumbalarterien, können diese als Inselfpatch in die Prothese implantiert werden. Im Anschluss daran wird die Gefäßklemme distal der Lumbalarterien neu gesetzt, um das Rückenmark mit Blut zu versorgen und die Inselfpatch-Anastomosen auf Dichtigkeit zur prüfen. Nachfolgend werden die Anastomosen der viszeralen Gefäße, mit Ausnahme der linken Nierenarterie, in einem gemeinsamen Patch oder einzeln End-zu-End in die Prothese eingenäht. Die linke Nierenarterie wird über einen gesonderten Prothesenarm End-zu-End vernäht, um ein Abknicken des Gefäßes und damit eine verminderte Blutzufuhr zur Niere zu verhindern.

Je nachdem ob das Aneurysma bis in die Aa. iliacae communes reicht, wird eine Schlauchprothese an die Aorta abdominalis oder eine Y-Prothese an die Iliacalgefäße End-zu-End anastomosiert. Zum Schluss wird der Aneurysmasack über der Prothese wieder verschlossen (22, 33, 40, 42, 44). Während der gesamten Operationszeit wird beim Patienten eine moderate, passive Hypothermie zur Organprotektion induziert, bei der die Körpertemperatur zwischen 32 und 34 Grad Celsius schwanken darf. Zur kontinuierlichen Messung der Körpertemperatur während der gesamten Operation wird eine Temperatursonde im Rektum oder Pharynx platziert (40).

Der entscheidende Vorteil der offenen Operation besteht in der geringen Revisionsrate, die lediglich etwa 2,1% beträgt (26). Ferner ist eine anatomische Rekonstruktion möglich und Lumbalarterien können zur Protektion des Rückenmarkes in die Prothese reimplantiert werden (45).

Nachteilig in Bezug auf die Morbidität sind der Anschluss des Patienten an eine HLM sowie die Notwendigkeit eines Zwei-Höhlen-Eingriffs (Eröffnung von Thorax und Abdomen). Darüber hinaus muss das Zwerchfell partiell durchtrennt werden, was zu vermehrten postoperativen und respiratorischen Komplikationen führen kann (46).

### **1.5.2 Endovaskuläre Operation**

Das Behandlungsziel jeder endovaskulären Intervention besteht darin, die Erkrankung der Aorta mit Hilfe des Aortenstents und dem darin enthaltenen Metallgerüst zu überbrücken und vom Blutstrom auszuschließen. So wird der Blutfluss durch die erkrankten Aortenanteile verhindert und durch den Stent geleitet.

Vor jedem endovaskulären Aorteneingriff muss ein Planungs-Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel (KM) erfolgen, anhand dessen die verschiedenen Gefäßabgänge vermessen und eine geeignete Prothese ausgewählt wird (33, 47). Auch die geplante proximale und distale Prothesen-Landezone wird mit Hilfe der CT beurteilt und darf keine aneurysmatischen Veränderungen aufweisen. Die Landezonen dienen dem Stent zur Verankerung im Gefäß und sollten mindestens 15-20 Millimeter lang sein, um eine sichere Fixierung des Stents gewährleisten zu können, sowie einer Stent-Dislokation nach distal vorzubeugen. Auch sollte an der proximalen Landezone keine höhere Achsabweichung als 60 Grad vorhanden sein (44). Sind diese Parameter nicht erfüllt, ist die endovaskuläre Therapie nur in Ausnahmefällen möglich beziehungsweise das Risiko für Komplikationen stark erhöht.

Das Operationsteam muss bei Problemen, wie Gefäßrupturen, -perforationen oder Versagen der endovaskulären Prozedur jederzeit die instrumentelle und räumliche Möglichkeit sowie die Expertise besitzen, zur Konversionsoperation (offene Operation) überzugehen. Aus diesem Grund ist es erforderlich, dass die Behandlung in einem komplett ausgestatteten gefäßchirurgischen Operationssaal mit Bildwandler durchgeführt wird. Hierfür eignen sich am besten so genannte Hybrid-Operationssäle (15).

Beim Thoracic endovascular aortic repair wird mit Hilfe eines Drahtes und einer Schleuse (Seldinger-Technik) der Stent retrograd über die A. femoralis in die Aorta eingebracht. Per Bildwandler und einem vorher eingebrachten Pigtail-Katheter wird die korrekte Platzierung des Stents fortlaufend mittels Kontrastmittel und Röntgendurchleuchtung kontrolliert. Bevor die selbstexpandierende Prothese vom Operateur

freigegeben wird, sollte der systolische Blutdruck auf 80 bis 90 mmHg gesenkt werden, um eine Dislokation während der Entfaltung zu vermeiden (48). Nach erfolgreicher Platzierung der TEVAR wird ein schichtweiser Wundverschluss der Leiste durchgeführt. Postoperativ muss vor der Entlassung des Patienten eine Lagekontrolle der Prothese und Dokumentation des Behandlungserfolges mittels CT angefertigt werden. Nur so sind Komplikationen wie etwa behandlungsbedürftige Endoleaks frühzeitig zu erkennen (49, 50).

Eine Schwierigkeit bei der endovaskulären Behandlung von Aortenpathologien stellt die zu erhaltende Blutversorgung von lebenswichtigen Organsystemen und ihrer Gefäßabgänge dar. Insbesondere bei zu kurzen Landezonen besteht die Gefahr der Überstentung und eine daraus resultierende Organischämie.

Zu den wichtigen thorakalen Abgängen der Aorta zählt vor allem die A. subclavia sinistra. Abdominal sind es die Aa. renales, die AMS und der Truncus coeliacus. Um deren Blutversorgung zu gewährleisten können Parallel-Stents, welche neben der Aortenprothese aus dem zu erhaltenden Gefäß bis über das proximale Ende des Aortenstents in die Aorta reichen (51, 52), verwendet werden. Der vermutlich bekannteste Vertreter dieser Gruppe ist der Chimney-Graft (51). Eine weitere Option ist der Einsatz von gebranchten oder fenestrierten Prothesen (G/F-EVAR). In diese Stents sind entweder Öffnungen für die Abgangsgefäße eingearbeitet, oder kleine Prothesenarme eingenäht, die in den blutversorgenden Organarterien entfaltet werden. Deren Einsatz hat sich, im Gegensatz zu den USA, in Deutschland mittlerweile zum Standardverfahren etabliert (52).

Patienten, die auf Grund von Komorbiditäten nicht für eine offene Operation in Frage kommen, können meist noch mit endovaskulären Verfahren behandelt werden. Trotz des größtenteils älteren Patientenkollektives und den damit meist einhergehenden, schwereren Komorbiditäten, erzielt die endovaskuläre im Vergleich zur operativen Therapie nahezu vergleichbare Ergebnisse im Langzeitüberleben der Patienten (26, 53, 54). Auch die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus ist deutlich kürzer im Vergleich zur offenen Operation (54). Nachteilig ist der endoluminale Verschluss aller Lumbalarterien durch den implantierten Stent, sodass durch diese kein Blutstrom Richtung Rückenmark mehr vorhanden ist. Die Lumbalarterien können jedoch zurückbluten und

so gegebenenfalls Endoleaks verursachen, die unter Umständen eine Revisionsoperation zur Folge haben. Des Weiteren werden Stent-Dislokationen und auch Stentbrüche beschrieben. Somit finden Revisions-Eingriffe nach endovaskulärer Intervention deutlich häufiger als nach offener Operation statt (46, 55). Zusätzlich muss zur Implantation Kontrastmittel verwendet werden, dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Komplikationen bis zur Niereninsuffizienz verursachen kann. Auch die durch jodhaltiges Kontrastmittel induzierten Hyperthyreosen sind nicht zu vernachlässigen. Somit ist der Patient während der Operation einer nicht unerheblichen Strahlenbelastung ausgesetzt.

### **1.5.3 Hybrid Operation**

Bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko für eine offene Operation auf Grund von Vorerkrankungen oder anderer, reduzierter körperlicher Konditionen und zusätzlicher Arteriosklerose oder zu starker Knickung der Zugangsgefäße kann auch die Therapie mit einer endovaskulären Prothese entfallen. Diese können dann einem Hybrid-Verfahren zugeführt werden (30, 56, 57).

Die Möglichkeit eine offene und endovaskuläre Therapie zu vereinigen wurden zum ersten Mal 1999 von Quinones-Baldrich et al. publiziert (57). Eine Hybrid-Operation zur Behandlung von Aortenaneurysmen besteht immer aus einem offen-chirurgischen und einem endovaskulären Anteil. Beide Teile können innerhalb einer Sitzung direkt hintereinander oder auch zweizeitig durchgeführt werden, wobei die offene Operation immer der endovaskulären Therapie vorausgeht (58). Bei der offenen Operation werden die Gefäßabgänge der A. abdominalis über Rohrprothesen an eine der beiden Aa. iliacae communes oder auf einen Bereich der Aorta, der nicht aneurysmatisch verändert ist, anastomosiert. Im zweiten Schritt wird die gesamte Aorta wie bei einer endovaskulären Therapie mit einem Stent versorgt, sodass das Aneurysma ausgeschaltet ist. Auf Grund der vorherigen Versorgung der aortalen Abgangsgefäße ist eine Ischämie der Bauchorgane durch die Überstentung ausgeschlossen (59). Da die Prothesenarme zur Versorgung der Nierenarterien, des Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior alle von einem Punkt ausgehen und im CT-Bild wie die Arme eines Oktopusses aussehen, hat sich hier zu Lande der Begriff der Oktopus-Operation etabliert.

Patienten, bei denen eine endovaskuläre oder offene Operation nicht möglich ist, bietet die Hybrid-Operation eine Behandlungsoption und somit den größten Nutzen der Methode. Darüber hinaus ist eine Oktopus-Operation für Menschen mit einer genetischen Bindegewebsschwäche oftmals die einzige Möglichkeit, die gesamte Aorta zu ersetzen, ohne die Gefahr erneuter Aneurysmen im Bereich der Anastomosen zu entwickeln. Außerdem sind die Hybrid-Operationen ohne Thorakotomie, Einlungenventilation und den Einsatz einer HLM möglich und somit für die Patienten mit einem deutlich kleineren Operationstrauma verbunden. Dennoch birgt diese Operationstechnik auch Nachteile. Durch den extra-anatomischen Verlauf der abdominalen Arterien kann es vermehrt zur Minderdurchblutung von Organen, insbesondere des Darms, kommen. Diese Komplikation wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 17-40% beschrieben und zieht oftmals eine erneute Operation nach sich (60, 61). Aber auch eine reduzierte Durchblutung der Nieren kann zu einem postoperativen Nierenversagen führen, sodass die Patienten einer temporären Dialyse zugeführt werden müssen. In 7% der Fälle kann die Niere die Entgiftung des Körpers nicht mehr ausreichend ausführen und es besteht eine permanente Dialysepflicht (56, 62). Analog zur endovaskulären Therapie bestehen den Stent betreffend die gleichen Risiken. Bei zweizeitigen Eingriffen verlängert sich die Krankenhausverweildauer der Patienten und vor dem zweiten Eingriff ist die Gefahr einer zwischenzeitlichen Aneurysmaruptur gegeben (63). Trotz der Vorteile bezüglich der endovaskulären und offenen Therapien ist der Outcome im Vergleich zu Hybrid-Operation nicht besser.

## 1.6 FRAGESTELLUNG

In dieser Arbeit wird die zweite Generation des Spidergraft, einer neuen Hybridprothese zur Behandlung thorakoabdomineller Aortenpathologien, in Bezug auf die Durchführung, Machbarkeit und die Protektion des Rückenmarks im Großtierversuch validiert. Auf Grund des neu entwickelten Prothesenschenkels zur Reimplantation von Lumbalarterien, wird ein besonderes Augenmerk auf die Blutversorgung des Rückenmarks gelegt. Diese wird mit Hilfe der Mikrosphärentechnik und Blutgasanalysen des Liquors untersucht.

Die Funktionalität der viszeralen Organe wird zusätzlich mittels Blutentnahmen und Kontrolle der Vitalparameter kontrolliert. Um den Spidergraft unter möglichst identischen Bedingungen wie im Körper des Menschen zu testen, werden die experimentellen Versuchsreihen im Großtiermodell an Schweinen (75-85kg) durchgeführt.

# 2 MATERIAL UND METHODEN

---

2.1 NOTWENDIGKEIT DES GROßTIERVERSUCHES

2.2 DER SPIDERGRAFT

2.3 NARKOSEVERFAHREN

2.4 INSTRUMENTIERUNG DES VERSUCHSTIERES

2.5 OPERATIVE MAßNAHME

2.6 IMPLANTATION DES SPIDERGRAFTS

2.7 FLUORESZENZ-MIKROSPHÄREN-METHODE

2.8 VERSUCHSPROTOKOLL

2.9 STATISTIK

Diese tierexperimentelle Studie wurde am deutschen Hausschwein (*Sus scrofa domestica*) durchgeführt, da dieses aus anatomischen Gesichtspunkten hinsichtlich innerer Organsysteme am ehesten mit dem Menschen korreliert. Die Versuchstiergruppe umfasste sieben Tiere mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von  $80 \pm 5$  kg. Die Experimente wurden im Tierversuchsoperationssaal des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf durchgeführt, Pflege und Fütterung der Tiere erfolgte in der Forschungstierhaltung des Universitätsklinikums Eppendorf in Hamburg.

Die Tierversuche sowie die Tötung der Versuchstiere erfolgte unter Einhaltung der Richtlinien des deutschen Tierschutzgesetzes vom 02.07.1972 mit letzter Änderung am 18.12.2007 und unterlagen der ständigen Kontrolle der zuständigen Ethikkommission (AZ101/15).

## 2.1 NOTWENDIGKEIT DES GROßTIERVERSUCHES

Die Implantation der Spidergraft-Prothese muss an einem dem Menschen in Größe und Anatomie möglichst ähnlichen Vergleichsmodell getestet werden, damit die technische Machbarkeit, der Einfluss auf die Hämodynamik und die Beeinträchtigung der Organperfusion evaluiert werden kann. Eine *in vitro* - Perfusionsstudie wäre hierfür nicht ausreichend, da die vielfältigen Einflüsse auf die Hämodynamik und Perfusion der viszerale Organe unmöglich simuliert werden können. Weitere Vorteile des Großtierversuches sind die Möglichkeit von intraoperativen, direkten Blutflussmessungen, die Anwendung der Mikrosphären-Technik sowie die Durchführung einer Gefäßangiographie.

## 2.2 DER SPIDERGRAFT

Der Spidergraft der zweiten Generation wurde in Zusammenarbeit mit der Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf und der Firma VASCUTEK entwickelt. Er besteht aus einem Aortenstent und einer geflochtenen, mit Gelatine versiegelten Y-Dacron-Rohrprothese aus Polyester. Der selbstexpandierende thorakale



Stent hat einen Durchmesser von 24mm bei einer Länge von 150mm und wurde für diese Studie auf die Anatomie der Schweineaorta eines 80 kg großen Versuchstiers angepasst. Er ist auf einem 30 French Delivery-System aufgezo- gen, das von einer abziehbaren Plastikhülle umgeben ist. Die Dacron-Prothese misst einen Durchmesser von 12mm und teilt sich weiter distal in zwei y-förmige, sechs Millimeter messende Schenkel, analog zur Aortenbifurkation auf. An den Hauptkörper der Prothese sind vier Seitenarme von je 6mm Durchmesser zur Anastomosierung der Viszeralarterien (Truncus coeliacus, AMS, Aa. renales dextra et sinistra) angebracht. Im Gegensatz zum Spidergraft der ersten Generation, bei dem sämtliche Seitenarme unverschlossen waren, sind diese bei der aktuellen Prothese bis auf den Truncus coeliacus-Schenkel an ihren Enden mit einer Naht verschlossen.

*Abbildung 2: Der Spidergraft*



Eine weitere Neuerung betrifft die Prothesenspitze. Diese ist nun konisch geformt, um das Einführen des Ringstents in die thorakale Aorta zu erleichtern. Daneben wird das Entfernen des Delivery-Systems aus dem entfalteten Aortenstent deutlich vereinfacht. Der 10mm durchmessende fünfte Seitenarm, durch den das Delivery-System in die Prothese eingebracht wird, ist nun bewusst verlängert worden und dient zur Reimplantation von Lumbalarterien (Safi-Loop).

Zwischen Stent und der Dacron-Prothese wurde ein Kragen eingeflochten, der mit der Aorta vernäht wird. So wird sichergestellt, dass kein Blut aus den überstenteten Lumbararterien zwischen Stent und Aorta in den Bauchraum gelangen kann. Zusätzlich schützt diese Naht den Stent vor Disklokationen nach distal. Am proximalen Ende des Stents wurden vier Hakenpaare eingearbeitet, die bei seiner Entfaltung der Verankerung in der Aorta dienen.

Der selbstexpandierende thorakale Stent wird durch das Abziehen der ihn umgebenden Plastikhülle, die mit einem Griff verbunden ist, ausgelöst. Im nächsten Schritt muss der Draht, der die Plastikspitze mit dem Stent verbindet, herausgezogen werden. Dazu ist am Handgriff des Delivery-Systems ein roter Clip vorhanden, der mitsamt Draht herausgezogen wird. Da der Auslösemechanismus vollkommen zuverlässig funktioniert, wurden an ihm keine Veränderungen vorgenommen. Nach erfolgreicher Platzierung des Stents kann im Anschluss sofort mit der Anastomosierung der viszeralen Gefäße begonnen werden.

## 2.3 NARKOSEVERFAHREN

Jedes Versuchstier (75-85kg), das am nächsten Tag operiert wird, muss für mindestens 12h vor der Operation nüchtern bleiben. Am Morgen der Operation wird das Tier von einem qualifizierten Arzt des Versuchsteams mit 500mg Ketamin (WDT Ketamin 100mg/ml), 30mg Midazolam (Roche Dormicum 5mg/ml), 320mg Stresnil (Elanco Stresnil 40mg/ml) und 1mg Atropinsulfat (Braun 0,5mg/ml) noch im Stall prämediziert. Die Prämedikation wird dem Tier in den Nacken injiziert und anschließend einige Minuten gewartet, bis das Tier schläfrig ist und sich auf den Boden legt. Im nächsten Schritt wird dem Versuchsschwein eine Venenverweilkanüle (Pro Safety - Becton Dickinson) in eine Ohrvene gelegt und 70mg Propofol (Braun Propofol-Lipuro 10mg/ml) i.v. verabreicht.

Im OP-Saal angekommen, werden dem Tier 2 weitere venöse Zugänge zur Flüssigkeitszufuhr und Applikation der Narkosemedikamente in die Bauchvenen gelegt. Zur Aufrechterhaltung der Narkose werden 0,6mg/h Fentanyl (Fentanyl-Janssen 0,5mg/ml), 12mg/h Midazolam, 200mg/h Ketanest und 150mg/h Propofol über Perfusor ver-

abreicht. Sobald sich das Schwein in tiefer Narkose befindet, wird es auf den Rücken gedreht und tracheotomiert. Hierzu erfolgt mit dem Skalpell eine Hautinzision über der Trachea, anschließend stumpfe Präparation auf die Trachea, Eröffnung dieser und Einbringen eines Tubus. Im Anschluss an die Tracheotomie wird das Tier an das Beatmungsgerät angeschlossen, und nach Applikation von 4mg Pancuronium (Pancuronium Inresa 2 mg/ml) auf dem OP-Tisch fixiert. Nach erneuter Bolusgabe von 30 mg Propofol wird eine volumenkontrollierte Beatmung mit einem Atemhubvolumen (AHV) von 700ml, einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 30% und einer Atemfrequenz (AF) von 12/min durchgeführt. Weitere laufend kontrollierte und angepasste Beatmungsparameter sind die AF, der Positive End-Expiratory Pressure und der Beatmungsmitteldruck.

Herz- und Atemfrequenz, Blutdruck und ein Elektrokardiogramm werden während des gesamten Versuchs auf einem Monitor aufgezeichnet und überwacht. Zur Überprüfung der Oxygenierung werden in regelmäßigen Abständen arterielle BGA's durchgeführt. Während des Versuchs auftretende Flüssigkeitsverluste werden kontinuierlich mit 500ml/h kristalloiden und kolloidalen Lösungen ersetzt, um fortlaufend gleiche Versuchsbedingungen zu gewährleisten. Nach Beendigung der letzten Messung wird das Tier in tiefer Narkose mit T61 (Intervet T61) euthanasiert.

## 2.4 INSTRUMENTIERUNG DES VERSUCHSTIERES

Nach erfolgter Tracheotomie wird das Versuchstier mit 5000 IE Heparin (Heparin-Rotexmedica 25000 I.E./5ml) antikoaguliert, die beiden Aa. femorales dargestellt, mit Vessel-Loops angeschlungen und distal ligiert. Proximal der Ligatur wird das Gefäß punktiert oder inzidiert, um mittels Seldinger-Technik einen Katheter oder eine Schleuse ins Gefäß einzubringen. In die rechte A. femoralis wird ein PICCO-Katheter (Pulse Contour Cardiac Output; Pulsion Medical Systems, Munich, Germany), zur Kontrolle der Vital- und Hämodynamik-Parameter während des Versuchs eingebracht. In die linke A. femoralis wird eine 6 French Schleuse eingelegt. Mittels PICCO-Katheter werden der mittlere arterielle Blutdruck, systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz (HF), zentraler Venendruck, Herzindex, globales enddiastolisches Volumen, peripherer systemischer Gefäßwiderstand und der pulmonale Gefäßwiderstand gemessen.

Vor jeder Messung wird der PICCO-Katheter mittels dreimaliger Injektion von je 20ml 8°C kalter NaCl-Lösung (NACL 0,9 % B. BRAUN) per Thermodilution geeicht. Durch die Schleuse in der linken A. femoralis wird ein Pigtail-Katheter in die Aorta descendens vorgeschoben, der zur Kontrastmittel-Injektion für die Angiographie im Anschluss an die Prothesen-Implantation genutzt wird.

Analog zu den Femoralarterien wird zur arteriellen Blutdruckmessung und zur Abnahme von arteriellen BGA's eine 6 Fr Schleuse in die rechte A. carotis communis und eine weitere in die rechte V. jugularis interna eingebracht. Der venöse Zugang dient zum Einschwemmen eines Swan-Ganz-Katheters (Edwards Lifesciences Corporation). Dieser wird unter Monitorkontrolle durch den rechten Vorhof bis in die A. pulmonalis vorgeschoben und dient dort der Messung des pulmonalarteriellen-Drucks (PAD) und des Wedge-Drucks während des gesamten Versuchs. Ferner kann durch die Schleuse zentral-venöses Blut für BGA's entnommen werden. Zusätzlich wird ein ZVK in die rechte V. jugularis interna gelegt, über den bei Bedarf kreislaufstabilisierende Medikamente und Infusionen appliziert werden können. Zur Anlage des links-atrialen Katheters (LA-Katheter 1-Lumen-ZVK) wird eine mediane Thorakotomie durchgeführt. Hierzu wird die Haut inzidiert, bis zum Sternum präpariert und dieses unter Schonung des Herzens mit einer Säge durchtrennt. Sobald der Thorax eröffnet ist, wird das Perikard über dem Vorhof partiell eröffnet, der linke Vorhof punktiert, und der LA-Katheter eingebracht. Durch diesen Katheter werden die Mikrosphären zu den jeweiligen Messzeitpunkten eingebracht. Bei Anlage des LA-Katheters ist unbedingt darauf zu achten, dass mit bereits erwärmten Instrumenten operiert wird, da ansonsten letale Herzrhythmusstörungen auftreten können. Zur Messung des Blutflusses in der Aorta descendens wird eine Flow-Probe-Sonde (Confidence Flowprobes 16-20mm) zirkulär angelegt. Anschließend wird der Thorax mit Backhausklemmen provisorisch verschlossen. Weiterhin wird ein EKG abgeleitet und die Erdungselektrode für den Elektrokauter aufgeklebt. Abschließend werden die Schleusen und Katheter an der Haut mit Nähten fixiert.

