

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin

Prof. Dr. med. E.S. Debus

**Vergleich alternativer Zugangswege zur endovaskulären Versorgung der
Aorta ascendens - technische Machbarkeit und hämodynamische
Auswirkungen im Großtiermodell**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg

vorgelegt von:

Oliver Ahlbrecht
aus Hamburg

Hamburg 2017

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 28.02.2018**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. T. Kölbel

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. med. E.S. Debus

1. Einleitung	4
1.1. Anatomie und Histologie der thorakalen Aorta	7
1.2. Aortenpathologien	8
1.2.1. Thorakales Aortenaneurysma	9
1.2.2. Thorakale Aortendissektion	11
1.3. Therapie thorakaler Aortenpathologien	13
1.3.1. Konservative Therapie	14
1.3.2. Offene Therapie	14
1.3.3. Endovaskuläre Therapie	15
2. Material und Methoden	21
2.1. Zugangswege	21
2.1.1. Transfemorale Zugangswege (TFA)	21
2.1.2. Transseptale Zugangswege (TSA)	22
2.1.3. Transapikale Zugangswege (TAA)	24
2.2. Versuchstiere	25
2.3. Narkose	26
2.4. Gemessene Parameter und Messsysteme	27
2.5. Versuchsaufbau	28
2.5.1. Zervikale Instrumentierung	28
2.5.2. Abdominale Instrumentierung	30
2.5.3. Thorakale Instrumentierung	31
2.6. Durchleuchtung und Strahlenschutz	32
2.7. Versuchsablauf	32
2.7.1. Retrograde transfemorale Stentgraftimplantation (TFA)	34
2.7.2. Antegrade transseptale Stentgraftimplantation (TSA)	35
2.7.3. Antegrade transapikale Stentgraftimplantation (TAA)	36
2.8. Stentgraft	38
2.9. Messung der myokardialen und zerebralen Organperfusion	39
2.9.1. Methodik	39
2.9.2. Protokoll Mikrosphären	42
2.9.2.1. Injektion	42
2.9.2.2. Schnittmuster der Organe	44
2.9.2.3. Vorbereitung der Organe zur Mikrosphärenmessung	44

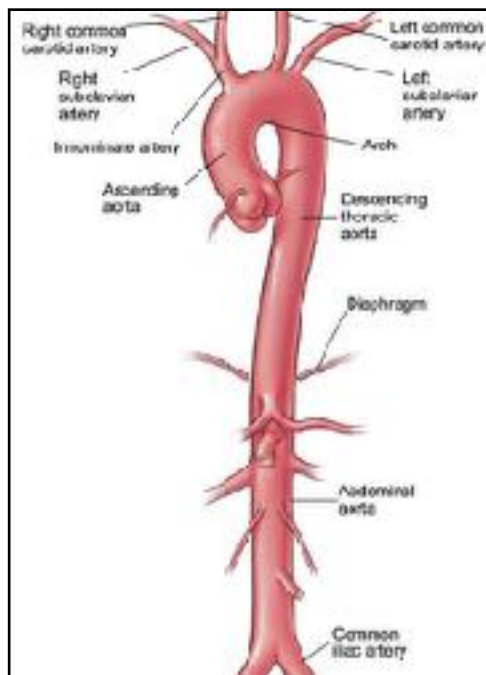
2.9.2.4. Messung mittels Fluoreszenzspektrophotometrie	46
2.10. Statistische Methoden	49
2.11. Verschlusssystem nach transapikalem Zugangsweg	49
3. Ergebnisse	51
3.1. Versuchsaufbau und chirurgische Vorbereitung	51
3.2. Vergleich der Versuchsgruppen TFA, TSA und TAA	51
3.2.1. Stentgraftimplantation	51
3.2.2. Makroskopische Beurteilung	54
3.2.3. Hämodynamik	56
3.2.3.1. Fluss in der A. carotis com.	56
3.2.4 Organperfusion mit der Fluoreszenz-Mikrosphärentechnik	64
3.3. Closure-Device nach transapikaler Punktion	68
4. Diskussion	69
4.1. Zugangswege	72
4.1.1. Transfemorale Stentgraftimplantation	72
4.2.2. Transseptale Stentgraftimplantation	73
4.2.3. Transapikale Stentgraftimplantation	74
4.2. Closure-Device nach transapikaler Stentgraftimplantation	77
5.1. Zusammenfassung	78
5.2. Abstract	79
6. Abkürzungen	81
7. Literaturverzeichnis	83
8. Danksagung	86
9. Lebenslauf	87
10. Eidesstattliche Versicherung	89