*Tabelle 1: Lokalisation und Messungen der Katheter*

Lokalisation	Katheter	Messung
A. carotis communis	6 Fr Schleuse	MAD, arterielle BGA
V. jugularis interna	ZVK	Volumengabe, kreislaufstabilisierende Medikamente
Atrium sinistrum	LA-Katheter	Mikrosphären-Applikation
A. femoralis sinistra	6 Fr Schleuse	Pigtail zur Angiographie, Referenzblut der Mikrosphären
A. femoralis dextra	PICCO	MAD, R <sub>sys</sub> , R <sub>dia</sub> , HF, ZVD, HI, GEDV, SVR, PVR
A. pulmonalis	Swan-Ganz-Katheter	PAD, Wedge-Druck
Aorta descendens	Flow-Probe-Sonde	Flussmessung

*A: arteria, V: vena, Fr: french, MAD: mittlerer arterieller Druck, BGA: Blutgasanalyse,  
R<sub>sys</sub>: systolischer Blutdruck, R<sub>dis</sub>: diastolischer Blutdruck, HF: Herzfrequenz,  
ZVD: Zentral venöser Druck, HI: Herzindex, GEDV: globales enddiastolisches Volumen,  
SVR: systemischer Gefäßwiderstand, PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand, PAD: pulmonal arterieller Druck,  
LA: linker Vorhof*

## 2.5 OPERATIVE MAßNAHME

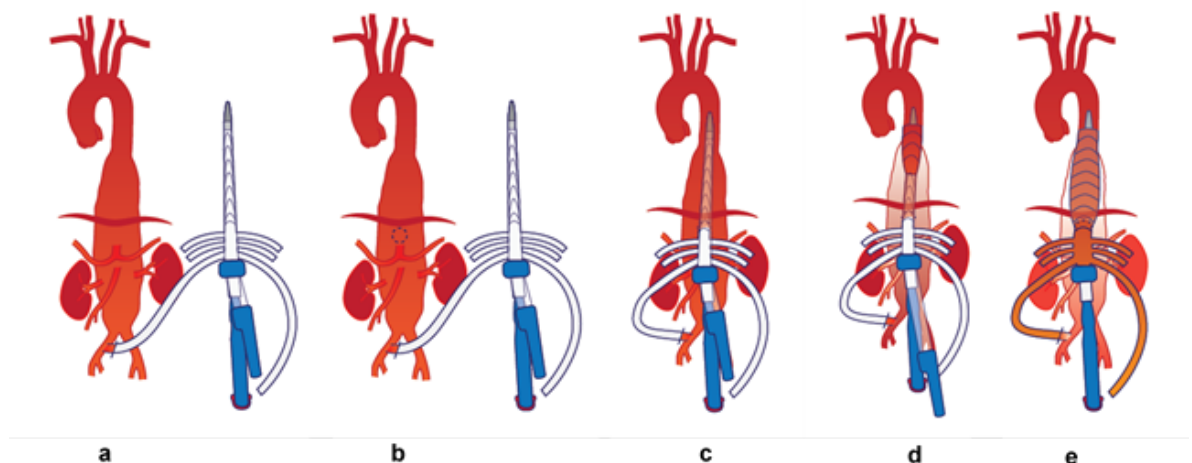
Parallel zu den Katheteranlagen wird das Abdomen per medianer Laparotomie eröffnet und die Aorta für einen links-retroperitonealen Zugang freigelegt. Dazu wird das Peritoneum mit den darin enthaltenen Organen auf die rechte Seite verlagert. Für die Optimierung des Überblicks wird der linke Zwerchfellschenkel durchtrennt. Anschließend werden die direkten Gefäßabgänge der Aorta abdominalis, der Truncus coeliacus, die Aa. mesentericae superior et inferior, die linke sowie die rechte Aa. renales und die Aorten-Trifurkation (beide Aa. iliacae communes und die A. coccygea) dargestellt, vom umliegenden Gewebe befreit und mit verschiedenfarbigen Vessel-Loops angeschlossen. Nachdem die Präparation abgeschlossen ist, wird die Prothese mit

Kochsalzlösung vorgefüllt, damit bei der Implantation keine Luft in das Gefäßsystem gelangt. Zur Bilanzierung der Urinproduktion wird die Harnblase transperitoneal kateterisiert und der Katheter mittels Tabaksbeutenahrt fixiert.

## 2.6 IMPLANTATION DES SPIDERGRAFTS

Nach erneuter Antikoagulation mit 5000 IE Heparin wird die erste Gefäßnaht als End-zu-Seit-Naht eines Iliaca-Prothesenschenkels auf die Aorten-Trifurkation durchgeführt. Im Anschluss daran wird der Truncus coeliacus ausgeklemmt, abgesetzt und durch das entstandene Ostium der Stentanteil der Prothese in die Aorta descendens vorgeschoben. Sobald die Lage des Stents korrekt ist, wird er unter manueller inflow occlusion der V. cava inferior ausgelöst. Die inflow occlusion verringert den Blutstrom zum Herzen, dadurch auch das Herzzeitvolumen, was wiederum eine Dislokation der Prothese beim Expansionsvorgang verhindert. Das Blut fließt jetzt durch den Stent in die Prothese und dank des auf die Aorten-Trifurkation genähten Iliacalschenkels, anterograd in die Beine und retrograd in die Aorta abdominalis. Dadurch sind die viszerale Organe bereits nach kürzester Zeit wieder mit Blut versorgt und deren Ischämiezeit wird drastisch verkürzt.

Abbildung 3: Schematische Implantation des Spidergraft



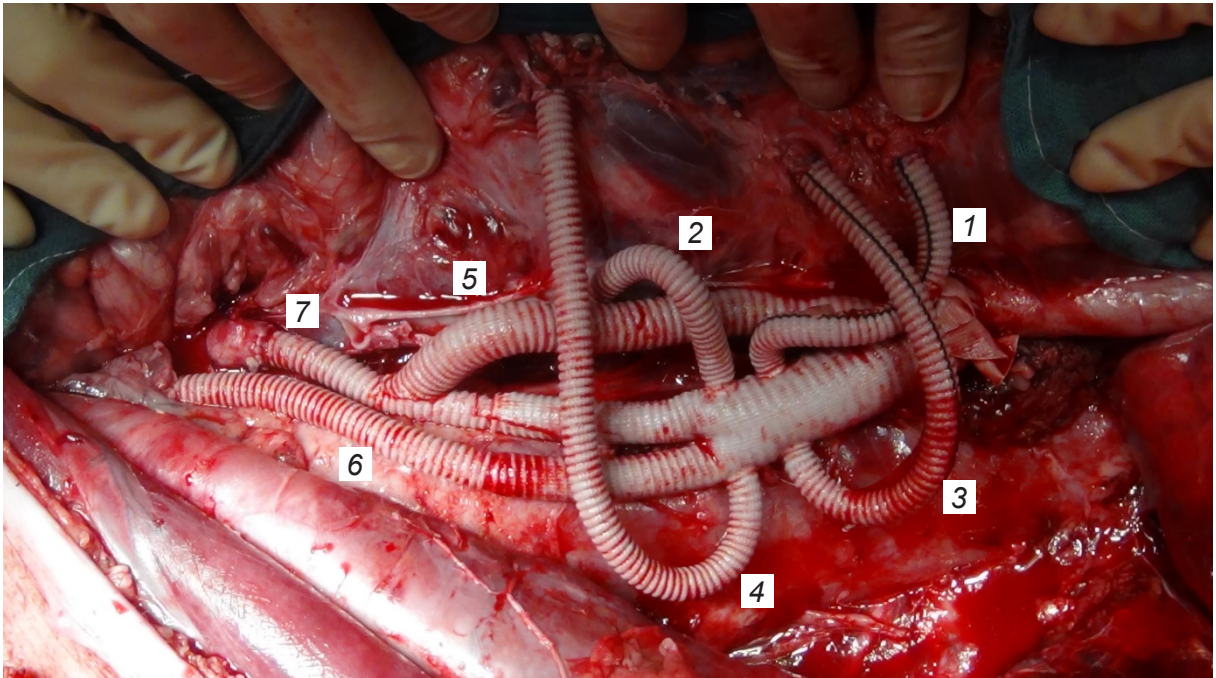
a: End-zu-Seit-Naht eines Iliaca-Prothesenschenkels, b und c: Abgesetzt des Truncus coeliacus und einführen der Prothese in die Aorta descendens durch das entstandene Ostium, d und e: Freisetzen des Stents unter manueller inflow occlusion der V. cava inferior



Um auch die Ischämiezeit jener Organe möglichst gering zu halten, die ihre Durchblutung aus dem Truncus coeliacus beziehen, wird er schnellstmöglich End-zu-End mit dem dafür vorgesehenen Prothesenschenkel verbunden. Damit ist die Blutversorgung aller Organe wieder gewährleistet und der Eingriff ohne Einsatz der HLM möglich. Im Anschluss daran werden die Gefäßabgänge separat ausgeklemmt und einzeln mit der Prothese End-zu-End anastomosiert.

Dabei wird die distale Gefäßklemme durch Umsetzen der von ihr aus gesehenen proximal liegenden selbst zur proximalen Klemme und bleibt so lange an Ort und Stelle, bis das von ihr cranial und caudal liegende Gefäß angeschlossen ist. Im gleichen Zuge wird die Aorta zwischen den Klemmen immer weiter nach distal eröffnet, um Lumbalarterien, die zurückbluten und nicht in den Safi-Loop eingenäht werden können, zu übernähen. Diejenigen Lumbalarterien, welche re-inseriert werden sollen, werden mit Fogarty-Kathetern (Dispomedica-Embolektomie Katheter) geblockt. Der Reihenfolge nach werden die AMS sowie die beiden Aa. renales End-zu-End anastomosiert, wobei die rechte Nierenarterie auf Grund der retroperitonealen Präparation der Aorta von innen vernäht wird. Die Aa. lumbales werden mittels Insepatch in den eigens dafür konstruierten Safi-Loop der Prothese eingenäht. Dieser wird mit einer der beiden iliacalen Prothesenschenkel mittels End-zu-Seit-Naht verbunden. Abschließend wird die erste Anastomose an der Aorten-Trifurkation wieder entfernt und beide Aa. Iliacae communes mit der Prothese anastomosiert.

Abbildung 4: Implantierter Spidergraft in vivo



1: Truncus coeliacus, 2: A. renalis dextra, 3: A. mesenterica superior, 4: A. renalis sinistra, 5: Safi-Loop mit Reimplantation in die A. Iliaca communis dextra, 6: A. Iliaca communis dextra, 7: A. Iliaca communis sinistra

## 2.7 FLUORESZENZ-MIKROSPHÄREN-METHODE

Die Fluoreszenz-Mikrosphären-Methode stellt im experimentellen Tierversuch eine anerkannte Methode dar, mit der die Quantifizierung von Organperfusionen zu den jeweiligen Applikationszeitpunkten möglich ist (64). Die Methode wurde bereits zuvor ausführlich in der Dissertation „Validierung der Fluoreszenzangiographie zur intraoperativen Beurteilung und Quantifizierung der Myokardperfusion“ beschrieben.

Mikrosphären sind 15µm großen Kunststoff-Kügelchen, die mit fluoreszierenden Farbpartikeln markiert sind. Durch Injektion in das linke Atrium des Herzens mittels LA-Katheter wird, dank der in Atrium und Ventrikel vorherrschenden turbulenten Strömung, eine gleichmäßige Verteilung der Mikrosphären im Organismus gewährleistet (65). Im Kapillarbett der Organe angekommen, lagern sie sich dort ab (66). Die Anzahl der im Kapillarbett der Organe festgehaltenen Mikrosphären korreliert direkt mit der Auswurfleistung des Herzens und ist damit proportional zum regionalen Blutfluss (64, 67). Gleichzeitig wird eine arterielle Referenzprobe aus dem Blut entnommen, die als ein künstliches Organ fungiert, mit Hilfe derer später die jeweiligen Organperfusionen



errechnet werden können (68). Dazu wird dem Versuchstier in den ersten drei Minuten ab Injektionsbeginn der Mikrosphären 3,3ml/min Blut aus der A. femoralis entnommen und durch einen Filter geleitet, in dem die Mikrosphären hängen bleiben.

Da der Blutfluss im Organ direkt proportional zu den darin enthaltenen Mikrosphären ist, kann durch die folgende Gleichung der Blutfluss in jeder einzelnen Probe zum jeweiligen Injektionszeitpunkt errechnet werden:

$$\frac{FI_M}{v_M} = \frac{FI_B}{v_B}$$

Daraus ergibt sich der Blutfluss der Gewebeprobe:

$$v_M = \frac{FI_M}{FI_B} * v_B$$

Die Berechnung des regionalen Blutflusses pro Gramm Gewebe (FG) erfolgte unter Einbeziehung des Gewichtes der einzelnen Organproben nach der Formel:

$$F_G = \frac{\frac{FI_M}{FI_B} * v_B}{m_M}$$

*Legende:*

$FI_M$  = Fluoreszenzintensität der Gewebeprobe

$v_M$  = Blutfluss der Gewebeprobe (ml/min)

$FI_B$  = Fluoreszenzintensität der Blutreferenzprobe

$v_B$  = Blutfluss der Blutreferenzprobe (ml/min)

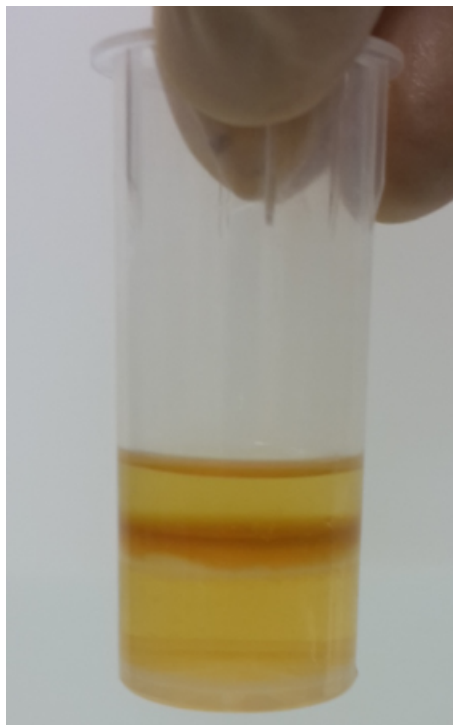
$m_M$  = Gewicht der Gewebeprobe (g)

(67).

Nach der Euthanasie des Tieres am Versuchsende werden die Organe (Leber, Nieren, Darm und Rückenmark) mit den darin enthaltenen Mikrosphären entnommen und in 4% Formalinlösung fixiert. Anschließend werden aus den Bauchorganen Gewebeprobe mit einem Gewicht von jeweils 4g entnommen. Pro Organ werden sechs repräsentative Proben gesammelt, in einen Filter mit einer Porengröße von 5µm gelegt, und der Filter in einen 50ml Falcon-Tube eingesetzt. Um die Mikrosphären aus dem

Organ herauszulösen, muss das Gewebe zersetzt werden. Dazu wird der Falcon-Tube komplett mit Kalilauge, 3ml Isopropanol und 2ml Tween gefüllt. Da die Gewebe-Lyse bei Wärme deutlich verkürzt ist, werden die Tubes für mindestens zwölf Stunden bei 60°C in einem Wärmeschrank gelagert. Eine Ausnahme bildet das Rückenmark, das von cranial nach caudal komplett analysiert wird. Außerdem werden auf Grund des erhöhten Fettanteils und der daraus resultierenden verlängerten Zersetzungsdauer, die Filter mit 10-14 kleineren, 2,5g wiegende Gewebeprobe, befüllt. Sobald das jeweilige Organ komplett zersetzt ist, lagern sich die Mikrosphären in einer Schicht zwischen der Kalilauge und dem Isopropanol ab.

*Abbildung 5: Charakteristische Schichtung der zersetzten Organe*



Nun wird der Filter vorsichtig aus dem Falcon-Tube herausgenommen und die im Tube enthaltene Kalilauge verworfen. Im Anschluss wird der Filter wieder eingesetzt und bei 1800UpM für zwei Minuten zentrifugiert. Auf Grund der im Vergleich zu den Poren des Filters größeren Mikrosphären, lagern sich diese bei der Zentrifugation am Filterboden ab. Anschließend wird der Filter mit 20ml Phosphatpuffer aufgefüllt, um die noch verbliebene Kalilauge zu neutralisieren, damit die Mikrosphären im nächsten Arbeitsschritt nicht zerstört werden. Auch die 20ml Puffer werden wieder bei 1800UpM für

zwei Minuten zentrifugiert und verworfen. Nach Trocknung des Tubes, um die Konzentration der Mikrosphären nicht zu verdünnen, werden 2ml 2-Ethoxyethylacetat auf den Filter pipettiert. Das 2-Ethoxyethylacetat löst die fluoreszierenden Farbstoffpartikel von den Mikrosphären. Anschließend wird der Tube samt Filter für zwei Minuten auf einem Vortex durchmischt. Dieser Arbeitsschritt muss unter einer Abzugshaube durchgeführt werden, weil das 2-Ethoxyethylacetat teratogen ist. Der Überstand, in dem die Mikrosphären nun gelöst sind, wird bei 4000UpM in dem Tube herunterzentrifugiert und im Anschluss in eine Glasküvette pipettiert. Die Glasküvette wird zur Messung in ein Fluoreszenz-Spektrometer gestellt und mit der spezifischen Wellenlänge der in der Küvette enthaltenen Farbstoffpartikel angestrahlt. Ein Computer errechnet das Absorptionsmaximum und die Konzentration an Mikrosphären kann abgelesen werden. Sämtliche Mikrosphären werden von uns am Institut für Lasertechnologien in der Medizin und Messtechnik in Ulm ausgewertet, da uns nur dort die speziellen Geräte mit der dazugehörigen Software zugänglich sind.

*Tabelle 2: Wellenlängenspektren der einzelnen, fluoreszierenden Mikrosphären*

<b>Farbstoff</b>	<b>Exzitationsmaximum(nm)</b>	<b>Emissionsmaximum(nm)</b>
<b>Blue</b>	356	424
<b>Blue-green</b>	427	468
<b>Yellow-green</b>	495	505
<b>Orange</b>	534	554
<b>Red</b>	570	598
<b>Crimson</b>	612	623
<b>Scarlet</b>	651	680

## 2.8 VERSUCHSPROTOKOLL

Das Versuchsprotokoll besteht aus sechs Messzeitpunkten, zu denen die jeweiligen Messverfahren durchgeführt werden.

Der erste Messzeitpunkt (T1) stellt die Baseline-Messung jeden Versuchs dar. Nach Implantation der Aorten-Prothese und Fertigstellung aller Gefäß-Anastomosen folgt der zweite Messzeitpunkt (T2). Messzeitpunkt drei (T3) findet eine Stunde und

Messpunkt vier (T4) drei Stunden nach der Prothesenimplantation statt. Die letzte Messung (T5), sechs Stunden nach Prothesenimplantation, bildet den Endpunkt des Versuchs. Die Blutflussmessung enthält einen zusätzlichen Messzeitpunkt (T1b), der im Anschluss der Anastomose des Truncus coeliacus mit der Prothese stattfindet, und die retrograde Durchblutung der Aorta abdominalis veranschaulicht.

### **2.8.1 Beatmungsparameter**

Zu den erhobenen Beatmungsparametern zählen die Atemfrequenz, der Positive End Expiratory Pressure, die inspiratorische Sauerstoffkonzentration, das Atemhubvolumen und der Beatmungsmitteldruck. Sie werden zu allen Messzeitpunkten ermittelt, fortlaufend kontrolliert und gegebenenfalls angepasst, um das Versuchstier in stabiler Narkose zu halten, und gleichbleibende Versuchsbedingungen zu gewährleisten (Tabelle 3).

### **2.8.2 Blutgasanalyse**

Die Blutproben werden aus den einliegenden Kathetern entnommen und direkt im Anschluss daran im BGA-Gerät ausgewertet. Zu den ausgewerteten Parametern zählen der Sauerstoffpartialdruck, Kohlenstoffdioxidpartialdruck, pH-Wert, Base Excess, Hämoglobin, Kalium, Laktat im arteriellen und venösen Blut, gemischtvenöse Sauerstoffsättigung und das Bikarbonat des Blutes. Alle genannten Werte werden bei jedem Messzeitpunkt erhoben (Tabelle 3).

### **2.8.3 Hämodynamik**

Auch die Hämodynamikparameter werden zu jedem Messzeitpunkt mit Hilfe des ZVK, PICO-Katheter, Swan-Ganz-Katheter und der eingebrachten Schleuse in der A. carotis communis ermittelt. Zu ihnen gehören der MAD,  $R_{sys}$  und  $R_{dia}$ , HF, ZVD, HI, GEDV, SVR, PVR und PAD (Tabelle 3).

### **2.8.4 Blutflussmessung**

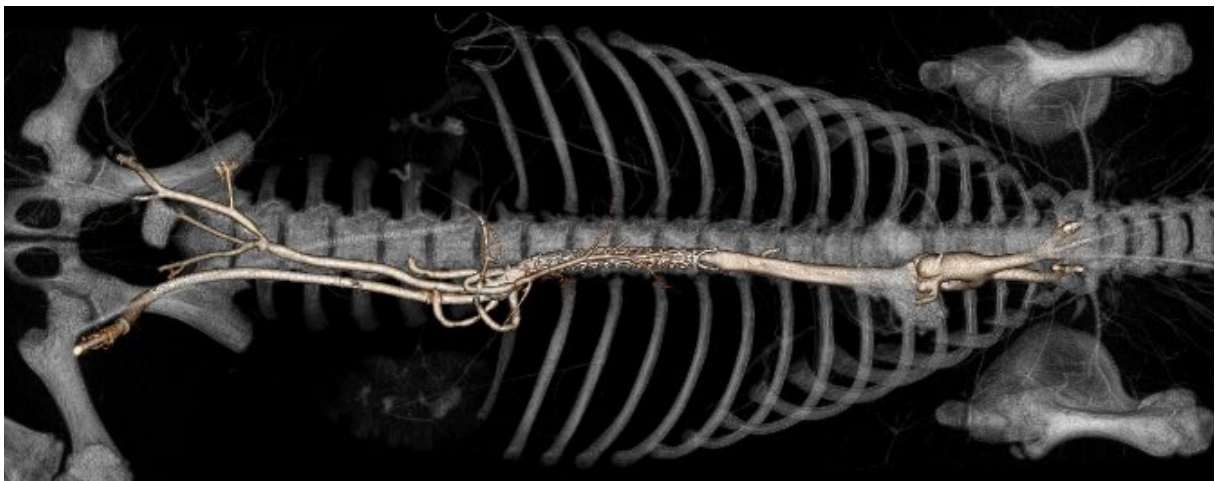
Mit einer 6mm Flussmesssonde (Cardiomed, Medistim AS, Oslo, Norway) wird der Blutfluss durch Transit-Time-Flow-Measurement von der AMS, beiden Aa. renales und Aa. iliacae communes und des Truncus coeliacus gemessen. Das Prinzip der TTFM

basiert auf der Aussendung von Ultraschallwellen der Sonde, die von ihr auch wieder empfangen werden können, und somit eine äußerst genau Messung des Blutflusses in einem Gefäß ermöglichen (69). Die Messung der jeweiligen Blutflüsse wird bei T1, T1b, T2 und T5 durchgeführt (Tabelle 3).

### **2.8.5 Angiographie**

Zusätzlich zur Flussmessung der einzelnen Gefäße wird eine Angiographie nach der erfolgreichen Implantation des Spidergrafts bei T2 und T5 durchgeführt. Sie dient zur Veranschaulichung der Organperfusion und um sicherzustellen, dass alle Anastomosen durchgängig und dicht sind (Tabelle 3). Außerdem wurde bei ausgewählten Tieren im Anschluss an die Euthanasie eine Computer-Tomographie mit Kontrastmittel im Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Eppendorf durchgeführt.

*Abbildung 6: 3D-CT-Rekonstruktion des implantierten Spidergraft*



### **2.8.6 Fluoreszenz Mikrosphären**

Die Fluoreszenz-Mikrosphären werden mittels LA-Katheter in den linken Vorhof des Herzens injiziert. Damit die Mikrosphärenkonzentration in den Organen exakt ausgewertet werden kann, muss zum Zeitpunkt der Applikation bei T1, T2 und T5 erneut der aktuelle MAD,  $R_{sys}$  und  $R_{dia}$  erfasst werden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Versuchsprotokoll

<b><u>Versuchsprotokoll</u></b>	<b>T1</b>	<b>T1b</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>
<b>Beatmungsparameter</b>	X		X	X	X	X
<b>Hämodynamikparameter</b>	X		X	X	X	X
<b>BGA Blut</b>	X		X	X	X	X
<b>Blutflussmessung</b>	X	X	X			X
<b>Mikrosphären</b>	X		X			X
<b>Angiographie</b>			X			X
<b>CT-Angiographie</b>						X

BGA: Blutgasanalyse, CT: Computer-Tomographie

## 2.9 STATISTIK

Die statistischen Analysen wurden mittels einem T-Test mit abhängigen Stichproben in Microsoft Excel durchgeführt. Daraus resultierende Zahlenwerte in Text, Tabellen und Abbildungen sind jeweils als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Werte von  $p < 0,05$  werden als Signifikant angesehen.

# 3 ERGEBNISSE

---

3.1 HÄMODYNAMIK

3.2 BLUTGASANALYSE

3.3 BLUTFLUSSMESSUNG

3.4 MIKROSPHÄREN

Die retroperitoneale Präparation der Aorta und ihrer Abgangsgefäße konnte bei allen sieben Versuchstieren ohne hämodynamisch relevante Blut- und oder Flüssigkeitsverluste durchgeführt werden. In keinem Fall erwies sich die Ostium-Größe des Truncus coeliacus beim Einführen des Stentanteils der Prothese als problematisch. Sämtliche Spidergrafts konnten korrekt platziert und entwickelt werden, sodass der zwischen Stent- und Rohrprothese angebrachte Kragen, exakt zu liegen kam. Auch die Entfaltung des Stentanteils durch die Entfernung des Fixierungsdrahts und der Peel-away-Schleuse des selbstexpandierenden Stents gelang problemlos.

Einzig die Entfernung des Handgriffes gestaltete sich auf Grund der etwas starren Einführungsspitze in einigen Tieren mühsam, konnte aber jeweils mit kleineren Manipulationen gelöst werden. Die iliacalen- und viszerale Gefäßanastomosen wurden in allen Tieren erfolgreich durchgeführt, auch die Reimplantation von Lumbalarterien gelang bei allen Versuchstieren ohne Komplikationen.

### 3.1 HÄMODYNAMIK

Insgesamt zeigte sich bei allen Tieren eine stabile Hämodynamik über den gesamten Versuchsverlauf. Die einzelnen Parameter wurden fortlaufend mit dem PICCO-Katheter überwacht und somit nahezu gleiche Bedingungen während der jeweiligen Messzeitpunkte gewährleistet.

Es kam zu einem signifikanten Abfall des diastolischen Blutdruckes nach der Baseline-Messung, der jedoch über den gesamten Versuchsablauf (T2-T5) weiterhin konstant gehalten werden konnte. Korrespondierend kam es zu einem Abfall des MAD und SVR, da der diastolische Druck in die Berechnung dieser beiden Messwerte eingeht. Anhand der folgenden Formel kann der MAD annähernd aus den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten berechnet werden.

$$\text{MAD} = R_{\text{dia}} + \frac{1}{3} (R_{\text{sys}} - R_{\text{dia}}); (70).$$

Hingegen konnte der systolische Blutdruck stabil auf dem Ausgangsniveau gehalten werden. Die einzelnen Werte der Versuchstiere über den gesamten Messzeitraum sind im Folgenden tabellarisch und grafisch dargestellt.



### 3.1.1 Mittlerer arterieller-, systolischer- und diastolischer Blutdruck

Wie in Tabelle 4 zu sehen ist, stellt der Baseline-Mittelwert des MAD zugleich den Maximalwert während des gesamten Versuches dar. Nach Prothesen-Implantation und im Verlauf der 6-stündigen Nachbeobachtungszeit fällt er signifikant ( $p < 0,05$ ) bis zu einem Minimum bei T5 ab. Das Liniendiagramm vereinfacht die Ansicht der Daten und zeigt, dass die gemessenen Einzelwerte nah beieinander liegen (Diagramm 1). Auf Grund des signifikanten MAD-Abfalls, wäre auch eine Abnahme der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte zu erwarten. Dies ist jedoch für die systolischen Blutdruckwerte nicht der Fall. Sie unterliegen zwar leichten Schwankungen, weisen aber über den gesamten Versuchszeitraum keine signifikanten Änderungen auf ( $p = ns$ ) (Tabelle 5, Diagramm 2).

Der diastolische Blutdruck fällt hingegen von T1 zu T2 signifikant ab ( $p < 0,05$ ). Anschließend stabilisieren sich die Werte von T2 bis T5, sodass es zu keiner weiteren, wesentlichen Änderung kommt ( $p = ns$ ) (Tabelle 6, Diagramm 3). Hiermit ist auch der Abfall des MAD zu erklären.

Tabelle 4: Invasive Messung mittlerer arterieller Druck in mmHg

Tier	T1	T2	T3	T4	T5
1	107	59	51	69	70
2	78	70	67	64	51
3	70	69	61	60	56
4	67	58	55	59	55
5	79	73	78	73	67
6	107	83	84	90	82
7	116	80	76	67	74
MW±Std	89±20	70±10	67±12	68±11	65±11

MW=Mittelwert, Std=Standardabweichung

Diagramm 1: Invasive Messung mittlerer arterieller Druck in mmHg

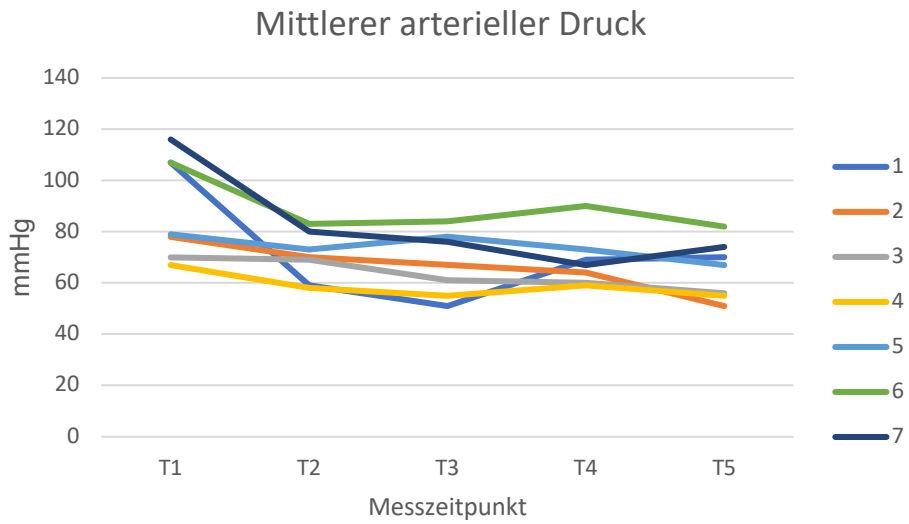


Tabelle 5: Invasive Messung systolischer Blutdruck in mmHg

Tier	T1	T2	T3	T4	T5
1	140	120	82	118	130
2	92	105	105	100	105
3	86	115	133	115	120
4	107	116	110	111	114
5	96	104	118	102	105
6	126	105	120	115	104
7	139	119	100	99	107
MW±Std	112±23	112±7	110±16	109±8	112±10

MW=Mittelwert, Std=Standardabweichung

Diagramm 2: Invasive Messung systolischer Blutdruck in mmHg

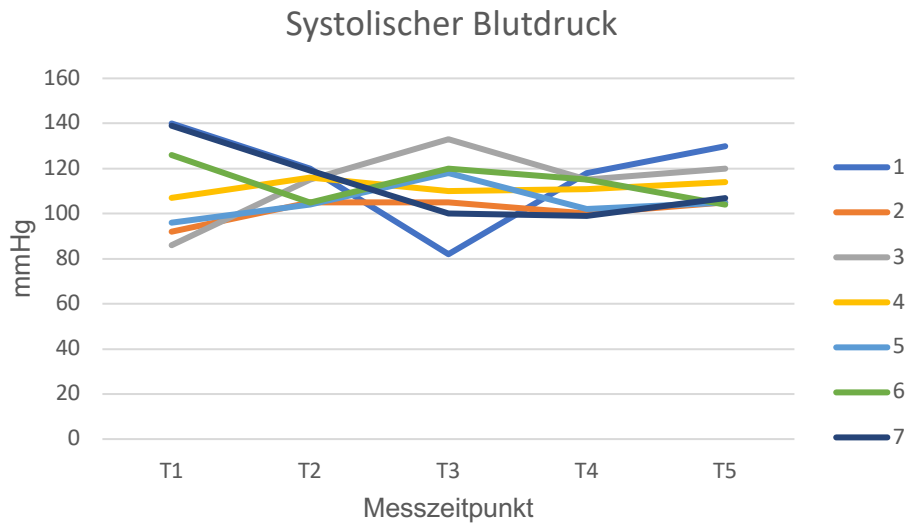
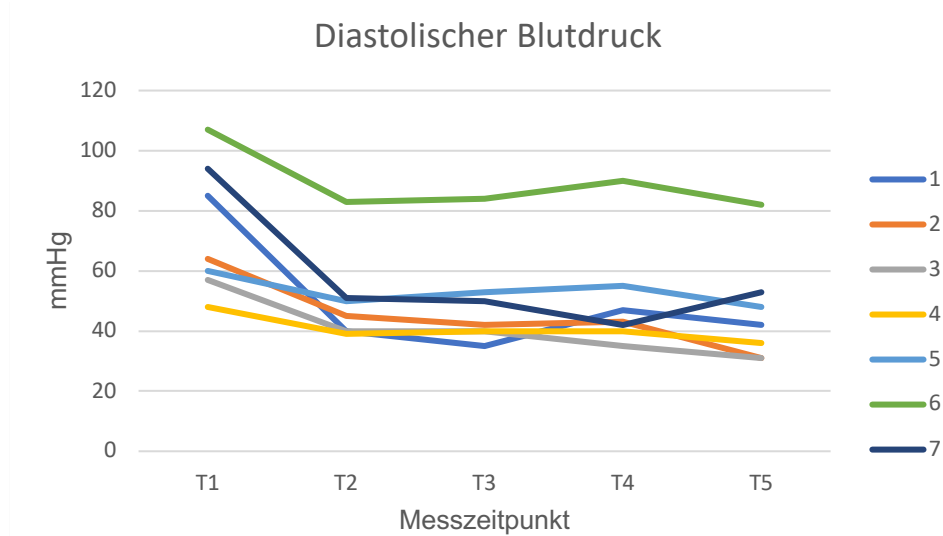


Tabelle 6: Invasive Messung diastolischer Blutdruck in mmHg

Tier	T1	T2	T3	T4	T5
1	85	40	35	47	42
2	64	45	42	43	31
3	57	40	40	35	31
4	48	39	40	40	36
5	60	50	53	55	48
6	107	83	84	90	82
7	94	51	50	42	53
Mw±Std	74±22	50±16	49±17	50±19	46±18

MW=Mittelwert, Std=Standardabweichung

Diagramm 3: Invasive Messung diastolischer Blutdruck in mmHg



### 3.1.2 Herzzeitvolumen

Das HZV ist für die Einschätzung des hämodynamischen Zustands und der Organperfusion bei den Versuchstieren wichtig. Es errechnet sich aus dem Schlagvolumen (SV) und der Herzfrequenz:  $HZV = SV \times HF$ .

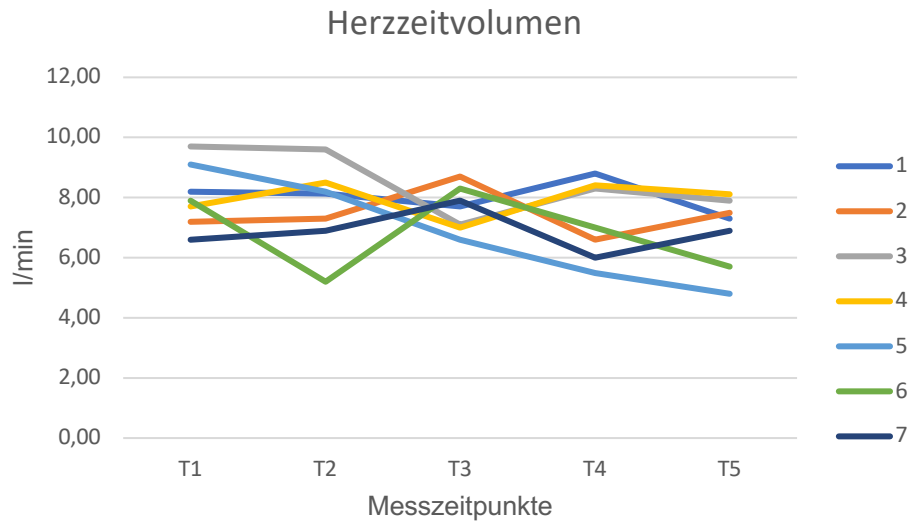
Die Mittelwerte für das HZV sind über den gesamten Versuchszeitraum stabil und zeigen keinerlei signifikanten Abfälle ( $p=ns$ ) (Tabelle 7, Diagramm 4).

Tabelle 7: Herzzeitvolumen in l/min

Tier	T1	T2	T3	T4	T5
1	8,2	8,1	7,7	8,8	7,3
2	7,2	7,3	8,7	6,6	7,5
3	9,7	9,6	7,1	8,3	7,9
4	7,7	8,5	7	8,4	8,1
5	9,1	8,2	6,6	5,5	4,8
6	7,9	5,2	8,3	7	5,7
7	6,6	6,9	7,9	6	6,9
MW±Std	8,1±1,1	7,7±1,4	7,6±0,8	7,2±1,3	6,9±1,2

MW=Mittelwert, Std=Standardabweichung

Diagramm 4: Herzzeitvolumen in l/min



### 3.1.3 Zentraler Venendruck und Wedge-Druck

Zur Bewertung der Vorlast des Herzens wird der ZVD herangezogen. Da die wesentliche Einflussgröße des ZVD der venöse Rückstrom und damit die diastolische Füllung des Herzens ist, korreliert er im Idealzustand sehr gut mit der Vorlast.

Der Baseline-Wert des ZVD zeigt eine deutliche Schwankungsbreite zwischen den einzelnen Versuchstieren. Betrachtet man jedes Versuchstier einzeln fällt auf, dass die Messwerte von T1 zu T2 signifikant abfallen ( $p < 0,05$ ). Bei den darauffolgenden Messzeitpunkten von T2 bis T5 zeigen die Werte keine weiteren signifikanten Änderungen und besitzen somit ein weitgehend konstantes Niveau, korrespondierend zum diastolische Blutdruck ( $p = ns$ ) (Tabelle 6, Diagramm 3, Tabelle 8).

Mit Hilfe des einliegenden Swan-Ganz-Katheters wird eine Pulmonalarterie okkludiert und so selektiv der Wedge-Druck, der dem enddiastolischen Füllungsdruck des linken Ventrikels entspricht, gemessen (71). Die Messwerte für den Wedge-Druck fallen von T1 zu T2 signifikant ab ( $p < 0,05$ ). Anschließend stabilisieren sie sich auf diesem Niveau bis zu T5, bei dem sie signifikant steigen und sich so wieder dem Baseline-Wert annähern ( $p < 0,05$ ) (Tabelle 9).

*Tabelle 8: Zentraler Venendruck in mmHg*

Tier	T1	T2	T3	T4	T5
1	2	0	1	3	2
2	4	2	2	2	8
3	12	9	7	6	12
4	11	10	9	10	1
5	13	8	10	9	9
6	9	8	10	8	9
7	9	7	8	10	7
MW±Std	9±4	6±4	7±4	7±3	7±4

*MW=Mittelwert, Std=Standardabweichung*

*Tabelle 9: Wedge-Druck in mmHg*

Tier	T1	T2	T3	T4	T5
1	11	5	8	6	9
2	7	6	6	5	12
3	17	20	16	12	15
4	10	10	10	12	13
5	20	15	13	11	12
6	18	11	14	12	13
7	20	14	14	14	14
MW±Std	13±8	10±7	12±4	10±3	13±2

*MW=Mittelwert, Std=Standardabweichung*

### 3.1.4 Systemischer vaskulärer Widerstand und pulmonal arterieller Druck

Der SVR und PAD sind Parameter zur Bestimmung der Nachlast des Herzens. Errechnet wird der SVR aus dem MAD, ZVD und dem HZV mit folgender Formel

$$SVR = \frac{(MAD - ZVD) \times 80}{HZV} [\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}] \quad ; (72).$$

Der PAD hingegen wird mittels einliegendem Swan-Ganz-Katheter ohne eine Okklusion der Pulmonalarterie erhoben.

Der SVR variiert zwischen den einzelnen Versuchstieren bei der T1-Messung deutlich. Das erklärt auch die relativ große Standardabweichung, die sich jedoch bei allen Messzeitpunkten ähnlich darstellt. Der maximale Mittelwert bei T1 fällt im weiteren Versuchsverlauf bis auf ein Minimum bei T3 ab, um anschließend wieder leicht anzusteigen, jedoch ohne die Höhe der Ausgangswerte zu erreichen. Trotz der Schwankungen weisen die Messwerte keinerlei signifikante Änderungen auf ( $p=ns$ ) (Tabelle 10, Diagramm 5). Hingegen verhalten sich die Mittelwerte wie auch Standardabweichungen des PAD von T1 bis T5 über den gesamten Versuch konstant ( $p=ns$ ) (Tabelle 11).

Tabelle 10: Systemischer vaskulärer Widerstand in  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$

Tier	T1	T2	T3	T4	T5
1	1023	579	518	599	744
2	821	744	596	750	458
3	478	499	607	519	340
4	581	451	525	466	532
5	580	633	823	929	965
6	991	1152	712	935	1023
7	1295	845	687	759	775
MW±Std	824±297	700±241	639±109	709±188	691±258

MW=Mittelwert, Std=Standardabweichung

Diagramm 5: Systemischer vaskulärer Widerstand in  $\text{dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}$

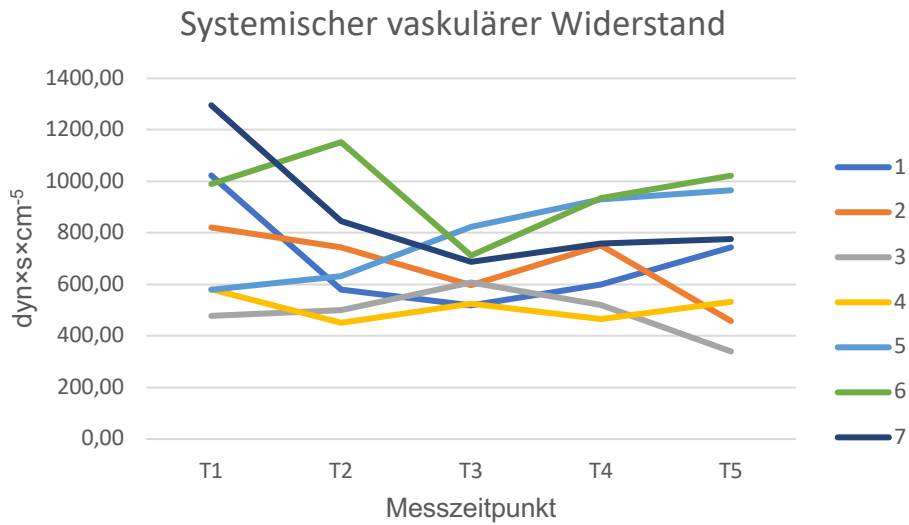


Tabelle 11: Pulmonal arterieller Druck in mmHg

Tier	T1	T2	T3	T4	T5
1	17	13	16	15	15
2	15	17	14	17	20
3	22	28	22	22	28
4	24	23	20	24	20
5	31	23	29	31	35
6	27	29	28	37	26
7	26	38	39	34	35
MW±Std	23±6	24±8	24±9	26±9	26±8

MW=Mittelwert, Std=Standardabweichung

### 3.2 BLUTGASANALYSE

Das aus den einliegenden Kathetern und Schleusen entnommene Blut wurde direkt vor Ort mittels BGA-Gerät ausgewertet. Da das Gerät nicht auf das Blut von den Versuchstieren geeicht ist, können die Werte nicht direkt auf den Menschen übertragen werden, gelten jedoch als miteinander vergleichbar.



### 3.2.1 Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut

Der niedrigste pO<sub>2</sub> Mittelwert der gesamten Versuchsreihe wurde bei T1 gemessen. In der darauffolgenden sechs stündigen Nachbeobachtungszeit steigt der pO<sub>2</sub> bis auf ein Maximum bei T3 an. Anschließend fällt er wieder ab und nähert sich bei T5 dem Ausgangsmittelwert an, ohne signifikante Veränderungen während des Versuchszeitraums gezeigt zu haben (p=ns) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Messung des pO<sub>2</sub> im arteriellen Blut in mmHg

Tier	T1	T2	T3	T4	T5
1	210	221	226	158	156
2	280	240	278	170	185
3	213	233	248	213	258
4	188	191	195	176	157
5	172	141	148	153	156
6	137	274	339	290	301
7	126	196	192	203	190
MW±Std	189±52	214±43	232±63	195±48	200±57

MW=Mittelwert, Std=Standardabweichung

### 3.2.2 Laktatwert im arteriellen und venösen Blut

Laktat ist ein Abbauprodukt der anaeroben Glykolyse, die von den Zellen durchgeführt wird, wenn zu wenig Sauerstoff für die aerobe Glykolyse zur Verfügung steht. Zu dieser Stoffwechselsituation kann es bei erhöhter Muskelaktivität, im Schock, der Sepsis oder bei Gewebeischämien kommen (73).

Die Mittelwerte des Laktats im arteriellen und venösen Blut weisen große Parallelen auf. Die Minima der Laktatmittelwerte im arteriellen wie auch im venösen Blut sind bei T1 zu sehen. Der höchste Mittelwert wurde für beide Blutproben bei T2 gemessen. Im weiteren Verlauf fallen die Laktatwerte bis T5 wieder ab, bleiben aber während des gesamten Versuchs im Vergleich zu den Baseline-Werten signifikant erhöht (p<0,05) (Tabelle 13, Tabelle 14).

Tabelle 13: Laktatwert im arteriellen Blut in mmol/l

Tier	T1	T2	T3	T4	T5
1	2,6	12,1	11,7	8,8	3,9
2	2,6	10,1	8,0	3,9	7,9
3	2,7	4,8	4,3	2,7	3,7
4	4,4	13,6	13,6	13,6	10,3
5	3,5	8,7	7,6	5,6	4,5
6	2,1	3,6	3,1	2,6	2,3
7	1,9	7,0	4,7	3,1	6,6
MW±Std	2,8±0,9	8,6±3,7	7,6±3,9	5,8±4,1	5,6±2,8

MW=Mittelwert, Std=Standardabweichung

Tabelle 14: Laktatwert im venösen Blut in mmol/l

Tier	T1	T2	T3	T4	T5
1	2,9	12,7	0,0	8,7	4,0
2	2,8	10,3	7,8	3,9	8,1
3	2,7	1,9	1,7	2,7	3,8
4	4,6	13,7	13,6	13,4	10,1
5	3,4	8,5	7,4	5,2	4,7
6	2,3	3,5	3,3	2,7	2,4
7	1,9	6,6	4,7	3,2	6,8
MW±Std	2,9±0,9	8,2±4,6	5,5±4,6	5,7±4,0	5,7±2,7

MW=Mittelwert, Std=Standardabweichung

### 3.2.3 Atemhubvolumen

Das zu den jeweiligen Messzeitpunkten vom Beatmungsgerät abgelesene Atemhubvolumen weist im Mittel kaum Abweichungen auf ( $p=ns$ ) (Tabelle 15).

Tabelle 15: Atemhubvolumen in ml

Tier	T1	T2	T3	T4	T5
1	800	800	800	800	800
2	800	780	780	700	800
3	780	700	700	700	700
4	900	900	930	930	800
5	940	930	890	890	900
6	800	800	1000	1000	1000
7	750	750	750	750	750
MW±Std	824±69	809±81	836±107	824±118	821±99

MW=Mittelwert, Std=Standardabweichung

### 3.3 BLUTFLUSSMESSUNG

Die Blutflussmessung der einzelnen Gefäßabgänge der Aorta erfolgte mit einer 6mm Flussmesssonde mittels TTFM-Technik und dient zur Visualisierung der Durchblutung der aortalen Gefäßabgänge. Die Flussmessung konnten bei der überwiegenden Zahl der Gefäße zu den jeweiligen Messzeitpunkten durchgeführt werden. Von der A. renalis dextra war es auf Grund der Unzugänglichkeit durch die links-retroperitoneale Präparation der Aorta nicht möglich, den Blutfluss zu bestimmen. Außerdem war bei Versuchstier 2 wegen technischer Probleme mit der Flussmesssonde die Post Stent-Messung bei keinem Gefäß erfolgreich durchführbar. Aus gleichem Grund konnte auch die Post Stent-Messung der AMS bei Versuchstier 3 nicht erfolgen.