1. Einleitung

Die Therapie von Aortenpathologien hat sich in den letzten Jahren stetig weiterentwickelt und in der endovaskulären Therapie von Aortenpathologien steckt noch großes Potential für Weiterentwicklungen.

Seit der ersten endovaskulären Aortenversorgung (EndoVascular Aortic Repair, EVAR) 1991 von Parodi und Volodos hat ein Paradigmenwechsel in der Therapie von Aortenpathologien stattgefunden. Die EVAR vereint ein deutlich reduziertes Operationstrauma mit kürzerer Operationszeit und kann so die peri- und postoperative Mortalitäts- und Morbiditätsrate reduzieren. Damit bietet sich hier eine ernst zu nehmende und viel versprechende Therapiealternative insbesondere für die Patientengruppe, der altersbedingt oder von den bestehenden Begleiterkrankungen bzw. Voroperationen beeinflusst, ohnehin ein erhöhtes perioperatives Komplikationsrisiko auferlegt ist.

In der Therapie von Aortenpathologien der descendierenden und abdominalen Aorta stellt heutzutage die EVAR sogar schon die Therapie der Wahl (Cheng et al 2010). Auch Pathologien des Aortenbogens werden vermehrt teilweise oder komplett endovaskulär versorgt. Und in Einzelfällen hat die endovaskuläre Therapie bereits in die Versorgung von Pathologien der Aorta ascendens Einzug erhalten.



Ascending Aorta (Aorta ascendens)
Innominate artery (Truncus brachiocephalicus)
Right subclavia artery (Arteria subclavia rechts)
Right common carotid artery (Arteria carotis com. rechts)
Left common carotid artery (Arteria carotis com. links)
Arch (Aortenbogen)
Left subclavian artery (Arteria subclavia links)
Descending thoracic aorta (Aorta descendens)
Diaphragm (Diaphragma)
Abdominal aorta (Bauchaorta)
Common iliac artery (Arteria ilaca com.)

Abbildung 1: Die Aorta und Ihre Gefäßabgänge

Durch die zentrale Lage der Aorta direkt dem Herzen nachgeschaltet beeinträchtigen Aortenpathologien häufig auch andere Organsysteme und führen bei Komplikationen schnell zum Tode. Die Aorta ist als Hauptschlagader für die Verteilung des Herzzeitvolumens im gesamten Körper verantwortlich und Aortenpathologien wie Aortendissektionen, Aortenaneurysma, Penetrierende Aortenulzerationen oder Aortenrupturen können chronische bzw. akute Ischämieereignisse hervorrufen.