### 3.3.1 Truncus coeliacus

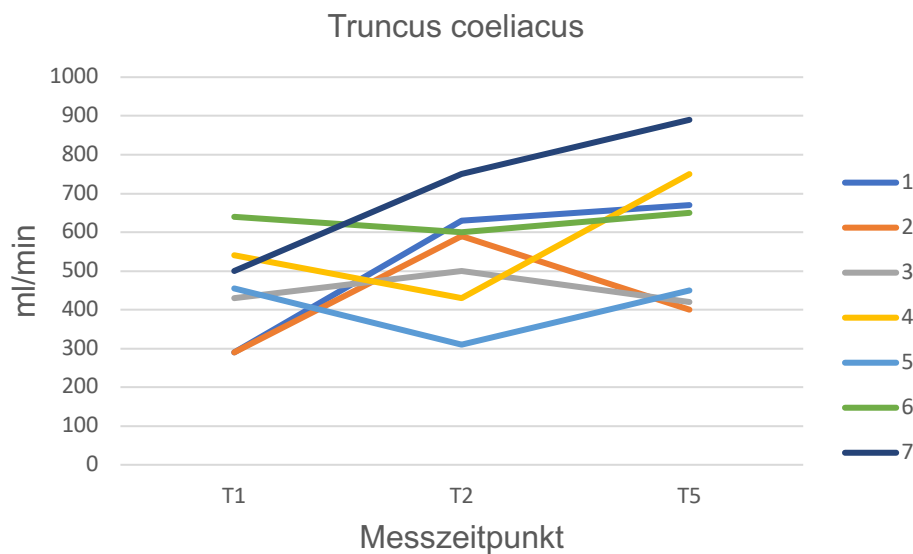
Im Mittel steigt bei allen Versuchstieren die Durchflussrate des Truncus coeliacus von T1 über T2 zu T5 hin signifikant an ( $p < 0,05$ ). Die gemessenen Blutflüsse bei T2 und T5 sind im Vergleich zur Post Stent-Messung signifikant niedriger ( $p < 0,05$ ), befinden sich aber dennoch auf einem höheren Niveau, als die der T1-Messung (Tabelle 16, Diagramm 6, Tabelle 21).

Tabelle 16: Flussmessung des Truncus coeliacus in ml/min

Tier	T1	T2	T5
1	290	630	670
2	290	590	400
3	430	500	420
4	540	430	750
5	455	310	450
6	640	600	650
7	500	750	890
MW±Std	449±128	544±144	604±187

MW=Mittelwert, Std=Standardabweichung

Diagramm 6: Flussmessung des Truncus coeliacus in ml/min



### 3.3.2 Arteria mesenterica superior

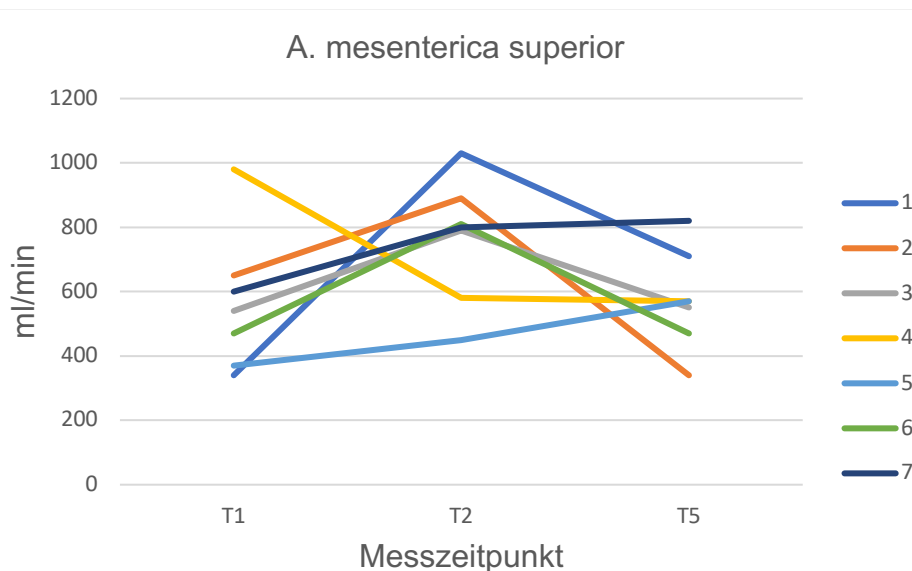
Die Flussmesswerte der AMS sind bei der Post Stent-Messung im Mittel signifikant niedriger ( $p < 0,05$ ), als der Ausgangsmittelwert. Nach erfolgreicher Prothesen-Implantation steigt die Perfusion als Zeichen der Reperfusion bei T2 auf einen Maximalmittelwert an. Am Ende des Versuchs bei T5 fällt die Durchblutung wieder, sodass kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mittelwert von T1 und T5 besteht ( $p = ns$ ) (Diagramm 7, Tabelle 17, Tabelle 21).

Tabelle 17: Flussmessung A. mesenterica superior in ml/min

Tier	T1	T2	T5
1	340	1030	710
2	650	890	340
3	540	790	550
4	980	580	570
5	370	450	570
6	470	810	470
7	600	800	820
MW±Std	564±216	764±193	576±156

MW=Mittelwert, Std=Standardabweichung

Diagramm 7: Flussmessung A. mesenterica superior in ml/min



### 3.3.3 Arteria renalis sinistra

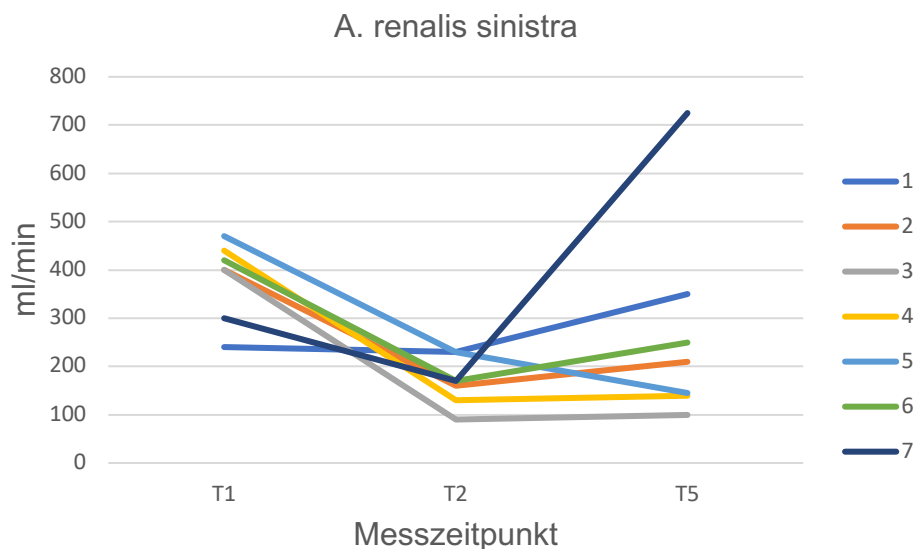
Die linke Niere hingegen zeigt ihr Perfusionsmaximum bei der T1-Messung. Bei T2 fällt die Durchblutung signifikant bis zu dem Minimum ab ( $p < 0,05$ ). Im weiteren Versuchsvorlauf verbessert sich die Durchblutung bis T5 wieder (Tabelle 18). Die T5-Messung von Versuchstier 7 stellt einen signifikant positiven Ausreißer dar mit einer Durchflussrate von 725 ml/min bei einem HZV von 6,9 l/min und einem PVR von 775 dyn $\times$ s $\times$ cm<sup>-5</sup> ( $p < 0,05$ ) (Diagramm 8).

Tabelle 18: Flussmessung A. renalis sinistra in ml/min

Tier	T1	T2	T5
1	240	230	350
2	400	160	210
3	400	90	100
4	440	130	140
5	470	230	145
6	420	170	250
7	300	170	725
MW $\pm$ Std	381 $\pm$ 82	169 $\pm$ 51	274 $\pm$ 216

MW=Mittelwert, Std=Standardabweichung

Diagramm 8: Flussmessung A. renalis sinistra in ml/min



### 3.3.4 A. iliaca communis sinistra et dextra

Die Aa. iliacae communes zeigen für die Perfusionsmessung ein ähnliches Verhalten. Bei beiden findet sich der maximale Mittelwert bei T1, ferner fallen die Post-Stent-Messwerte signifikant niedriger aus ( $p < 0,05$ ). Gleichwohl ist der Abfall bei der rechten Arterie höher im Vergleich zur linken. Zum Messzeitpunkt T2 steigen beide Flussraten an, die danach jedoch zum Messzeitpunkt T5 wieder abfallen ( $p = ns$ ). Vergleicht man den T1 mit dem T5-Mittelwert, zeigt sich eine signifikante Differenz von 200 ml/min, die gleichzeitig die größte Diskrepanz aller Flussmessung darstellt ( $p < 0,05$ ). (Tabelle 19, Tabelle 20, Tabelle 21, Diagramm 9, Diagramm 10).

Tabelle 19: Flussmessung A. iliaca communis sinistra in ml/min

Tier	T1	T2	T5
1	820	380	380
2	750	280	220
3	420	580	480
4	520	510	360
5	560	800	350
6	450	470	405
7	410	250	300
MW±Std	561±125	467±222	356±109

MW=Mittelwert, Std=Standardabweichung

Diagramm 9: Flussmessung A. iliaca communis sinistra in ml/min

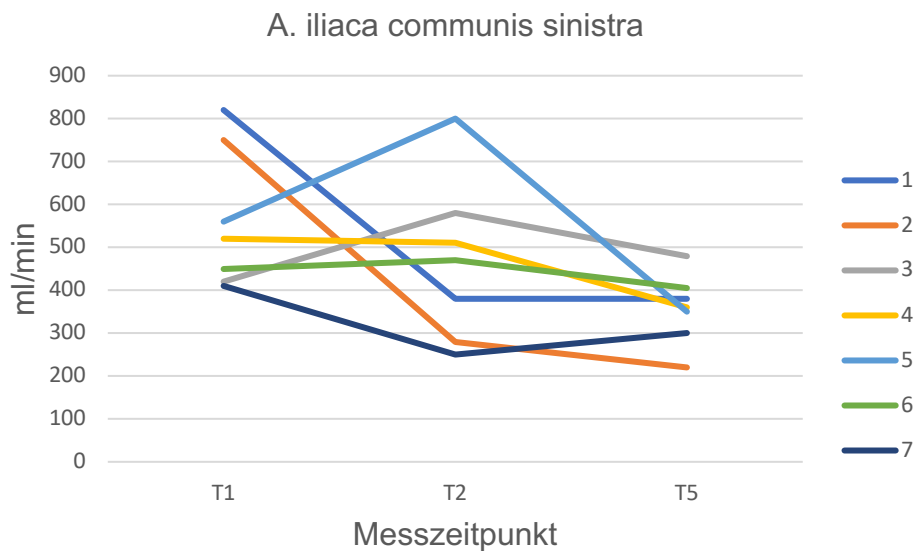
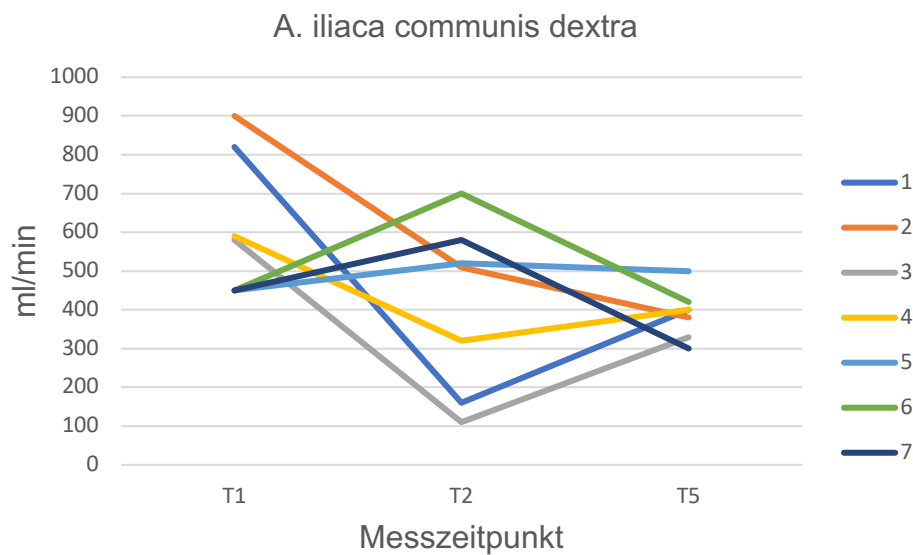


Tabelle 20: Flussmessung *A. iliaca communis dextra* in ml/min

Tier	T1	T2	T5
1	820	160	400
2	900	510	380
3	580	110	330
4	590	320	400
5	450	520	500
6	450	700	420
7	450	580	300
MW±Std	606±185	414±222	390±65

MW=Mittelwert, Std=Standardabweichung

Diagramm 10: Flussmessung *A. iliaca communis dextra* in ml/min



### 3.3.5 Proof of Concept

Um während der gesamten Operation auf eine HLM verzichten zu können, ist eine möglichst permanente Perfusion der aortalen Gefäßabgänge notwendig. Angesichts des extraanatomischen und retrograden Verlaufs des Blutstroms nach der Implantation des thorakalen Stentanteils und Anastomosierung des Truncus coeliacus, ist die



Post-Stent-Messung (T1b) oder auch Proof of Concept zur Validierung einer ausreichenden Perfusion entscheidend.

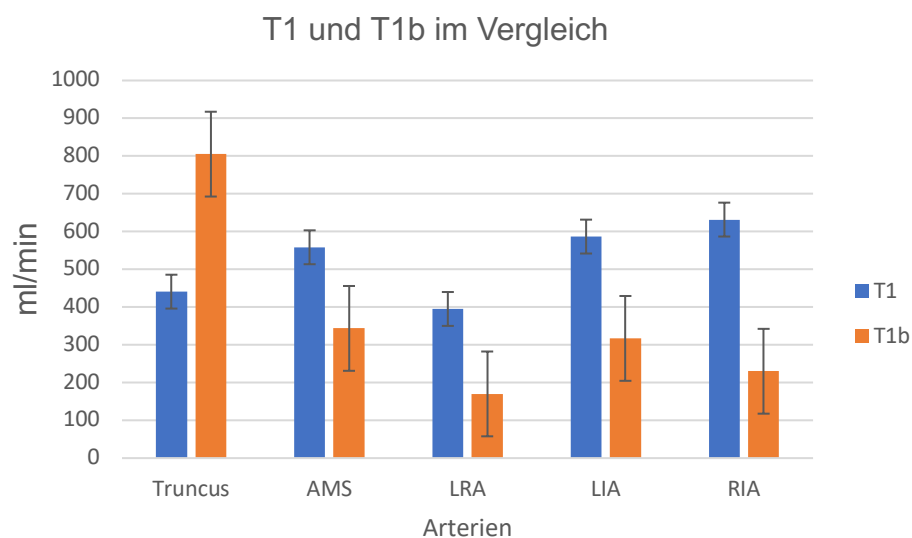
Diagramm 11 und Tabelle 21 veranschaulichen daher noch einmal alle Post-Stent-Messwerte für die einzelnen Gefäße und Versuchstiere auf einen Blick. Der Truncus coeliacus weist eine signifikant erhöhte Flussrate im Vergleich zum Zeitpunkt T1 auf ( $p < 0,05$ ). Bis auf die AMS, die keine wesentliche Änderung der Flussrate aufweist ( $p = ns$ ), zeigen die A. renalis sinistra und beide Iliacalarterien eine deutlich geringe Flussrate ( $p < 0,05$ ). Dennoch erweisen sich alle Gefäße gut durchblutet. (Tabelle 21, Diagramm 11).

Tabelle 21: T1b Flussmessung in ml/min

Tier	Truncus	AMS	LRA	LIA	RIA
1	960	420	410	525	330
2					
3	465		80	130	210
4	980	224	50	230	100
5	620	400	160	330	280
6	1000	330	150	370	230
7	720	400	220	400	400
MW±Std	791±223	355±81	178±129	331±138	258±104

MW=Mittelwert, Std=Standardabweichung, Truncus: Truncus coeliacus, AMS: A. mesenterica superior, LRA: A. renalis sinistra, LIA: A. iliaca communis sinistra, RIA: A. iliaca communis dextra

Diagramm 11: T1 und T1b Flussmessung im Vergleich in ml/min



Truncus: truncus coeliacus, AMS: A. mesenterica superior, LRA: A. renalis sinistra, LIA: A. iliaca communis sinistra, RIA: A. iliaca communis dextra

### 3.4 MIKROSPHÄREN

Die Mikrosphären werden durch den LA-Katheter in den linken Vorhof gespritzt und gelangen mit dem Blutstrom in die verschiedenen Organe. Im Kapillarbett angekommen, lagern sie sich ab und verbleiben dort. Somit ist mittels der Mikrosphären-Technik die Perfusion der einzelnen Organe nachweis- und quantifizierbar. Tier 4 zeigt bei jeder T1-Organmessung die niedrigste Mikrosphärenkonzentration. Allem Anschein nach hat diese Messung auf Grund fehlender Mikrosphären in den Organen oder einer falsch hohen Referenzprobe nicht funktioniert, und bildet somit nicht die wirkliche Gewebepfusion ab.

#### 3.4.1 Mikrosphärenkonzentration der Leber

Die Mikrosphärenkonzentration der Leber fällt bei der Mehrzahl der Tiere von T1 zu T2 ab. Lediglich bei den Versuchstieren 4, 6 und 7 ist die gemessene Konzentration im Vergleich zu T1 höher. Bei T5 zeigen alle Versuchstiere, ausgenommen Tier 6, einen deutlich gesteigerten Wert gegenüber dem Ausgangswert (Diagramm 12). Die berechneten Mittelwerte für die einzelnen Messzeitpunkte über die gesamte Kohorte, zeigen einen deutlichen Anstieg von T1 über T2 zu T5 ohne Signifikanz ( $p=ns$ ), [T1:  $0,081 \pm 0,045$ ; T2:  $0,105 \pm 0,095$ ; T5:  $0,170 \pm 0,111$ ] (Diagramm 13).

Diagramm 12: Mikrosphärenkonzentration der Leber

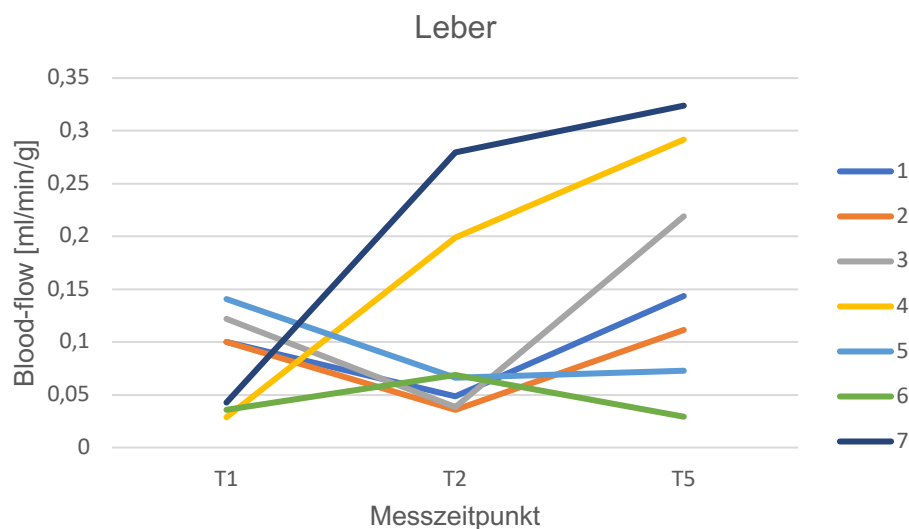
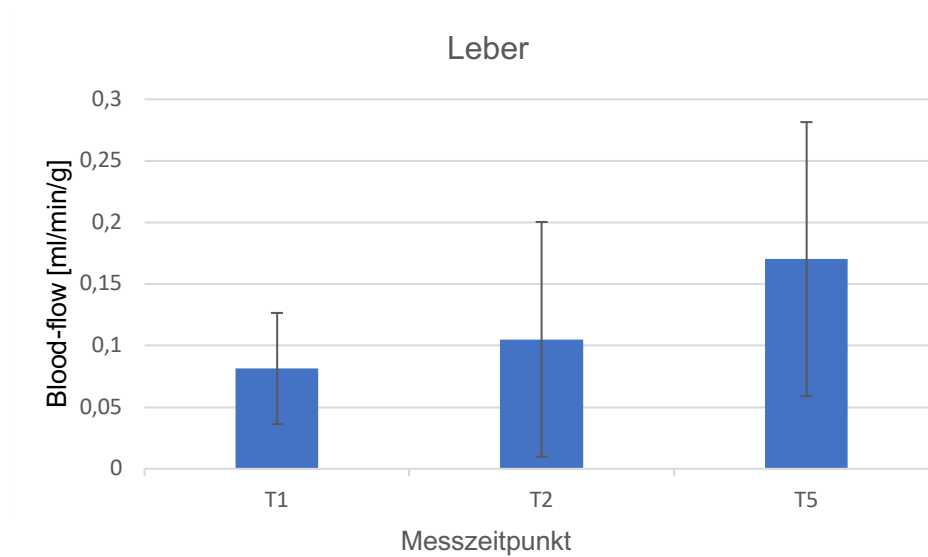


Diagramm 13: Mittelwerte mit Standardabweichung der Mikrosphärenkonzentration der Leber



### 3.4.2 Mikrosphärenkonzentration des Darmes

Der Darm weist eine heterogenere Mikrosphärenkonzentration für die einzelnen Versuchstiere zum Messzeitpunkt T1 auf. Auch im Darm sind die Messwerte bei T2 höher, ausgenommen hiervon sind nur die Versuchstiere 1 und 2. Bei ihnen fällt die Konzentration zu T2 deutlich ab. Hinsichtlich Messzeitpunkt T5 sind die Mikrosphärenkonzentrationen der Tiere 1, 2 und 6 auf einem vergleichbaren Niveau wie zur T2-Messung. Trotzdem sind auch kleinere Abnahmen wie bei Tier 3 und besonders ausgeprägt bei Tier 7 nachweisbar (Diagramm 14). Für die Mittelwerte der Mikrosphärenkonzentration im Darm zeigt sich eine nicht signifikante Schwankung in Form einer Erhöhung der Konzentration von T1 zu T2 und nachfolgend eines geringen Abfalls bei T5 ( $p=ns$ ), [T1:  $0,188 \pm 0,116$ ; T2:  $0,249 \pm 0,082$ ; T5:  $0,237 \pm 0,083$ ] (Diagramm 15).

Diagramm 14: Mikrosphärenkonzentration des Darms

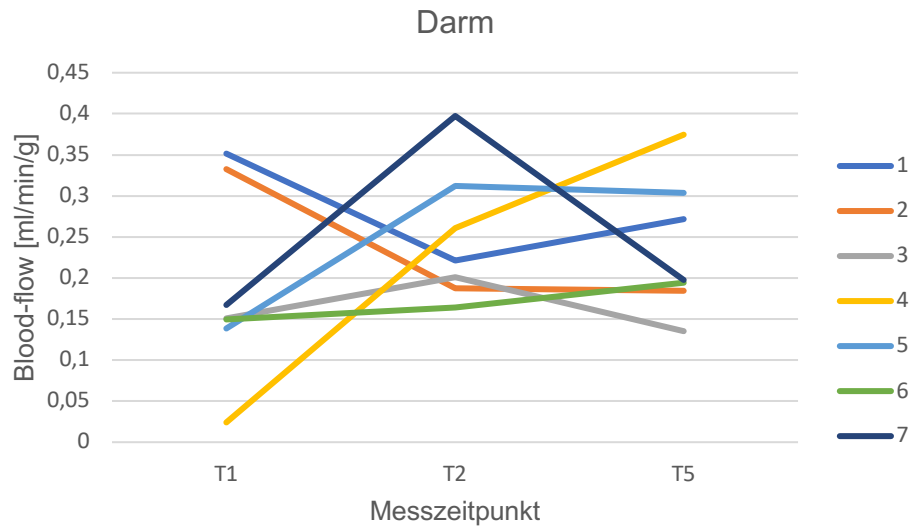
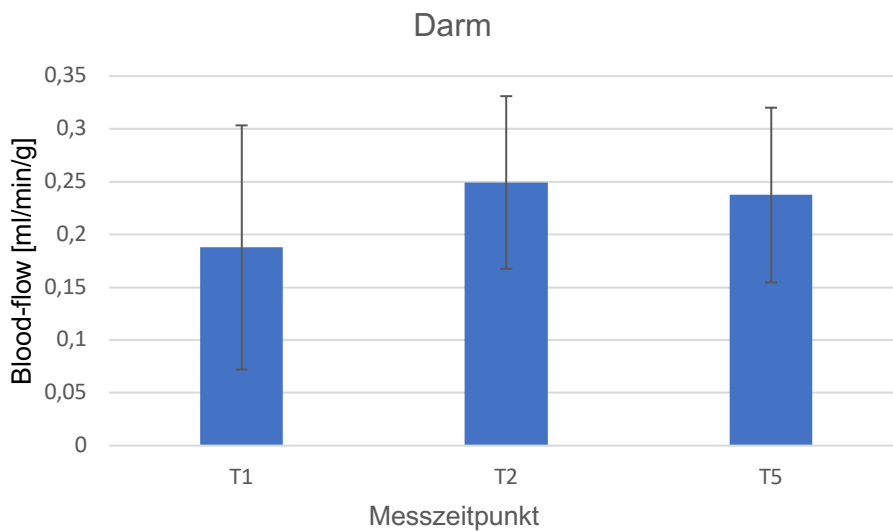


Diagramm 15: Mittelwerte mit Standardabweichung der Mikrosphärenkonzentration des Darm



### 3.4.3 Mikrosphärenkonzentration der linken und rechten Niere

Sowohl in der linken als auch der rechten Niere ist ein Abfall der Mikrosphärenkonzentration von T1 zu T2 festzustellen. Eine Ausnahme bildet Versuchstier 4, das eine kontinuierliche Steigerung der Messwerte beider Nieren von T1 bis T5 aufweist. Die gemessenen Werte der linken Niere steigen bei allen Versuchstieren, bis auf Tier 1 und 7, zu T5 wieder an, erreichen jedoch nicht den Ausgangswert. Bei Versuchstier 1 und 7 fallen die Konzentrationen sogar fast auf null ab (Diagramm 16). Die Tendenzen

der rechten Niere ähneln denen der linken. Ausgenommen davon sind die auffallend niedrigen Messwerte für Tier 3 und 6 bei T2, die zu T5 weiter absinken. Zusätzlich ist auch die Mikrosphärenkonzentration von Versuchstier 2 ab T2 nahe Null (Diagramm 17).

Diagramm 16: Mikrosphärenkonzentration der linken Niere

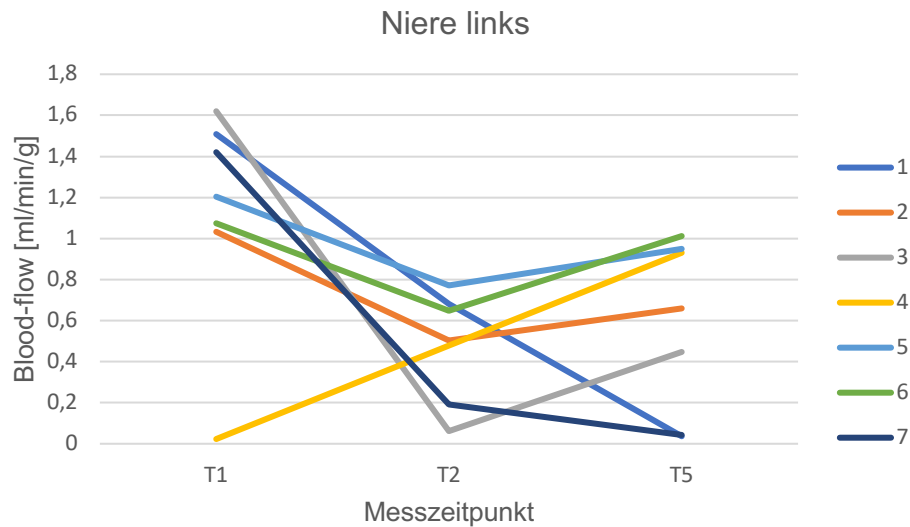
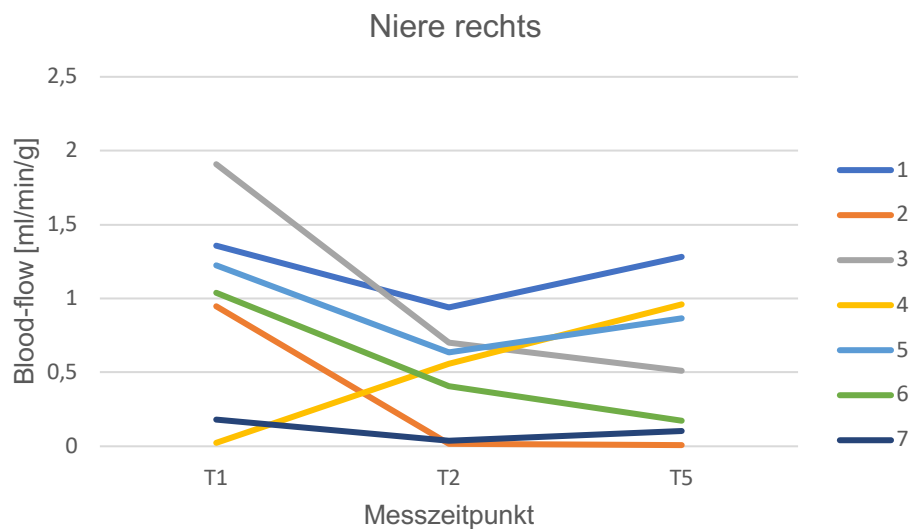


Diagramm 17: Mikrosphärenkonzentration der rechten Niere



Die Mittelwerte der Mikrosphärenkonzentration der linken und rechten Niere sind annähernd gleich. Bei beiden Organen ist der Mittelwert bei T2 im Vergleich zu T1 signifikant vermindert ( $p < 0,05$ ) und steigt zu T5 wieder an. Die Messwerte erreichen während des gesamten Versuches nicht den jeweiligen Ausgangswert ( $p < 0,05$ ). Trotz der vielen parallelen sind die Standardabweichungen der linken Niere geringfügig kleiner (Diagramm 18, Diagramm 19).

Diagramm 18: Mittelwerte mit Standardabweichung der Mikrosphärenkonzentration der linken Niere

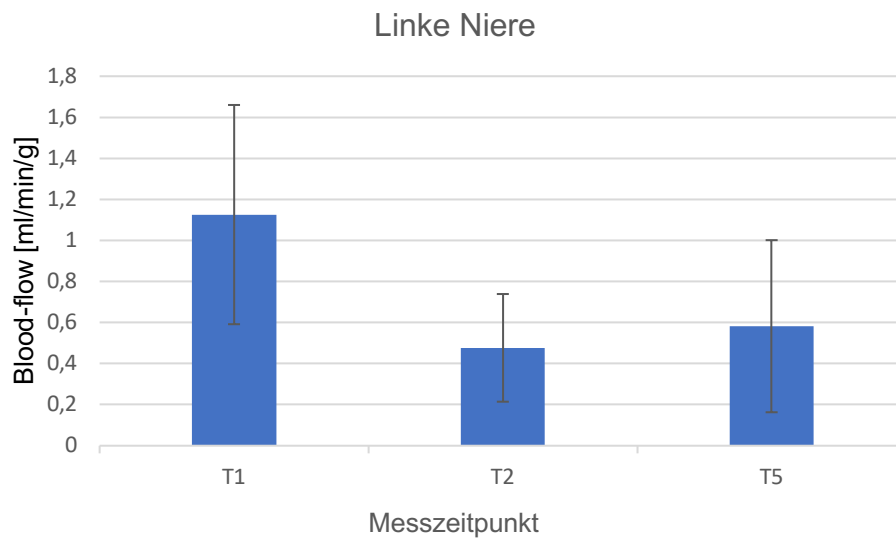
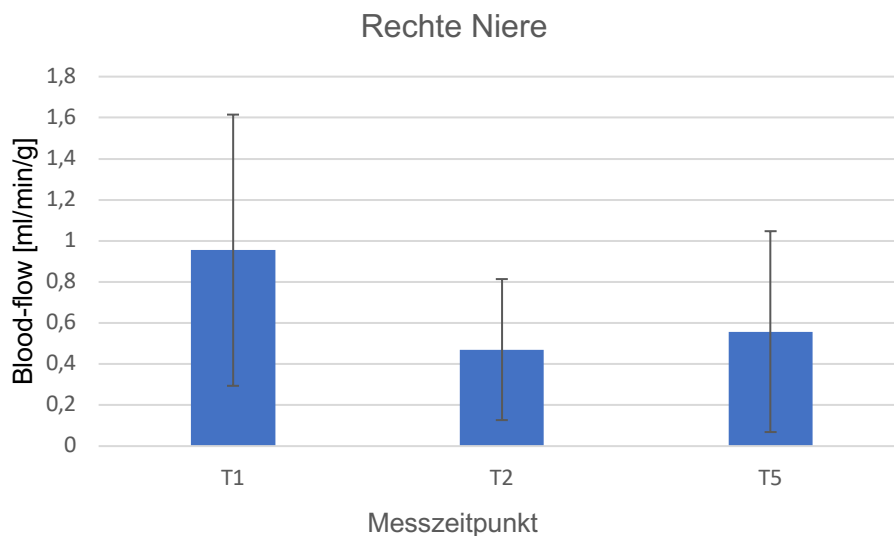


Diagramm 19: Mittelwerte mit Standardabweichung der Mikrosphärenkonzentration der rechten Niere



### 3.4.4 Mikrosphärenkonzentration des Rückenmarks

Die Konzentration der Mikrosphären in den Rückenmarksproben zeigen bei der Mehrzahl der Versuchstiere eine Steigerung von T1 über T2 zu T5. Einzig bei Tier 3 und 5 fällt der T5 Messwert niedriger im Vergleich zu T1 aus (Diagramm 20). Die Tendenz aus Diagramm 20 spiegelt sich noch deutlicher in den errechneten Mittelwerten des Diagramms 21 wider. Hier ist eine kontinuierliche nicht signifikante ( $p=ns$ ), Steigerung der Mittelwerte von T1 bis T5 zu verzeichnen

[T1:  $0,080 \pm 0,0311$ ; T2:  $0,097 \pm 0,071$ ; T5  $0,137 \pm 0,130$ ], wobei der Anstieg von T2 zu T5 noch einmal deutlich größer als der Anstieg von T1 zu T2 ist (Diagramm 21)

Diagramm 20: Mikrosphärenkonzentration des Rückenmarks

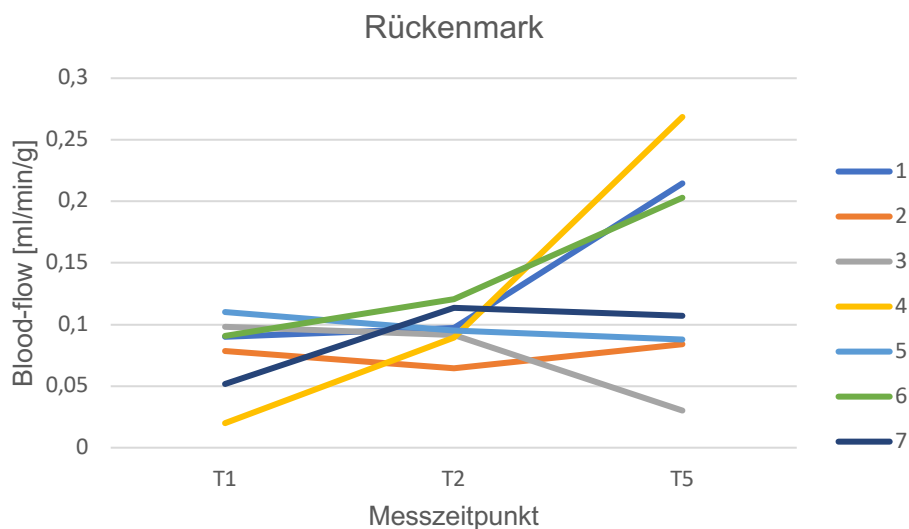
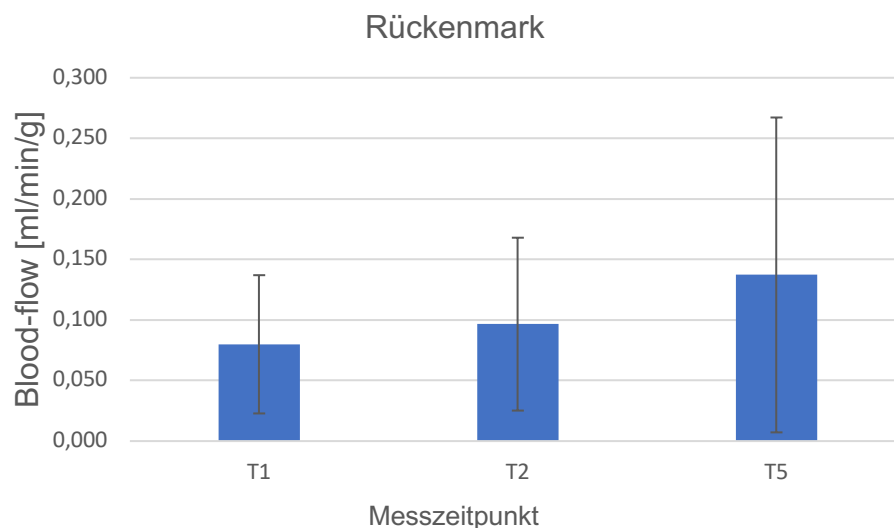


Diagramm 21: Mittelwerte mit Standardabweichung der Mikrosphärenkonzentration des Rückenmarks



# 4 DISKUSSION

---

- 4.1 HERZLUNGENMASCHINE
- 4.2 IMPLANTATION VON LUMALARTERIEN PRO UND CONTRA
- 4.3 FLUSSMESSUNG
- 4.4 OPERATIVE VERFAHREN
- 4.5 SPIDERGRAFT VERSUS OKTOPUS-HYBRID-BYPASS
- 4.6 KONVENTIONELLE OPERATION VERSUS SPIDERGRAFT
- 4.7 ENDOVASKULARE THERAPIE VERSUS SPIDERGRAFT
- 4.8 HÄMODYNAMIK UND BLUTGASANALYSE
- 4.9 MIKORSPHÄRENKONZENTRATIONEN
- 4.10 LIMITATIONEN



In dieser Arbeit wurde die nach der ersten Versuchsreihe modifizierte Spidergraft-Hybrid-Prothese in Bezug auf die Durchführung und die Protektion des Rückenmarks im Großtierversuch untersucht. Der Spidergraft stellt eine Synthese aus einem den apikalen Teil bildenden, thorakalen Aortenstent und einer daran angeschlossenen 6-armigen Rohrprothese zur anatomischen Rekonstruktion der Aorta abdominalis dar. Zwischen beiden Komponenten ist ein Kragen zur Fixierung in der Aorta in die Prothese eingenäht, der zusätzlich das Risiko einer Endo-Leckage minimiert. Ferner verhindert der Kragen, dass Blut zwischen Stent und Aortenwand in das Abdomen gelangen kann. Überdies können mit dem vorhandenen Safi-Loop gezielt einzelne Lumbalarterien in die Prothese inseriert werden. Dementsprechend ist mit einer besseren Rückenmarksp perfusion und einer geringeren Verschlussrate von Anastomosen, mit konsekutiver Minderperfusion der Organe, zu rechnen.

Die Implantation erfolgte ohne größere Blutverluste unter inflow occlusion, mittels Drosselung des Blutzufusses zum Herzen aus der V. cava inferior, über das aortale Ostium des Truncus coeliacus. Wesentlicher Vorteil der Applikation des Spidergraft via Aorta abdominalis ist die Vermeidung einer Thorakotomie mit Klemmung der thorakalen Aorta sowie der Einsatz einer HLM.

Unser Proof of Concept zeigt, dass die konsekutive Minderperfusion der Organe mittels Spidergraft verhindert wird (T1b-Messung, Diagramm 11, Tabelle 21). Dabei erfolgt die retrograde Perfusion der viszeralen Arterien über den zuvor anastomosierten, iliacalen Prothesenschenkel. Der Nachweis geschieht mittels der TTFM-Methode. Der Perfusionsgrad des Rückenmarkes und der Bauchorgane wurde zu jedem Messzeitpunkt außerdem mit der Mikrosphärentechnik gemessen.

Der Verzicht auf HML und Thorakotomie reduziert die Operationsdauer erheblich, was wiederum zu einer deutlich verkürzten Narkosedauer für den Patienten führt. Folglich wird auch der Eingriff weniger belastend. Dieser Umstand sollte sich auch in einer kürzeren Erholungszeit des Patienten und dadurch folgenden Reduktion der Krankenhaus-Verweildauer widerspiegeln.

Die Ergebnisse und die daraus resultierenden Vorteile des Spidergrafts zur Behandlung von thorakoabdominellen Aortenpathologien werden im Folgenden mit den gängigen operativen Verfahren verglichen und diskutiert.

## 4.1 HERZLUNGENMASCHINE

Mit dem Verzicht auf eine HLM während der Implantation des Spidergrafts können solche Komplikationen und negative Auswirkungen auf den Organismus vermieden werden, die durch den Kontakt des Patientenblutes mit einer körperfremden Oberfläche ausgelöst würden (74). Dieser Kontakt ruft eine Entzündungsreaktion durch Aktivierung der Gerinnungskaskade sowie humoraler und zellulärer Bestandteile des Immunsystems hervor, wodurch fatalerweise sogar ein SIRS ausgelöst werden kann (75-77).

Die Gerinnungskaskade wird in einen intrinsischen und einen extrinsischen Weg gegliedert. Beide Pfade münden in einer Aktivierung von Thrombin. Über Fibrinogenbildung entsteht ein Fibrinnetzwerk, welches das Grundgerüst eines Gerinnungsthrombus darstellt (78). Die Auslösung der Gerinnungskaskade führt neben der Aktivierung von verschiedenen proinflammatorischen Zellen, zu einer Entzündungsreaktion und Aktivierung des Komplementsystems. Dies wiederum bewirkt die Freisetzung von Zytokinen wie Interleukin-6, -8 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  sowie die Rekrutierung von Monozyten, Leukozyten und Neutrophilen, und verstärkt so noch die Entzündungsreaktion (76, 79-81). Jeder dieser proinflammatorischen Vorgänge wird durch den Kontakt von Blut mit körperfremden Oberflächen ausgelöst. Sie können zur Entstehung eines SIRS beitragen, welches lebensbedrohliche Komplikationen wie Nieren- und Lungenversagen sowie Leberschäden verursachen, und schließlich zum Multiorganversagen führen kann (81).

Bei bis zu 20% der Patienten treten im Anschluss an einen kardiopulmonalen Bypass behandlungsbedürftige Blutungskomplikationen auf (82). Sie entstehen unter anderem durch die notwendige Verdünnung des Blutes mittels Hämodilution, Verbrauch von gerinnungsaktiven Substanzen auf Grund der Aktivierung der Gerinnungskaskade und mechanische Zerstörung von Zellbestandteilen des Blutes durch die HLM. Diese Reaktionen treten bei zunehmender Operations- und Einsatzdauer des extrakorporalen Kreislaufes mit erhöhter Wahrscheinlichkeit auf (83-85). Zur Reduktion der Blutungsneigung werden dem Patienten im Anschluss an die Operation gerinnungsfördernde Medikamente verabreicht. Diese reichen jedoch oftmals nicht aus, sodass häufig auch Blutprodukte wie Erythrozytenkonzentrate, Blutplasma und Thrombozyten substituiert werden müssen (82, 84, 86).

Ebenfalls wird die zur Installation der HLM notwendige Thorakotomie überflüssig und führt somit zu einem insgesamt geringeren Operationstrauma.

Sowohl der Verzicht auf eine HML als auch die damit unnötige Thorakotomie bei der Implantation des Spidergrafts könnten sich positiv auf die Genesung der Patienten auswirken, zu einer kürzeren Krankenhausverweildauer und einer Reduktion der Kosten für das Gesundheitssystem führen.

## 4.2 IMPLANTATION VON LUMBALARTERIEN PRO UND CONTRA

Neben den zahlreichen Problemen, die mit der Nutzung einer HLM einhergehen, stellen neurologische Komplikationen nach Aortenoperationen für die Patienten eine deutliche Minderung der Lebensqualität dar. Hier ist insbesondere die Paraplegie auf Grundlage einer neuronalen Schädigung des Rückenmarkes durch Ischämie nach einer TAAA-Operation zu erwähnen. Gute Ergebnisse mit Paraplegieraten von 3,8-5% nach offenen Operationen und 3,9-31% für endovaskulären Therapien sind in der Literatur beschrieben (43, 87-89).

Die Blutversorgung des Rückenmarks wird hauptsächlich durch 3 Arterien, der ventral liegenden A. spinalis anterior und den dorsalseitig paarigen Aa. spinales posteriores gewährleistet. Die Gefäße entspringen aus der A. vertebralis und ziehen entlang des gesamten Rückenmarks von cranial nach caudal. Auf ihrem Weg werden sie von den Lumbal- und Intercostalarterien (Aa. intercostales posteriores) zusätzlich auf Segmentebene mit Blut versorgt (90, 91). Die wohl bekannteste und kaliberstärkste ist die A. radicularis magna, auch A. Adamkiewicz nach ihrem Entdecker benannt. Beim Menschen entspringt sie meist zwischen BWK 9 und 12 aus einer linksseitigen A. intercostalis posterior (92). Auch aus der A. iliaca interna wird die A. spinalis mit Blut gespeist. Sie ist zur Erhaltung der Durchblutung des Spinalmarks von größter Bedeutung (90). Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass der Spidergraft die Reimplantation von Lumbalarterien in den Safi-Loop ermöglicht, so die Rückenmarkspertfusion sicherstellen kann, und dadurch vermutlich einer Paraplegie entgegenwirkt (45, 93) (Diagramm 21). Jedoch sind von dieser Gefäß-Reimplantation zur Rückenmarksprotektion lange nicht alle Gefäßchirurgen überzeugt. Die Forschungsgruppe um Archer et al. erzielte

auch ohne Reimplantation von Lumbalarterien gute Ergebnisse in Bezug auf Paraplegieraten bei Patienten (94). Ihrer Ansicht nach ist ein ausreichendes, kollaterales Gefäßsystem um das Spinalmark herum vorhanden, welches durch künstliche Steigerung des MAD intra- und postoperativ eine suffiziente Blutversorgung gewährleistet (95). Zusätzlich werden während der Operation, vor Eröffnung der Aorta oder direkt im Anschluss daran, alle Lumbalarterien verschlossen, und so einem Steal-Phänomen vorgebeugt (96).

Im Widerspruch zu dieser Theorie stehen die Paraplegieraten im Rahmen der endovaskulären Versorgung, die in der Literatur in gleichem oder auch höherem Anteil beschrieben werden, trotz des beinahe gleichzeitigen, endoluminalen Verschlusses der Lumbalarterien (97).

Die Forschungsgruppe um Christian Etz vertritt eine ähnliche Ansicht wie Archer et al. Sie konnten als erste ein ausgeprägtes Kollateralnetzwerk von Blutgefäßen zur Versorgung des Rückenmarks am Yorkshire-Schwein durch ein Akrylharzperfusat darstellen. Dieses Kollateralnetzwerk könnte entscheidend für die Blutversorgung des Rückenmarkes nach dem Verschluss der Segmental- und Lumbalarterien sein (98). In weiteren Versuchen zeigte sich bereits nach 5 Tagen eine Anpassung des Gefäßnetzwerkes durch die hervorgerufene Hypoxie, in Form einer Zunahme des Durchmessers und longitudinalen Parallelisierung, hin zu den Sauerstoff-unterversorgten Arealen (99, 100). Zusätzlich konnten Etz et al. in einer retrospektiven Studie zeigen, dass die Paraplegieraten nach zweizeitig durchgeführte TAAA-Operationen, im Gegensatz zur einzeitigen Operation, signifikant geringer sind (101). Ob dies jedoch allein durch das Kollateralnetzwerk der Blutgefäße des Rückenmarks zu erklären ist und überhaupt auf den Menschen übertragbar ist, muss in zukünftigen Studien weiter untersucht werden. Andere Untersuchungen hingegen zeigen, dass die Reimplantation von Lumbalarterien, wenn auch nicht signifikant, der Wahrscheinlichkeit von Paraplegien nach Aortenersatz entgegenwirken (102). Ähnlicher Ansicht sind auch Safi et al., die sich bereits 1988 für dieses Vorgehen aussprachen (45). Daneben besteht Konsens, dass die Länge der Aortenprothese bei Verfahren ohne Reimplantation von Lumbalarterien einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Paraplegie darstellt (103, 104). Dies beschreibt einen weiteren Grund für die Reimplantation bei ausgedehnten, langstreckigen Aortenpathologien wie dem TAAA.

Sollte das intraoperative Neuromonitoring nach der Entfaltung des thorakalen Stentanteils des Spidergrafts eine drohende, spinale Ischämie anzeigen, kann eine Thorakotomie mit dem Ziel der Reimplantation von Lumbalarterien im Bereich von BWK 8-12, durchgeführt werden. Neben der Reimplantation und der Prothesenlänge bedeutet auch die Klemmzeit der Aorta und die damit einhergehende Unterbrechung des Blutflusses zum Rückenmark einen entscheidenden Faktor für die Entwicklung einer Paraplegie (105, 106). Dies stellt, neben der Perfusion der Bauchorgane, einen Hauptgrund für die Verwendung einer HLM bei der offenen Operation dar. Somit kann die Ischämiezeit auf die Dauer der Reimplantation der Lumbalarterien in die Prothese verkürzt werden. Während der Reimplantation erfolgt die Blutversorgung des Rückenmarkes zusätzlich über die Ae. vertebrales und die bei Ae. Iliacae communes. Trotz des Verzichtes auf die HLM bei der Verwendung des Spidergrafts, muss das Spinalmark wegen der sehr kurzen Implantationszeit des thorakalen Stents in der Aorta und dem direkt im Anschluss daran beginnenden, retrograden Blutfluss durch die abdominale Aorta nur wenige Minuten ohne die Blutversorgung aus den Ae. Iliacae communes auskommen. Die Liquordrainage hat sich, unabhängig von der Operationstechnik, in den letzten Jahren als wichtiges Instrument erwiesen. Während und nach der Operation kann es auf Grund der Ischämie und der anschließenden Reperfusion zu kleinen Ödemen und einem Druckerhöhung im Spinalkanal kommen. Eine Druckerhöhung führt zwangsläufig zu einer Minderperfusion, vergleichbar mit einem Druckerhöhung im Schädel. Zur Druckminderung wird dem Patienten bei der Operationsvorbereitung eine Liquordrainage gelegt. Mit dieser kann, auch im Anschluss auf Station, bei Bedarf Liquor abgelassen, und somit die Durchblutung des Rückenmarks konstant gehalten werden. In früheren Studien von Coselli et al. und Safi et al. konnte so eine signifikante Reduktion der Paraplegierate nach TAAA-Operationen gezeigt werden (107, 108).

Diese ließ sich nach der Anwendung des CSF drain status / Oxygen delivery / Patient Status-Protokolls (COPS-Protokoll) weiter reduzieren. Dazu wird ein Zieldruck im Spinalkanal von weniger als 5mmHg bei nicht begrenzter Fördermenge angestrebt (109). Steigt der Druck über den Zielwert ohne neurologische Symptome hervorzurufen, wird die Drainagemenge auf maximal 15ml/h begrenzt, um ein Liquorverlust-Syndrom zu vermeiden. Treten dennoch im Verlauf neurologische Ausfälle auf, wird der Zieldruck weiter gesenkt und das COPS-Protokoll angewendet (110, 111). In einer im Jahr 2017

von Sandhu et. al. veröffentlichte Studie wurde festgestellt, dass der systolische Blutdruck und nicht, wie bisher angenommen, der MAD einen weitaus entscheidenderen Einfluss auf die Perfusion des Spinalkanals und somit auf die Entstehung einer Paraplegie hat. Aus diesem Grund wurde der MAD in dem überarbeiteten COPS-Protokoll durch den systolischen Blutdruck ersetzt und empfohlen diesen, wenn nötig, auch medikamentös über 130 mmHg zu halten (112).

Abbildung 7: COPS-Protokoll

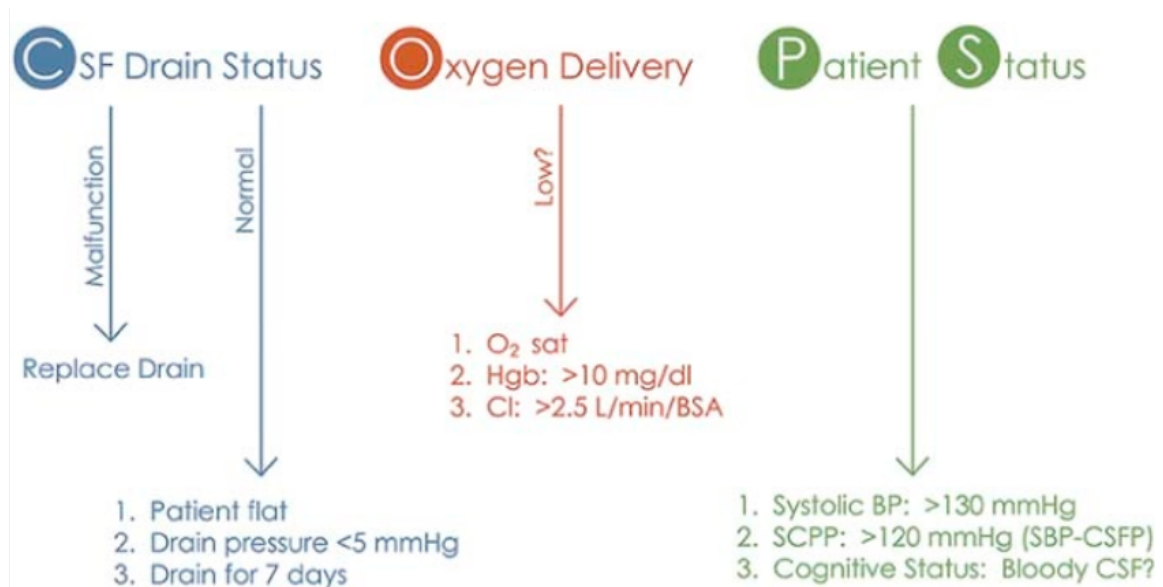


Abbildung aus Sandhu HK, Evans JD, Tanaka A, Atay S, Afifi RO, Charlton-Ouw KM, et al. Fluctuations in Spinal Cord Perfusion Pressure: A Harbinger of Delayed Paraplegia After Thoracoabdominal Aortic Repair. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 2017

O<sub>2</sub> sat = O<sub>2</sub>-Sättigung, Hgb = Hämoglobingehalt im Blut, Ci = Herzindex, BSA= Körperoberfläche, Systolic BP = Systolischer Blutdruck, SCPP = Perfusionsdruck des Spinalkanals, CSF = Liquordrainage

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass trotz medizinischen Fortschrittes im Bereich der Anästhesie und Chirurgie, die Möglichkeit der Reimplantation von Lumbalarterien weiterhin ein entscheidender Vorteil der offenen Operation darstellt. (113). Gleichwohl erzielen Kombinationen aus der Reimplantation von Lumbalarterien, der postoperativen Erhöhung des MAD, einer möglichst kurze Aortenklemmzeit und die Verwendung einer Liquordrainage unter Berücksichtigung des COPS-Protokoll vermutlich die besten Ergebnisse. All diese Ansätze tragen entscheidend zur Vermeidung einer Paraplegie bei Patienten nach TAAA-Operationen bei (94, 113-116).

Die gemessenen Mikrosphärenkonzentrationen des Rückenmarks stützen ebenfalls die Annahme, dass die Reimplantation von Lumbalarterien der Perfusion des Spinalmarks zu Gute kommt. Sie ist mit der Blutperfusion gleich zu setzen (Diagramm 1, Diagramm 21) (64). Der Verlauf zeigt nicht nur eine gleichbleibende Konzentration, sondern bei konstantem systolischem Blutdruck sogar einen deutlichen Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert. Somit ist die verbesserte Durchblutung weder auf einen erhöhten systolischen Blutdruck oder MAD, noch auf eine Parallelisierung des Kollateral-Netzwerkes im Sinne von Etz et al. zurückzuführen, da der Zeitraum der Nachbeobachtung deutlich zu kurz war. Ob die Neurone des Rückenmarks nach der Prothesenimplantation funktionsfähig blieben, konnte nicht festgestellt werden, da die Versuchstiere weder aus der Narkose erweckt, noch SSEP bzw. MEP aufgezeichnet wurden.

#### 4.3 FLUSSMESSUNG

Der Blutfluss in den Abgangsgefäßen der Aorta wurde durch Ultraschall mittels der TTFM-Methode, die genaue Messungen erlaubt, erhoben (69). Eindeutig zu erkennen ist, dass sämtliche Gefäße zu den jeweiligen Messungen durchblutet sind und somit kein Gefäßverschluss durch einen Thrombus, Abknickung des Prothesenschenkels oder ähnliches vorlag. Von entscheidender Bedeutung zum Nachweis, dass die Implantation des Spidergrafts ohne Verwendung einer HLM möglich ist (Proof of Conceptp), wird die post-Stent-Flussmessung (T1b) durchgeführt. Dabei strömt das Blut durch den thorakalen Stentanteil über einen Iliacal-Schenkel, der kurz vor der Aortentrifurkation aufgenäht ist, in die Aorta abdominalis. Von dort fließt das Blut antegrad in die Beine und retrograd in beide Nierenarterien, die AMS, die A. mesenterica inferior und in die Lumbalarterien. Der Truncus coeliacus wird direkt nach der Entfaltung des Stentanteils mit dem dafür vorgesehenen Prothesenschenkel anastomosiert, damit schnellstmöglich alle Bauchorgane mit Blut versorgt werden. Die Flusswerte der post-Stent-Messung zeigen einen suffizienten Blutfluss in allen Gefäßen, der speziell für den Truncus coeliacus stark gesteigert ist (Diagramm 11). Dieses Phänomen der erhöhten Flussrate des Truncus wird als reaktive, postokklusive Hyperämie be-



zeichnet. Bereits Schretzenmayr beschrieb 1933, dass nach einer Ischämie-Phase ein gesteigerter Blutfluss in dem betroffenen Versorgungsareal herrscht (117). Sie wird durch eine Ansammlung von Metaboliten wie Stickstoffmonoxid, Wasserstoff- und Kaliumionen, der myogenen Tonusabnahme und durch die endothel-vermittelte Dilatation ausgelöst. Das Ausmaß der Hyperämie ist auch abhängig von der Ischämiezeit. Vereinfacht gesagt, je länger die Ischämie andauert, desto größer ist das Ausmaß der reaktiven Hyperämie. (118, 119).

Gleichwohl bleibt die Frage, warum nur der Truncus coeliacus einen so starken Anstieg der Flussrate verzeichnet. Zwei Punkte sind dafür entscheidend: Zum einen ist der Truncus coeliacus neben den Gefäßen der Aortentrifurkation das einzige, welches anterograd mit Blut versorgt wird. Alle übrigen Gefäße werden retrograd durch den iliacalen Prothesenschenkel perfundiert, der den gleichen Durchmesser wie der Truncus-Prothesenschenkel besitzt. Zum anderen setzt sich die Ischämiezeit des Truncus coeliacus aus der Implantationszeit und der Zeit für seine Anastomosierung zusammen. Sie ist somit deutlich länger und bedeutet folglich eine stärker ausgeprägte, reaktive Hyperämie.

Der positive Ausreißerwert der linken Niere des Versuchstiers 7 mit 725 ml/min bei der T5-Messung stellt nur dem Anschein nach einen positiven Ausreißer dar. Betrachtet man die Mikrosphärenkonzentration von nahe Null in Tier 7 bei T5 dazu, stehen die beiden Messwerte in deutlicher Diskrepanz zueinander (Diagramm 8, Diagramm 16). Der hohe Flusswert der linken Niere lässt sich durch einen Verlust ihrer einzigartigen Autoregulationsfähigkeit, die aus der myogenen Reaktion und dem tubulo-glomerulären Rückkopplungs-Mechanismus besteht, erklären (120, 121). Aufgrund dessen ist anzunehmen, dass die linke Niere während der Nachbeobachtungszeit von T2 zu T5 ihre Autoregulationsfähigkeit in Folge einer Ischämie durch Zelluntergang möglicherweise verloren hat (Diagramm 8). Während jeder Flussmessung der linken Niere wird das parietale Peritoneum mit samt seinem Inhalt angehoben. Dabei kann es auch zu einer Wiederherstellung der Perfusion mit resultierender, reaktiver, postokklusiver Hyperämie kommen. Die renale Autoregulation erklärt auch die dezent absinkenden Flusswerte der linken Niere bei allen anderen Versuchstieren und den damit einhergehenden, leichten Abfall der Organperfusion, gemessen an den Mikrosphären.



## 4.4 OPERATIVE VERFAHREN

Die Inzidenz thorakoabdomineller Aortenaneurysmen stellt in Deutschland mit 5,9 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr ein seltenes, und trotz des stetigen, medizinischen Fortschritts immer noch schwierig zu behandelndes sowie mit einer hohen Mortalität vergesellschaftetes Krankheitsbild dar (33). Derzeit gibt es drei etablierte Verfahren zur Ausschaltung eines TAAA. Zu ihnen zählen die konventionelle Operation, die endovaskuläre Therapie sowie die Hybrid-Operation. Im Folgenden werden die jeweiligen Therapieverfahren mit dem Einsatz des neuen Spidergraft verglichen, die Stärken und Schwächen diskutiert.

## 4.5 SPIDERGRAFT VERSUS OKTOPUS-HYBRID-BYPASS

Der erstmals 1999 vorgestellte Oktopus-Bypass ist eine Kombination aus endovaskulärer Versorgung der thorakoabdominellen Aorta mit vorgeschalteter, offener Anastomosierung der abdominalen Gefäßabgänge der Aorta (57). Das versorgende Gefäß besteht entweder aus einem nicht aneurysmatisch veränderten Abschnitt der Aorta selbst, oder einer der beiden Aa. iliacae communes (122). Ein Anschluss des Oktopus-Bypass an eine im Vorhinein implantierte, aorto-bi-iliakale Y-Prothese ist auch möglich. Diese nicht anatomische Aorten-Rekonstruktionen ergibt sehr lange Prothesenschenkel mit deutlich erhöhtem Okklusionsrisiko und daraus resultierender, möglicher Minderperfusion bis hin zur Organischämie (62, 123). Werden die anatomische Rekonstruktion der Hybrid- und offenen Operationen verglichen, ist eine deutlich höhere Re-Interventionsrate bei den Hybrid-Operationen auf Grund von Prothesenokklusionen beschrieben (62, 124). Bei Verschluss des Prothesen-Hauptstamms oder des Hauptversorgungsgefäßes, auf welches die Prothese genäht ist, droht schlimmstenfalls die Minderperfusion aller Bauchorgane.

Mit dem Spidergraft ist eine anatomische Rekonstruktion der viszeralen Arterien möglich. Die Prothesenschenkel sind in Relation zur offenen- oder Hybrid-Operation deutlich kürzer, was sich wiederum positiv auf die Okklusionsrate und die damit einhergehende Re-Interventionsrate auswirken kann.

Andere Komplikationen nach Hybrid-Operationen sind Endoleaks durch überstentete

Spinalarterien im thorakalen und lumbalen Bereich, die nicht selten behandlungsbedürftig werden (54, 125). Eine damit verbundene, jedoch für den Patienten weitaus größere Beeinträchtigung, stellt eine Ischämie des Rückenmarks mit konsekutiver Querschnittssymptomatik dar. Das Risiko, einen Querschnitt und/oder ein behandlungsdürftiges Endoleak zu erleiden, steigt mit der Länge des Aortenstents und jeder weiteren, überstenteten Spinalarterie (126). Selbiges gilt allerdings auch für den Bereich des thorakalen Stentanteils des Spidergrafts, da auch dort bei der Entfaltung die Aa. intercostales posteriores durch Überstentung verschlossen werden können. Jedoch verhindert der mit der Aorta vernähte Kragen des Spidergrafts eine Blutung aus diesen Gefäßen in das Abdomen und kann gleichzeitig zu einer Stase führen. Dadurch wird die Blutgerinnung gefördert und etwaige Endoleaks tamponieren sich von selbst. Der wohl größte Vorteil des Spidergrafts gegenüber dem Oktopus-Bypass ist die Möglichkeit der Reimplantation von Lumbalarterien. Bei der offenen und anatomischen Rekonstruktion mit dem Spidergraft wird die abdominale Aorta intraoperativ der Länge nach von cranial nach caudal eröffnet. Lumbalarterien die zur Reimplantation geeignet sind, können selektiv in den Safi Loop des Spidergrafts implantiert werden. Die übrigen Arterien werden zur Vermeidung von Endoleaks zeitnah übernäht. Dieses Vorgehen ist bei einer endovaskulären Versorgung der gesamten Aorta nicht möglich.

Eine Diskussion über das für und wider des Hybrid-Eingriffs in ein- oder zweizeitiger Operation hat bereits begonnen. Der klare Vorteil eines einzeitigen Vorgehens ist der kürzere Krankenhausaufenthalt und die sofort gebannte Gefahr einer postoperativen Aneurysmaruptur. Für die zweizeitige Technik spricht die kürzere Operationsdauer mit reduzierter Gefahr von Blutverlusten, Hypothermie und Gerinnungsstörungen, sowie die besseren Ergebnisse bezüglich neurologischer Komplikationen des Rückenmarks (63, 127, 128). Zwischen beiden Eingriffen liegen meist nur wenige Tage, in denen der Patient bis zum Abschluss der Nachbehandlung auf der Station verbleibt. Mit dem dadurch längeren Krankenhausaufenthalt des Patienten geht auch eine Erhöhung der Behandlungskosten einher (129). Durch eine Operation unter Verwendung des Spidergrafts kann ein zweigeteilter Eingriff vermieden werden, sofern sein Stentanteil das komplette thorakale Aneurysma versorgen kann.

Ferner kann die TEVAR-Implantation nur unter Durchleuchtung und Kontrastmittelgabe erfolgen. Das KM ist besonders für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gefährlich, da es bei diesen zum Nierenversagen führen kann. Iatrogenes Nierenversagen im Krankenhaus wird in 10% der Fälle nach Gabe von jodhaltigem KM berichtet (130). Daneben kann jodhaltiges KM in seltenen Fällen eine Hyperthyreose induzieren (131). Nicht zu vergessen sei die meist nicht unerhebliche Strahlenbelastung des Patienten während der Stentimplantation. Hierbei sind insbesondere junge Patienten mit angeborener Bindegewebsschwäche erwähnenswert, die auf Grund erhöhtem Aneurysma-Risiko bereits sehr früh einen prophylaktischen Ersatz der gesamten Aorta erhalten. Die Implantation des Spidergrafts hingegen kann unter transösophagealer Endosonographie erfolgen und erspart somit dem Patienten eine hohe Strahlen- und KM-Exposition.

#### 4.6 KONVENTIONELLE OPERATION VERSUS SPIDERGRAFT

Die konventionelle Operation von Aortenaneurysmen wird seit den 1950er Jahren erfolgreich durchgeführt. Mit der Entwicklung der HLM konnten in den folgenden Jahren auch thorakoabdominelle Aneurysmen versorgt werden. Bis heute wird ein extrakorporaler Kreislauf in Form einer HLM oder eines partiellen Linksherz-Bypass bei großen Aortenoperationen verwendet (39, 43, 132, 133).

Der Einsatz der HLM ist bei Verwendung des Spidergrafts entbehrlich, da über den iliakalen Prothesenschenkel eine retrograde Perfusion der viszeralen Arterien etabliert wird. Die Ischämie-Zeit der einzelnen Organe setzt sich aus der Dauer der Implantationszeit des thorakalen Stentgrafts und der jeweiligen Anastomose zum End-Organ zusammen. Somit sind die Organe während der Operation nahezu durchgehend mit einem physiologischen und pulsatilen Blutfluss versorgt, und die Ischämie-Zeit sollte im Vergleich zur offenen Operation deutlich verkürzt sein.

Überdies bedingt die konventionelle Behandlung eines TAAA immer einen Zwei-Höhleneingriff mit Eröffnung des Thorax, partieller Durchtrennung des Diaphragmas und einer Ein-Lungen-Ventilation während der Präparation und Anastomosierung der thorakalen Aorta (133). Der Spidergraft hingegen wird ausschließlich über das Abdomen

eingebraucht, eine Thorakotomie somit vermieden, und das entstehende Operations-trauma für den Patienten deutlich reduziert (134). Ohne partielle Durchtrennung des Zwerchfells, Eröffnung des Thorax und der Ein-Lungen-Ventilation ist davon auszu-gehen, dass die sonst häufig auftretenden postoperativen, pulmonalen Komplika-tionen weitaus seltener auftreten werden (135). Für jene Patienten, die auf Grund ihrer pulmonalen Reserve bisher von einer offenen Operation ausgeschlossen waren, kann die Behandlung mit dem Spidergraft eine wertvolle, neue Behandlungsmöglichkeit darstellen.

Der Verzicht auf Thorakotomie und HLM verkürzt die Operationsdauer erheblich und führt auch zu einer verkürzten Narkosedauer für den Patienten. In Anbetracht der ge-nannten und zahlreichen Vorteile sollte der gesamte Eingriff für den Patienten weniger belastend sein. Dieser Umstand wird sich auch in einer reduzierten Erholungszeit für den Patienten, dem dadurch bedingten kürzeren Krankenhausaufenthalt, und insbe-sondere auch in einer Kostenreduktion für die Behandlung widerspiegeln.

#### 4.7 ENDOVASKULÄRE THERAPIE VERSUS SPIDERGRAFT

Bei der endovaskulären Therapie wird analog dem Oktopus-Bypass der aneurysma-tisch veränderte Abschnitt der Aorta mit einem endoluminalen Stent versorgt. In den Stentgraft der TEVAR sind Fenestrierungen bzw. kleine Branches eingenäht, durch die das Blut in den Truncus coeliacus, die AMS und in beide Nierenarterien fließt. Somit ist kein zweiter Eingriff nötig und die Implantation erfolgt komplett über eine der beiden Aa. femorales. Für den Patienten bedeutet diese Therapie eine minimale Belastung mit einem geringeren Operationstrauma in Relation zu den sonst üblichen Behandlungsoptionen. Damit verbundenen ist eine schnellere Genesung mit durch-schnittlich kürzerem Krankenhausaufenthalt. Aus diesem Grund werden insbesondere ältere Patienten mit einer höheren Anzahl an Komorbiditäten wie beispielsweise Dia-betes mellitus, Niereninsuffizienz, arteriellem Hypertonus oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, mittels TEVAR behandelt (26, 136).

In Bezug auf neurologische Komplikationen wie Schlaganfall oder Paraplegie nach endovaskulären Behandlungen, sind die Ergebnisse ähnlich derer nach offener TAAA Operation (137, 138).

Andere Studien belegen, dass Parameter wie die Krankenhausmortalität, die Sterblichkeit in den ersten 30 Tagen nach der Operation und die Überlebensrate der Patienten nach 5 bzw. 10 Jahren keine signifikanten Unterschiede zwischen der endovaskulären und der offenen Operationstechnik aufweisen (26, 46, 139).

Ein völlig anderes Bild ergibt sich für die Zahl der Reinterventionen, die überwiegend auf Endoleaks nach endovaskulären Therapien zurückzuführen sind.(137, 140). Für den Patienten bedeutet es eine erneute Operation inklusive der üblichen Operationsrisiken und einen weiteren Krankenhausaufenthalt. Da der Spidergraft eine Kombination beider Verfahren darstellt, sollte die Mortalität vergleichbar gering sein. Andererseits dürften die Reinterventionsraten auf Grund des deutlich kürzeren und nur thorakal einliegenden Stents und des eingenähten Kragens zwischen den Prothesenabschnitten sehr viel geringer ausfallen.

Der minimalinvasive Zugang bei endovaskulären Verfahren über die Leistengefäße kann sich jedoch auch als Nachteil erweisen, sollten die Gefäße atherosklerotisch erkrankt sein. Durch die Veränderung der Gefäßbeschaffenheit kann es unmöglich sein, den Stentgraft der TEVAR einzubringen, ohne das Gefäß zu beschädigen oder sogar zu zerreißen. Auch stark geknickte Zugangsgefäße stellen ein enormes, technisches Problem bis hin zur Undurchführbarkeit der Implantation dar (141). Die Operation mittels Spidergraft stößt auf keines dieser Probleme. Im Gegensatz dazu kann sogar die iliaceale Gefäßachse im gleichen Eingriff mitbehandelt werden. Darüber hinaus erhöhen endovaskuläre Verfahren das Risiko einer Paraplegie, dass mit zunehmender Überstentung der Lumbal- und Interkostalarterien wächst, da es keine Möglichkeiten der Reimplantation gibt. Komplikationen und Risiken bezüglich Kontrastmittelgabe und Röntgenstrahlung treten vergleichbar zur Oktopus-Bypass-Prozedur auf.

Ein weiter Vorteil des Spidergrafts liegt in der Behandlung von Patienten mit genetisch bedingten Bindegewebsdefekten wie dem Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom. Diese Patienten benötigen auf Grund ihrer Erkrankung bereits in jungen Jahren einen präventiven Ersatz der gesamten Aorta (142, 143). Momentan wird dieses Prozedere in drei einzelnen Operationen durchgeführt. In der ersten Sitzung wird der Aortenbogen in einer offenen Operation durch einen Frozen-Elephant-Trunk ersetzt. Im zweiten Schritt wird eine Y-Prothese zum Ersatz der Iliacalen Gefäßachse implantiert, sodass apikal und kaudal sichere Landezonen für die im letzten Schritt durchgeführte

endovaskuläre Versorgung der Aorta zu Verfügung stehen. Mit der Verwendung des Spidergrafts werden die beiden letztgenannten Eingriffe in einem Schritt zusammengefasst, womit dem Patienten eine Operation erspart werden kann. Zusätzlich ist die Möglichkeit der Reimplantation von Lumbalarterien zur Verminderung des Risikos neurologischer Komplikationen gegeben (144).

#### 4.8 HÄMODYNAMIK UND BLUTGASANALYSE

Das hämodynamische Monitoring wurde zur Kreislauf- und Narkoseüberwachung benötigt und garantierte ferner stetig gleichbleibende Parameter während der verschiedenen Messzeitpunkte. So war es möglich, die Implantation und den Spidergraft selbst weitestgehend unbeeinflusst von anderen Faktoren zu untersuchen. Trotzdem zeigten sich unabhängig von den auch am Menschen praktizierten, standardmäßigen, intraoperativen Optimierungsmaßnahmen wie zum Beispiel Flüssigkeitssubstitution, einzelne Veränderungen der Versuchsparameter.

Deutlich auffällig ist, dass der MAD auf Grund des signifikanten Abfalls des diastolischen Blutdrucks im Anschluss an die Implantation des Spidergrafts sinkt, und während der restlichen Versuchszeit auf diesem niedrigeren Wert konstant bleibt (Diagramm 1, Diagramm 3). Der Abfall des diastolischen Blutdrucks ist im Sinne eines capillary leaks im Zuge eines SIRS zu interpretieren, welches bei der Versuchsreihe durch unsteriles Arbeiten und die Wiederverwendung von OP-Material zu erklären ist. Das capillary leak syndrome kann beispielsweise bei Sepsis, SIRS, im Rahmen anderer Krankheitsbilder, idiopathisch oder auch durch Medikamente wie dem Chemotherapeutikum Gemcitabin verursacht werden. Die Folge ist immer eine Verschiebung von Flüssigkeit aus dem Gefäßsystem in den interstitiellen Raum (145).

Die Hyperpermeabilität der Gefäße wird hierbei durch verschiedenste Zytokine wie IL-2, IL-11, IL-12 und TNF- $\alpha$ , aber auch Gemcitabin oder monoklonale Antikörper hervorgerufen (146-148). Dabei weist jedes capillary leak die gleiche Pathophysiologie auf. Die Metabolite steigern die kapilläre Permeabilität für Plasmaproteine, denen entsprechend dem osmotischen Gradienten die Flüssigkeit nachfolgt (149, 150).

Das Operationstrauma und der provisorische Verschluss von Thorax und Abdomen während des Versuches triggern ohnehin ein SIRS (151).



Dies geht mit weiteren Flüssigkeitsverlusten und entsprechendem Abfall des diastolischen Blutdrucks einher.

Das Blut der Versuchstiere wird zu jedem Messzeitpunkt mittels BGA untersucht. Auffällig ist der signifikante Anstieg der Laktatkonzentration im arteriellen und venösen Blut im Anschluss an die Implantation des Spidergrafts (Tabelle 13, Tabelle 14). Die Laktatkonzentration liefert einen indirekten Anhalt für die Sauerstoffversorgung in den Organen und damit auch für den Grad der Ischämie. Laktat fällt vermehrt bei anaerobem Metabolismus, Schock, Sepsis und erhöhter Muskelaktivität an (152). Nach dessen Abtransport aus dem Gewebe durch das venöse und arterielle Blut wird es zum Herzen befördert und vermischt sich dort (153).

Aus diesem Grund ähneln sich die gemessenen Laktatwerte des arteriellen und venösen Blutes sehr stark. Das Maximum der Laktatkonzentration ist bei T2 zu sehen und spiegelt somit die Ischämiephase während der Implantation des Spidergrafts wider. Bis zum nächsten Messzeitpunkt sinken die Werte wieder ab, was für eine Reoxygenierung des Gewebes spricht. Die anhaltend erhöhten Laktatkonzentrationen gegenüber dem Ausgangswert sind am ehesten durch das beginnende SIRS und das Operations-trauma zu erklären. Um die Durchblutung der Organe und des Spidergrafts zu verifizieren, wurde zusätzlich nach der Stent-Implantation eine CT-Angiographie durchgeführt

*Abbildung 8: CT-Angiographie des Spidergrafts*



## 4.9 MIKROSPHÄRENKONZENTRATIONEN

Die gemessene Mikrosphärenkonzentration ist der Blutperfusion des Versuchstieres äquivalent und auch nach der Implantation des Spidergrafts, bis auf einige Ausnahmen, in allen Organen ausreichend gut. Um die verschiedenen Messzeitpunkte darzustellen und Messfehler durch Akkumulation der Sphären zu vermeiden, werden immer verschiedene Farbstoffe appliziert.

Eine der erwähnten Ausnahmen stellt Versuchstier 4 dar, bei dem alle T1-Werte sehr niedrig ausfallen und somit deutlich von den anderen Versuchstieren abweichen. Der reine Messwert deutet auf eine Minderperfusion aller Organe hin. Da der erste Messzeitpunkt jedoch ohne Manipulation am Gefäßsystem und vor der Implantation des Spidergrafts liegt, muss es sich um einen Messfehler handeln. Dieser ist am ehesten auf eine falsch hohe Messung der Referenzprobe zurückzuführen. Durch die zu hohe Referenz wird die Mikrosphärenkonzentration falsch niedrig berechnet. Zusätzlich wird diese Interpretation durch die Flussmessungen bestätigt, die bei allen Gefäßabgängen im Mittel der Versuchsgruppe liegen. Eine genau entgegengesetzte Konstellation der Mikrosphärenkonzentration, die aber nach dem gleichen Prinzip entsteht, zeigt sich bei Versuchstier 7 für Leber und Darm während der T2- und T5-Messung (Diagramm 12, Diagramm 14). Dort sind jeweils sehr hohe Konzentrationen vorhanden, die auf eine gesteigerte Perfusion, welche sich auch in den Flussmessungen widerspiegelt, hindeuten.

Betrachtet man die Mikrosphärenkonzentration der linken Niere genauer fällt schnell auf, dass die Werte bei T5 für Tier 5 und 7 nahe Null liegen, die Flusswerte für die Messzeitpunkte und Versuchstiere aber die höchsten in der Gruppe sind (Diagramm 8, Diagramm 16). Die einzig logische Schlussfolgerung wäre eine zu geringe Perfusion der Niere durch Abknickung oder Kompression des zuführenden Prothesenschenkels. Auf Grund der links-retroperitonealen-Präparation und der Lage der linken Niere ist der Prothesenschenkel im Vergleich zu den anderen relativ lang und neigt zur Abknickung. Die sehr hohen Flusswerte sind durch die post-Okklusions-Hyperämie zu erklären.



#### 4.10 LIMITATIONEN

Eine direkte Übertragung der tierexperimentell erhobenen Daten auf den Menschen ist aufgrund der spinalen Blutversorgung am Schweinmodell nicht vollständig möglich. Die spinale Blutversorgung des Schweins weist eine stark ausgeprägte Kollateralisierung zwischen den Arterien auf, die so im menschlichen Organismus nicht vorhanden ist. Somit lassen sich aus der mittels Mikrosphären gemessenen Perfusion des Rückenmarks nur indirekte Schlüsse ziehen.

Darüber hinaus wurden in der Studie weder SSEP bzw. MEP der Neurone des Rückenmarks aufgezeichnet, noch die Versuchstiere im Anschluss an die Operation aus der Narkose erweckt. Dementsprechend gibt es auch keinerlei Überlebens- oder Langzeitdaten.

Ferner erfolgte die Implantation der Prothese am gesunden Gefäßmodell. Eine Implantation im Dissektions- oder Aneurysmamodelle wurde bislang nur ex-vivo durchgeführt. Die Kohortengröße mit 7 Versuchstieren und die wiederholten T-Teste schränkt die statistische Aussagekraft ein.

Bis heute konnte der Spidergraft in vivo nur am Versuchstier getestet werden, da er sich aktuell noch im medizinischen Genehmigungsverfahren befindet und somit bisher über keine Zulassung zur Anwendung am Menschen verfügt. Dennoch ist unser Team davon überzeugt, dass der Spidergraft auf Grund der deutlich unterschiedlichen Anwendung im Vergleich zu den bisherigen Operationsverfahren einzigartige Vorteile für den Patienten und die zukünftige Aorten Chirurgie bietet.

# 5 ZUSSAMENFASSUNG

---

## ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Dissertation wird die zweite Generation des Spidergrafts, einer Hybrid-Gefäßprothese zur Behandlung von thorakoabdominellen Aortenpathologien, in Bezug auf technische Machbarkeit und Auswirkung auf die Organperfusion und Rückenmarksdurchblutung im Großtierversuch untersucht. Mit dieser neuen Hybridprothese, die aus einem thorakalen Aortenstent und einer daran angeschlossenen, 6-armigen Prothese zur anatomischen Rekonstruktion der Aorta abdominalis mit den Viszeralarterien besteht, ist es im Tiermodell möglich, ohne den Einsatz einer HLM oder Thorakotomie, komplexe thorakoabdominelle Aortenpathologien zu behandeln. Dazu wird zunächst ein Prothesenschenkel vor die Iliacal-Bifurkation genäht, durch den im Anschluss an die Entfaltung des thorakalen Aortenstents, das Blut retrograd in die Bauchorgane und anterograd in die Beine fließen kann. Die Ischämiezeit der Organe ist damit auf die Zeit der thorakalen Stentimplantation und die Zeit der jeweiligen Anastomose minimiert. Dadurch kann auf die Verwendung der HLM verzichtet werden. Zusätzlich besitzt der Spidergraft einen weiteren Schenkel, in den einzelne Lumbalarterien re-insertiert werden können, wodurch die spinale Durchblutung verbessert werden kann. Dies konnte tierexperimentell im Rahmen dieser Versuchsreihe bestätigt werden.

Die Implantation konnte bei allen 7 Versuchstieren bei stabiler Hämodynamik ohne Komplikationen und größere Blutverluste erfolgreich durchgeführt werden.

Die bildgebende Darstellung mittels Ultraschallflussmessung und CT-Angiographie bestätigte das Konzept ebenso wie die quantitativen Messungen der Gewebsperfusion per Fluoreszenzmikrosphärentechnik. Sowohl das Rückenmark als auch die Bauchorgane zeigten über den gesamten Beobachtungszeitraum gute Perfusionswerte.

Der Spidergraft besitzt das Potenzial in der Zukunft das perioperative Risiko deutlich zu reduzieren. Diese Reduktion wird ermöglicht durch Verzicht auf die HLM und die Thorakotomie bei thorakoabdominellem Aortenersatz. Gleichzeitig wird das Risiko einer spinalen Ischämie durch Reimplantation lumbaler und ggf. interkostaler Arterien in den Safi-Loop deutlich verringert.

Um Langzeit-Überlebensdaten zu erhalten und die Übertragbarkeit der Daten auf den Menschen zu verbessern, sind weitere zukünftige Studien notwendig.

## SUMMARY

This thesis investigates the technical and physiological feasibility of the second generation of the spidergraft, an Aortic Hybrid Device developed to treat thoracoabdominal vascular diseases. The experiments were conducted on German domestic pigs to evaluate the effects on organ as well as spinal cord perfusion after insertion.

The hybrid prosthesis combines a thoracic aortal stent with a conventional six branched Dacron mimicking anatomic and physiological proportions of the abdominal aorta and the visceral arteries for proper perfusion. This procedure can be done without the use of a heart-lung machine or an invasive thoracotomy.

For the surgical approach one of the six branched is connected to the iliac bifurcation which allows for a retrograde blood flow towards the abdominal organs once the thoracic aortal stent is fully deflated. The lower extremity is supplied by antegrade blood perfusion. The ischemic time period is limited to the implantation time frame of the thoracic stent as well as its anastomosis so that the heart-lung machine does not need to be used. In addition, this hybrid graft was designed to reimplant individual lumbar arteries to ensure better spinal cord perfusion which data could confirm within this study design.

The hybrid graft was successfully implanted in 7 domestic pigs which showed steady hemodynamic parameters without major complications or severe blood loss. The spinal cord as well as the abdominal organs showed great data on sufficient perfusion over time. This data could be supported by imaging diagnostic like Transit-Time-Flow-Measurement and computer tomographic angiography as well as quantitative measurements of tissue perfusion through fluorescence microsphere method,

This spidergraft reveals the potential to drastically minimize the perioperative risk by abandonment of the heart-lung machine or thoracotomy. Meanwhile the risk of spinal ischemia is reduced by the reimplantation of the lumbar and where appropriate intercostal arteries to the Safi-Loop.

Further studies are necessary to evaluate data on long-term survival as well as first implantations of the spidergraft in humans.

## APPENDIX

---

## DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen.

Besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau PD. Dr. Wipper für ihre hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Darüber hinaus möchte ich mich auch bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Debus, Leiter des Instituts für Gefäßchirurgie der Universität Hamburg bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Ein großer Dank geht an Frau Dr. Dupréé, Herrn Dr. Behem und Herrn Manzoni, mit denen ich die langen Tage im Tierversuchs-Operationsaal teilen durfte. Es war eine durchaus anstrengende, herausfordernde und prägende Zeit, in der ich sehr viel medizinisches, aber auch etwas über mich selbst gelernt habe. Nicht zu vergessen ist an dieser Stelle Herr Dr. von Kroge, ohne ihn wäre der Kontakt zu Frau PD. Dr. Wipper wahrscheinlich nicht zu Stande gekommen. Dafür vielen Dank Philipp.

Außerdem möchte ich dem gefäßmedizinischen Labor unter der Leitung von Dr. Daum für die Einarbeitung in die Geräte und Bereitstellung der Arbeitsmaterialien danken. Ich danke Herrn Detlef Russ, der unser Forschungsteam als Physiker am Institut für Lasertechnologien in der Medizin und Messtechnik der Universität Ulm tatkräftig unterstützte.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben. Darüber hinaus standen sie mir auch in schwierigen Situationen immer zur Seite. Ein besonderes Dankeschön möchte ich meinem Vater sagen, der mir als Korrekturleser und Korrektiv in Fragen der Dissertation aber auch darüber hinaus immer behilflich war und ist.



# RICKMER JASPER CHRISTOPH UHLIG

## PERSÖNLICHES

📍 Im Tale 31, 20251 Hamburg

📞 +49 176 83193065

@ rickuhlig@gmx.de

✳️ 21.10.1992 Hamburg | Ledig

## SPRACHEN

Deutsch ■■■■■

Englisch ■■■■□

Französisch ■■□□□

## ENGAGEMENT

seit 2015:  
Mentor bei „ROCK UR LIFE“

## INTERESSEN

Volleyball  
-ETV Hamburg Regionalliga

Segeln  
-Teilnahme an den allgemeinen  
Deutschen Hochschulmeisterschaften  
2016 für die Universität Hamburg

Kochen

## AUSBILDUNG

- 05/2020 Assistenzarzt Unfallchirurgie Et Orthopädie  
Asklepios Klinik St. Georg
- 2019 Approbation  
Universität Hamburg Humanmedizin
- 2011/12 Betriebswirtschaftslehre (Diplom)  
Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald
- 2011 Allgemeine Hochschulreife  
Niedersächsisches Internatsgymnasium  
Bad Bederkesa
- 2008 Realschulabschluss  
James-Krüss-Schule Helgoland

## DOKTORARBEIT

- Seit 2015 Evaluation des Spidergrafts im Tiermodell an thorakoabdominellen Aortenpathologien mit besonderem Augenmerk auf die Blutversorgung des Rückenmarks

Doktorvater: Prof. Dr. med. Eike Sebastian Debus  
Betreuerin: PD. Dr. med. Sabine Helena Wipper  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

## PRAKTISCHE ERFAHRUNG

- 2018 Operative Assistenz Endoprothetik  
Schön Klinik Eilbek
- München Klinik Schwabing  
Technische Universität München
- Unfallchirurgie | Orthopädie  
(Wahlfach)  
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
- Allgemeinchirurgie  
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
- Allgemeinchirurgie  
Meir Medical Center, Kfar Saba,  
Universität Tel Aviv
- 2017 Feldheim Rosenau Gemeinschaftspraxis  
Unfallchirurgie Et Orthopädie, Tropenmedizin
- 2016 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Gefäßchirurgie
- 2015 Praxis Dr. Gerlach und Lucassen  
Hausärztliche Versorgung
- 2015 Elbe Kliniken Stade-Buxtehude  
Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
- 2013 Klinikum Bremerhaven Reinkenheide  
Klinik für Unfall- | Handchirurgie und Orthopädie
- 2013|14 Paracelsus-Nordseeklinik Helgoland  
Neurologische Station Schwerpunkt Parkinson

## LITERATURVERZEICHNIS

01. Santilli JD, Santilli SM. *Diagnosis and treatment of abdominal aortic aneurysms. American family physician.* 1997;56(4):1081-90.
02. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. *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.* 1991;13(3):452-8.
03. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, Melton LJ, Van Peenen HJ, Cherry KJ, et al. *Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. Surgery.* 1982;92(6):1103-8.
04. Brown PM, Zelt DT, Sobolev B. *The risk of rupture in untreated aneurysms: The impact of size, gender, and expansion rate. Journal of Vascular Surgery.* 2003;37(2):280-4.
05. Rimbau V, Böckler D, Brunkwall J, Cao P, Chiesa R, Coppi G, et al. *Editor's Choice Management of Descending Thoracic Aorta Diseases. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2017;53(1):4-52.
06. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, et al. *Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery.* 2011;41 Suppl 1:S1-s58.
07. T. A. Koeppel AG, M. J. Jacobs editor *DGG-Leitlinie Thorakale und thorakoabdominelle Aortenaneurysmen Europäisches Gefäßzentrum Aachen-Maastricht Klinik für Gefäßchirurgie, Klinikum der RWTH Aachen, Aachen 2010: DGG.*
08. Greenhalgh RM, Mannick JA, Powell JT. *The Cause and management of aneurysms. London; Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1990.*
09. Barker WF. *Clio chirurgica: the arteries. Austin, TX: R. G. Landes; 1992.*
10. Rutherford RB, Cronenwett JL, Gloviczki P, Johnston KW, Kempczinski RF, Krupski WC. *Vascular Surgery. David HD, editor: Saunders Company; 2000.*
11. R. H. Bhogal RD. *The Evolution of Aortic Aneurysm Repair: Past Lessons and Future Directions Bush DR, editor 2011.*
12. Perry MO. *John Hunter--triumph and tragedy. J Vasc Surg.* 1993;17(1):7-14.
13. Matas R. *An Operation for the Radical Cure of Aneurism based upon Arteriorrhaphy. Annals of surgery.* 1903;37(2):161-96.
14. Matas R. *Ligation of the abdominal aorta. Annals of surgery.* 1925;81(2):457-64
15. R Cohen J, Graver Lm. *The ruptured abdominal aortic aneurysm of Albert Einstein 1990. 455-8 p.*



16. Dubost C, Allary M, Oeconomos. [Aneurysm of the abdominal aorta treated by resection and graft]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1951;44(9):848-51.
17. De Bakey ME, Cooley DA. Successful resection of aneurysm of thoracic aorta and replacement by graft. *Journal of the American Medical Association*. 1953;152(8):673-6.
18. Cooley DA, De Bakey ME. Resection of entire ascending aorta in fusiform aneurysm using cardiac bypass. *Journal of the American Medical Association*. 1956;162(12):1158-9.
19. De Bakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Morris GC, Jr. Successful resection of fusiform aneurysm of aortic arch with replacement by homograft. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1957;105(6):657-64.
20. Deterling RA, Jr., Bhonslay SB. An evaluation of synthetic materials and fabrics suitable for blood vessel replacement. *Surgery*. 1955;38(1):71-91.
21. Oberwalder P. *Aneurysmen und Dissektionen der thorakalen Aorta: Definition und Pathologie* 2001. 1-2 p.
22. Frederick JR, Woo YJ. Thoracoabdominal aortic aneurysm. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2012;1(3):277-85.
23. Crawford ES, Crawford JL, Safi HJ, Coselli JS, Hess KR, Brooks B, et al. Thoracoabdominal aortic aneurysms: preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients. *J Vasc Surg*. 1986;3(3):389-404.
24. Rutherford RB, Cronenwett JL, Gloviczki P, Johnston KW, Kempczinski RF, Krupski WC. *Vascular Surgery 8th ed*. Upchurch GR, Jr., editor: Saunders Company; 2000.
25. Safi HJ, Miller CC, 3rd. Spinal cord protection in descending thoracic and thoracoabdominal aortic repair. *The Annals of thoracic surgery*. 1999;67(6):1937-9; discussion 53-8.
26. Lee HC, Joo HC, Lee SH, Lee S, Chang BC, Yoo KJ, et al. Endovascular Repair versus Open Repair for Isolated Descending Thoracic Aortic Aneurysm. *Yonsei medical journal*. 2015;56(4):904-12.
27. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral Intraluminal Graft Implantation for Abdominal Aortic Aneurysms. *Annals of Vascular Surgery*. 1991;5(6):491-9.
28. Dake MD, Miller DC, Semba CP, Mitchell RS, Walker PJ, Liddell RP. Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aortic aneurysms. *The New England journal of medicine*. 1994;331(26):1729-34.
29. Zarins CK, White RA, Schwarten D, Kinney E, Diethrich EB, Hodgson KJ, et al.

- AneuRx stent graft versus open surgical repair of abdominal aortic aneurysms: multicenter prospective clinical trial. J Vasc Surg. 1999;29(2):292-305; discussion 6-8.*
30. *Rutherford RB, Cronenwett JL, Johnston KW. Rutherford's Vascular Surgery 8ed. Steinberg WC, editor: Elsevier Saunders; 2014. 15 p.*
  31. *Coselli JS, Green SY, Price MD, Hash JA, Ouyang Y, Volguina IV, et al. Results of Open Surgical Repair in Patients With Marfan Syndrome and Distal Aortic Dissection. The Annals of thoracic surgery. 2016;101(6):2193-201.*
  32. *Keschenau PR, Kotelis D, Bisschop J, Barbati ME, Grommes J, Mees B, et al. Open Thoracic and Thoraco-abdominal Aortic Repair in Patients with Connective Tissue Disease. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2017.*
  33. *Kalder J, Kotelis D, Jacobs MJ. Thorakoabdominelles Aortenaneurysma. Gefäßchirurgie. 2016;21(2):115-28.*
  34. *Voorhees AB, Jr., Jaretzki A, 3rd, Blakemore AH. The use of tubes constructed from vinyon "N" cloth in bridging arterial defects. Ann Surg. 1952;135(3):332-6.*
  35. *Rutherford RB, Cronenwett JL, Gloviczki P, Johnston KW, Kempczinski RF, Krupski WC. Vascular Surgery Qu ZC, L.,E., editor: V; 2000.*
  36. *Scott SM, Gaddy LR, Sahmel R, Hoffman H. A collagen coated vascular prosthesis. The Journal of cardiovascular surgery. 1987;28(5):498-504.*
  37. *Abbott WM, Green RM, Matsumoto T, Wheeler JR, Miller N, Veith FJ, et al. Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass grafting: results of a multicenter randomized prospective trial. Above-Knee Femoropopliteal Study Group. J Vasc Surg. 1997;25(1):19-28.*
  38. *Schepens MAAM, Van den Brande FGJ. Patient selection for open thoracoabdominal aneurysm repair. Annals of Cardiothoracic Surgery. 2012;1(3):358-64.*
  39. *MacArthur RG, Carter SA, Coselli JS, LeMaire SA. Organ protection during thoracoabdominal aortic surgery: rationale for a multimodality approach. Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia. 2005;9(2):143-9.*
  40. *Hepp W, Kogel H. Gefäßchirurgie: Urban&Fischer; 2007.*
  41. *Suzuki S, Davis CA, 3rd, Miller CC, 3rd, Huynh TT, Estrera AL, Porat EE, et al. Cardiac function predicts mortality following thoracoabdominal and descending thoracic aortic aneurysm repair. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2003;24(1):119-24; discussion 24.*
  42. *Svensson LG, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ, Crawford ES. A prospective study of respiratory failure after high-risk surgery on the thoracoabdominal aorta. Journal of Vascular Surgery. 1991;14(3):271-82.*

43. Coselli JS, Bozinovski J, LeMaire SA. Open surgical repair of 2286 thoracoabdominal aortic aneurysms. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;83(2):S862-4; discussion S90-2.
44. Rutherford RB, Cronenwett JL, Gloviczki P, Johnston KW, Kempczinski RF, Krupski WC. *Vascular Surgery* Cronenwett JL, editor: Saunders Company; 2000.
45. Safi HJ, Miller CC, 3rd, Carr C, Iliopoulos DC, Dorsay DA, Baldwin JC. Importance of intercostal artery reattachment during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 1998;27(1):58-66; discussion -8.
46. Orandi BJ, Dimick JB, Deeb GM, Patel HJ, Upchurch GR, Jr. A population-based analysis of endovascular versus open thoracic aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2009;49(5):1112-6.
47. Iafrancesco M, Ranasinghe AM, Claridge MW, Mascaro JG, Adam DJ. Current results of endovascular repair of thoraco-abdominal aneurysmsdagger. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2014;46(6):981-4; discussion 4.
48. Shu C, He H, Li QM, Li M, Jiang XH, Luo MY. Endovascular Repair of Complicated Acute Type-B Aortic Dissection with Stentgraft: Early and Mid-term Results. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2011;42(4):448-53.
49. Zhang MH, Du X, Guo W, Liu XP, Jia X, Ge YY. Early and midterm outcomes of thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) for acute and chronic complicated type B aortic dissection. *Medicine*. 2017;96(28):e7183.
50. Hepp W, Kogel H. *Gefäßchirurgie* Urban&Fischer; 2007
51. Greenberg RK, Clair D, Srivastava S, Bhandari G, Turc A, Hampton J, et al. Should patients with challenging anatomy be offered endovascular aneurysm repair? *Journal of Vascular Surgery*. 2003;38(5):990-6.
52. Rutherford RB, Cronenwett JL, Johnston KW. *Rutherford's Vascular Surgery 8ed*. Steinberg WC, editor: Elsevire Saunders; 2014. 8 p.
53. Greenberg RK, Lu Q, Roselli EE, Svensson LG, Moon MC, Hernandez AV, et al. Contemporary analysis of descending thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair: a comparison of endovascular and open techniques. *Circulation*. 2008;118(8):808-17.
54. Benrashid E, Wang H, Andersen ND, Keenan JE, McCann RL, Hughes GC. Complementary roles of open and hybrid approaches to thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2016;64(5):1228-38.
55. Svensson LG, Kouchoukos NT, Miller DC, Bavaria JE, Coselli JS, Curi MA, et al. Expert consensus document on the treatment of descending thoracic aortic disease using endovascular stent-grafts. *The Annals of thoracic surgery*. 2008;85(1 Suppl):S1-41.

56. Orozco-Sevilla V, Weldon SA, Coselli JS. Hybrid thoracoabdominal aortic aneurysm repair: is the future here? *Journal of visualized surgery*. 2018;4:61.
57. Quinones-Baldrich WJ, Panetta TF, Vescera CL, Kashyap VS. Repair of type IV thoracoabdominal aneurysm with a combined endovascular and surgical approach. *J Vasc Surg*. 1999;30(3):555-60.
58. Orr N, Minion D, Bobadilla JL. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair: current endovascular perspectives. *Vascular health and risk management*. 2014;10:493-505.
59. Eskandari MK, Morasch MD, Pearce WH. *Vascular Surgery: Therapeutic Strategies*: People's Medical Publishing House; 2009.
60. Rosset E, Ben Ahmed S, Galvaing G, Favre JP, Sessa C, Lermusiaux P, et al. Editor's choice--hybrid treatment of thoracic, thoracoabdominal, and abdominal aortic aneurysms: a multicenter retrospective study. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2014;47(5):470-8.
61. van de Graaf RA, Grüne F, Hoeks SE, ten Raa S, Stolker RJ, Verhagen HJM, et al. One-Year Follow-Up After Hybrid Thoracoabdominal Aortic Repair: Potentially Important Issue for Preoperative Decision-Making. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2016;51(1):23-7.
62. Moulakakis KG, Mylonas SN, Antonopoulos CN, Liapis CD. Combined open and endovascular treatment of thoracoabdominal aortic pathologies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012;1(3):267-76.
63. Drinkwater SL, Böckler D, Eckstein H, Cheshire NJW, Kotelis D, Wolf O, et al. The Visceral Hybrid Repair of Thoraco-abdominal Aortic Aneurysms – A Collaborative Approach. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2009;38(5):578-85.
64. Glenny RW, Bernard S, Brinkley M. Validation of fluorescent-labeled microspheres for measurement of regional organ perfusion. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1993;74(5):2585-97.
65. Buckberg GD. Studies of Regional Coronary Flow Using Radioactive Microspheres. *The Annals of thoracic surgery*. 20(1):46-51.
66. Hale SL, Alker KJ, Kloner RA. Evaluation of nonradioactive, colored microspheres for measurement of regional myocardial blood flow in dogs. *Circulation*. 1988;78(2):428-34.
67. Wipper SH. Validierung der Fluoreszenzangiographie zur intraoperativen Beurteilung und Quantifizierung der Myokardperfusion. In: München L-M-Uz, editor. München2006.
68. Makowski EL, Meschia G, Droegemueller W, Battaglia FC. Measurement of umbilical arterial blood flow to the sheep placenta and fetus in utero. Distribution to

- cotyledons and the intercotyledonary chorion. *Circulation research*. 1968;23(5):623-31.
69. Lundell A, Bergqvist D, Mattsson E, Nilsson B. Volume blood flow measurements with a transit time flowmeter: an in vivo and in vitro variability and validation study. *Clinical physiology (Oxford, England)*. 1993;13(5):547-57.
  70. DeMers D, Wachs D. *Physiology, Mean Arterial Pressure*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2019.
  71. Marino PLGGM-W, Tillmann. *Das ICU-Buch*: Elsevier; 14.02.2017.
  72. Huber W, Rockmann F. Invasive and non-invasive haemodynamic monitoring. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2008;45(6):337-59.
  73. Larsen RA, T.; Fink, T. *Anästhesie*. München: Urban&Fischer; 15.05.2018.
  74. Anastasiadis K, Asteriou C, Deliopoulos A, Argiriadou H, Karapanagiotidis G, Antonitsis P, et al. Haematological effects of minimized compared to conventional extracorporeal circulation after coronary revascularization procedures. *Perfusion*. 2010;25(4):197-203.
  75. Kraft F, Schmidt C, Van Aken H, Zarbock A. Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2015;29(2):113-23.
  76. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PLB, Jawad N, Vincent C, et al. The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Part 1—Mechanisms of Pathogenesis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2009;23(2):223-31.
  77. Edmunds LH, Jr. Why cardiopulmonary bypass makes patients sick: strategies to control the blood-synthetic surface interface. *Advances in cardiac surgery*. 1995;6:131-67.
  78. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry*. 1991;30(43):10363-70.
  79. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*. 1997;112(3):676-92.
  80. Hall R. Identification of Inflammatory Mediators and Their Modulation by Strategies for the Management of the Systemic Inflammatory Response During Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2013;27(5):983-1033.
  81. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2002;21(2):232-44.
  82. Larsen R. *Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. Berlin Springer Verlag GmbH Germany; 2017.



83. Thiele RH, Raphael J. A 2014 Update on Coagulation Management for Cardiopulmonary Bypass. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2014;18(2):177-89.
84. Gorlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, Hanke AA, Rahe-Meyer N, Tanaka KA. Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(4 Suppl):S20-34.
85. Holloway DS, Summaria L, Sandesara J, Vagher JP, Alexander JC, Caprini JA. Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients. *Thrombosis and haemostasis*. 1988;59(1):62-7.
86. Warren OJ, Watret AL, de Wit KL, Alexiou C, Vincent C, Darzi AW, et al. The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Part 2—Anti-Inflammatory Therapeutic Strategies. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2009;23(3):384-93.
87. LeMaire SA, Price MD, Green SY, Zarda S, Coselli JS. Results of open thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012;1(3):286-92.
88. Maurel B, Delclaux N, Sobocinski J, Hertault A, Martin-Gonzalez T, Moussa M, et al. Editor's Choice – The Impact of Early Pelvic and Lower Limb Reperfusion and Attentive Peri-operative Management on the Incidence of Spinal Cord Ischemia During Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Endovascular Repair. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015;49(3):248-54.
89. Dias NV, Sonesson B, Kristmundsson T, Holm H, Resch T. Short-term Outcome of Spinal Cord Ischemia after Endovascular Repair of Thoracoabdominal Aortic Aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015;49(4):403-9.
90. Bicknell CD, Riga CV, Wolfe JHN. Prevention of Paraplegia during Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Repair. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2009;37(6):654-60.
91. Kopf, Hals und Neuroanatomie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-004-129728>.
92. Becske T, Nelson PK. The vascular anatomy of the vertebro-spinal axis. *Neurosurgery clinics of North America*. 2009;20(3):259-64.
93. Svensson LG, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Influence of segmental arteries, extent, and atriofemoral bypass on postoperative paraplegia after thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg*. 1994;20(2):255-62.
94. Acher CW, Wynn MM, Mell MW, Tefera G, Hoch JR. A quantitative assessment of the

- impact of intercostal artery reimplantation on paralysis risk in thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Surg.* 2008;248(4):529-40.
95. Griep EB, Griep RB. The collateral network concept: minimizing paraplegia secondary to thoracoabdominal aortic aneurysm resection. *Texas Heart Institute journal.* 2010;37(6):672-4.
  96. Etz CD, Halstead JC, Spielvogel D, Shahani R, Lazala R, Homann TM, et al. Thoracic and Thoracoabdominal Aneurysm Repair: Is Reimplantation of Spinal Cord Arteries a Waste of Time? *The Annals of thoracic surgery.* 2006;82(5):1670-7.
  97. Amabile P, Grisoli D, Giorgi R, Bartoli JM, Piquet P. Incidence and Determinants of Spinal Cord Ischaemia in Stent-graft Repair of the Thoracic Aorta. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2008;35(4):455-61.
  98. Etz CD, Kari FA, Mueller CS, Silovitz D, Brenner RM, Lin H-M, et al. The collateral network concept: A reassessment of the anatomy of spinal cord perfusion. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2011;141(4):1020-8.
  99. Luehr M, Mohr F-W, Etz C. Spinales und paraspinale Kollateralnetzwerk 2013. 424-33 p.
  100. Etz CD, Kari FA, Mueller CS, Brenner RM, Lin HM, Griep RB. The collateral network concept: remodeling of the arterial collateral network after experimental segmental artery sacrifice. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(4):1029-36.
  101. Etz CD, Zoli S, Mueller CS, Bodian CA, Di Luozzo G, Lazala R, et al. Staged repair significantly reduces paraplegia rate after extensive thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(6):1464-72.
  102. Wynn M, Acher C, Marks E, Acher CW. The effect of intercostal artery reimplantation on spinal cord injury in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *Journal of Vascular Surgery.* 2016;64(2):289-96.
  103. Carroccio A, Marin ML, Ellozy S, Hollier LH. Pathophysiology of paraplegia following endovascular thoracic aortic aneurysm repair. *Journal of cardiac surgery.* 2003;18(4):359-66.
  104. Amabile P, Grisoli D, Giorgi R, Bartoli JM, Piquet P. Incidence and determinants of spinal cord ischaemia in stent-graft repair of the thoracic aorta. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery.* 2008;35(4):455-61.
  105. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg.* 1993;17(2):357-68; discussion 68-70.
  106. Cambria RP, Clouse WD, Davison JK, Dunn PF, Corey M, Dorer D. Thoracoabdominal aneurysm repair: results with 337 operations performed over a 15-year interval. *Ann Surg.* 2002;236(4):471-9; discussion 9.

107. Coselli JS, LeMaire SA, Koksoy C, Schmittling ZC, Curling PE. Cerebrospinal fluid drainage reduces paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: results of a randomized clinical trial. *J Vasc Surg.* 2002;35(4):631-9.
108. Safi HJ, Miller CC, 3rd, Azizzadeh A, Iliopoulos DC. Observations on delayed neurologic deficit after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 1997;26(4):616-22.
109. Estrera AL, Miller CC, 3rd, Huynh TT, Azizzadeh A, Porat EE, Vinnerkvist A, et al. Preoperative and operative predictors of delayed neurologic deficit following repair of thoracoabdominal aortic aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(5):1288-94.
110. Estrera AL, Sheinbaum R, Miller CC, Azizzadeh A, Walkes JC, Lee TY, et al. Cerebrospinal fluid drainage during thoracic aortic repair: safety and current management. *The Annals of thoracic surgery.* 2009;88(1):9-15; discussion
111. Estrera AL, Sheinbaum R, Miller CC, 3rd, Harrison R, Safi HJ. Neuromonitor-guided repair of thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(6 Suppl):S131-5; discussion S42-S46.
112. Sandhu HK, Evans JD, Tanaka A, Atay S, Afifi RO, Charlton-Ouw KM, et al. Fluctuations in Spinal Cord Perfusion Pressure: A Harbinger of Delayed Paraplegia After Thoracoabdominal Aortic Repair. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery.* 2017;29(4):451-9.
113. Afifi RO, Sandhu HK, Zaidi ST, Trinh E, Tanaka A, Miller CC, 3rd, et al. Intercostal artery management in thoracoabdominal aortic surgery: To reattach or not to reattach? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(4):1372-8.e1.
114. Jacobs MJ, Mess W, Mochtar B, Nijenhuis RJ, Statius van Eps RG, Schurink GWH. The value of motor evoked potentials in reducing paraplegia during thoracoabdominal aneurysm repair. *Journal of Vascular Surgery.* 2006;43(2):239-46.
115. Bisdas T, Panuccio G, Sugimoto M, Torsello G, Austermann M. Risk factors for spinal cord ischemia after endovascular repair of thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2015;61(6):1408-16.
116. Berg P, Kaufmann D, van Marrewijk CJ, Buth J. Spinal cord ischaemia after stent-graft treatment for infra-renal abdominal aortic aneurysms. Analysis of the Eurostar database. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery.* 2001;22(4):342-7.
117. Schretzenmayr A. Über kreislaufregulatorische Vorgänge an den großen Arterien bei der Muskelarbeit. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere.* 1933;232(1):743-8.
118. Silbernagel SP, H. C.; Kurtz, A. *Physiologie.* Stuttgart: Thieme; 2014. 245 ff. p.
119. Klasinc R. Post-okklusive reaktive Hyperämie: Erfassung und Quantifizierung der Reaktionsdynamik. In: Graz MU, editor. Graz.



120. Shipley RE, Study RS. Changes in renal blood flow, extraction of inulin, glomerular filtration rate, tissue pressure and urine flow with acute alterations of renal artery blood pressure. *The American journal of physiology.* 1951;167(3):676-88.
121. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology E-Book: Elsevier Health Sciences;* 2016.
122. Hughes GC, Barfield ME, Shah AA, Williams JB, Kuchibhatla M, Hanna JM, et al. Staged total abdominal debranching and thoracic endovascular aortic repair for thoracoabdominal aneurysm. *J Vasc Surg.* 2012;56(3):621-9.
123. Väärämäki S, Suominen V, Pimenoff G, Saarinen J, Uurto I, Salenius J. Hybrid Repair of Thoracoabdominal Aortic Aneurysms Is a Durable Option for High-Risk Patients in the Endovascular Era. *Vascular and Endovascular Surgery.* 2016;50(7):491-6.
124. Patel R, Conrad MF, Paruchuri V, Kwolek CJ, Chung TK, Cambria RP. Thoracoabdominal aneurysm repair: hybrid versus open repair. *J Vasc Surg.* 2009;50(1):15-22.
125. Bakoyiannis C, Kalles V, Economopoulos K, Georgopoulos S, Tsigris C, Papalambros E. Hybrid Procedures in the Treatment of Thoracoabdominal Aortic Aneurysms: A Systematic Review. *Journal of Endovascular Therapy.* 2009;16(4):443-50.
126. Feezor RJ, Martin TD, Hess PJ, Daniels MJ, Beaver TM, Klodell CT, et al. Extent of Aortic Coverage and Incidence of Spinal Cord Ischemia After Thoracic Endovascular Aneurysm Repair. *The Annals of thoracic surgery.* 2008;86(6):1809-14.
127. Bockler D, Kotelis D, Geisbusch P, Hyhlik-Durr A, Klemm K, von Tengg-Kobligh H, et al. Hybrid procedures for thoracoabdominal aortic aneurysms and chronic aortic dissections - a single center experience in 28 patients. *J Vasc Surg.* 2008;47(4):724-32.
128. Oderich GS, Mendes BC, Gloviczki P, Kalra M, Duncan AA, Bower TC. Current Role and Future Directions of Hybrid Repair of Thoracoabdominal Aortic Aneurysms. *Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy.* 2012;24(1):14-22.
129. Hawkins RB, Mehaffey JH, Narahari AK, Jain A, Ghanta RK, Kron IL, et al. Improved outcomes and value in staged hybrid extent II thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2017;66(5):1357-63.
130. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2002;39(5):930-6.
131. de Bruin TW. Iodide-induced hyperthyroidism with computed tomography contrast fluids. *Lancet (London, England).* 1994;343(8906):1160-1.
132. Escobar GA, Upchurch GR, Jr. Management of thoracoabdominal aortic aneurysms. *Current problems in surgery.* 2011;48(2):70-133.
133. Rutherford RB, Cronenwett JL, Gloviczki P, Johnston KW, Kempczinski RF, Krupski

- WC. *Vascular Surgery* 8th ed. Upchurch GR, Jr., editor: Saunders Company; 2000. 2105 ff. p.
134. Debus ES, Kölbel T, Duprée A, Daum G, Sandhu HK, Manzoni D, et al. Feasibility Study of a Novel Thoraco-abdominal Aortic Hybrid Device (SPIDER-graft) in a Translational Pig Model. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2018;55(2):196-205.
  135. Coselli JS, LeMaire SA, Conklin LD, Koksoy C, Schmittling ZC. Morbidity and mortality after extent II thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;73(4):1107-15; discussion 15-6.
  136. Zhu Y, Wang B, Meng Q, Liu J, Zhai S, He J. Long-term efficacy of endovascular vs open surgical repair for complicated type-B aortic dissection: a single-center retrospective study and meta-analysis. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2016;49(6):e5194.
  137. Desai ND, Burtch K, Moser W, Moeller P, Szeto WY, Pochettino A, et al. Long-term comparison of thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) to open surgery for the treatment of thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(3):604-9; discussion 9-11.
  138. Bavaria JE, Appoo JJ, Makaroun MS, Verter J, Yu ZF, Mitchell RS. Endovascular stent grafting versus open surgical repair of descending thoracic aortic aneurysms in low-risk patients: a multicenter comparative trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(2):369-77.
  139. Shiraev TP, Qasabian R, Tardo D, Ninic G, Doyle Z. Open versus Endovascular Repair of Arch and Descending Thoracic Aneurysms: A Retrospective Comparison. *Ann Vasc Surg*. 2016;31:30-8.
  140. Bischoff MS, Ante M, Meisenbacher K, Böckler D. Outcome of thoracic endovascular aortic repair in patients with thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*. 2016;63(5):1170-81.e1.
  141. Wipper S, Debus S, Lohrenz C, Tsilimparis N, Detter C, von Kodolitsch Y, et al. [Transcardiac Access Routes for Endovascular Treatment of Ascending Aortic Pathologies]. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 2015;140(5):507-11.
  142. Harky A, Shaw M, Bashir M. Thoracic Aortic Aneurysm Surgery in Marfan Patients: a Perspective from the UK. *Brazilian journal of cardiovascular surgery*. 2020;35(1):58-64.
  143. Li N, Zhang Y, Gao Y, Bai Y, Qiao F, Tan M, et al. Long-term outcomes of surgical procedures for Marfan syndrome: aortic dissection versus aneurysm. *Journal of thoracic disease*. 2020;12(3):249-57.
  144. Debus ES, Kolbel T, Wipper S. The SPIDER Graft: A New Hybrid Device for

- Thoraco-abdominal Aortic Repair. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2019;57(4):588.*
145. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney International. 2017;92(1):37-46.*
  146. Kai-Feng W, Hong-Ming P, Hai-Zhou L, Li-Rong S, Xi-Yan Z. Interleukin-11-induced capillary leak syndrome in primary hepatic carcinoma patients with thrombocytopenia. *BMC cancer. 2011;11:204.*
  147. Hurteau JA, Blessing JA, DeCesare SL, Creasman WT. Evaluation of Recombinant Human Interleukin-12 in Patients with Recurrent or Refractory Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology. 2001;82(1):7-10.*
  148. Casadei Gardini A, Aquilina M, Oboldi D, Lucchesi A, Carloni S, Tenti E, et al. Separate episodes of capillary leak syndrome and pulmonary hypertension after adjuvant gemcitabine and three years later after nab-paclitaxel for metastatic disease. *BMC cancer. 2013;13:542.*
  149. Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Luckey EH. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *The American Journal of Medicine. 1960;29(2):193-216.*
  150. Lambert M, Launay D, Hachulla E, Morell-Dubois S, Soland V, Queyrel V, et al. High-dose intravenous immunoglobulins dramatically reverse systemic capillary leak syndrome. *Critical Care Medicine. 2008;36(7):2184-7.*
  151. Stein DM, Scalea TM. Capillary leak syndrome in trauma: what is it and what are the consequences? *Advances in surgery. 2012;46:237-53.*
  152. Nielsen C, Kirkegard J, Erlandsen EJ, Lindholt JS, Mortensen FV. D-lactate is a valid biomarker of intestinal ischemia induced by abdominal compartment syndrome. *The Journal of surgical research. 2015;194(2):400-4.*
  153. Roecker K, Dickhuth HH. *Praxis der Laktatmessung*2001. 33-4 p.

## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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: .....