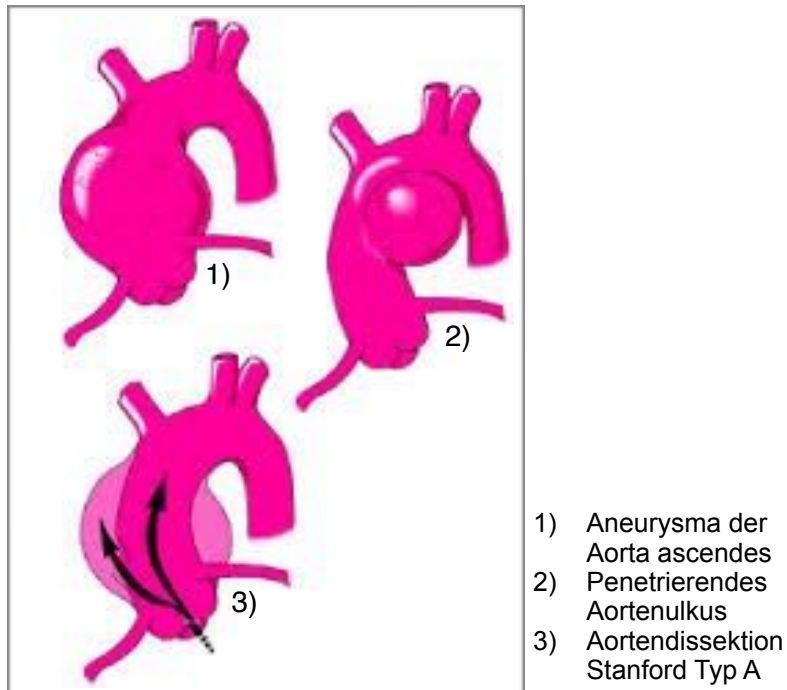


Abbildung 2: Aortenpathologien

Zur EVAR wird überwiegend der retrograde Weg über die Beckenarterien gewählt. Dieser Weg ist aufgrund der besonderen Anatomie der Aorta ascendens, der Lage als unmittelbar dem Herzen nachgeschaltete Arterie, der Krümmung des Aortenbogens, der Abgänge der supraaortalen Gefäße für die Kopf und Armversorgung sowie der Wegstrecke weit und komplex. Hinzu kommen mögliche altersbedingte, pathologische oder anatomische Veränderungen sowie Verschlüsse der Zugangsgefäße bzw. Mitbeteiligung bei einer Dissektion oder der Aorta und der Zugangsgefäße der Leiste, die es zu überbrücken gilt oder die den retrograden Weg ausschließen. Nicht sondierbares True Lumens bei einer Dissektion, kurze Landezonen zur Abdichtung der Stents, die eine millimetergenaue Platzierung voraussetzt, und der entgegenwirkende Blutstrom erschweren diese Technik

zusätzlich. Zudem kann es nach Implantation zu Komplikationen wie Endoleckagen und Stentverschlüssen kommen, deren Management komplex sein kann.

Bei Patienten mit einem Lebensalter von >80 Jahren und dem in diesem Lebensalter häufiger vorherrschenden Typ III Aortenbogen kann aufgrund dieser Konfiguration ein herkömmlicher transfemoraler Zugang sogar unmöglich sein.

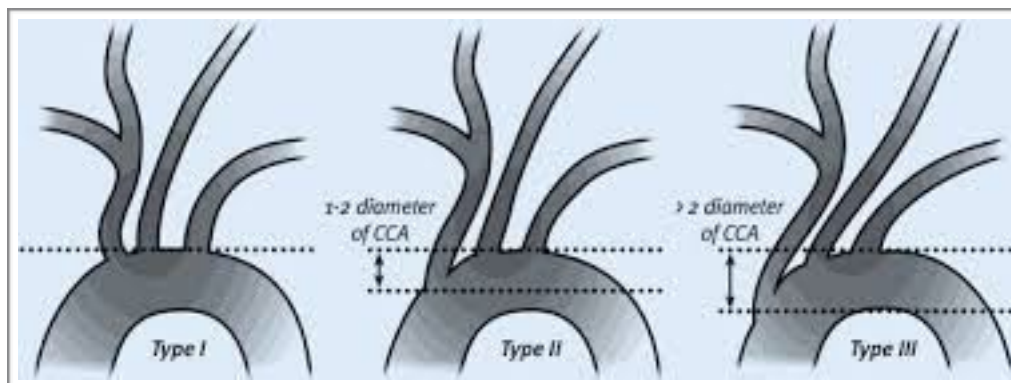


Abbildung 3: Anatomische Konfiguration des Aortenbogens

Müssen aufgrund der Mitbeteiligung der supraaortalen Gefäße oder zur Schaffung einer Landezone diese sondiert werden, hat der herkömmliche transfemorale Zugangsweg weitere Limitationen.

Um diesen Patienten in Zukunft gute endovaskuläre Therapiealternativen zur Behebung von Pathologien in der Aorta ascendens und dem Aortenbogen zur Verfügung stellen zu können und komplexe Fälle der endovaskulären Therapie zugänglich zu machen, ist es nötig, alternative Zugangswege zu beschreiten, zu evaluieren und deren technische Machbarkeit zu überprüfen.

Ziel der Studie

Ziel dieser Arbeit war die Evaluierung und der Vergleich alternativer Zugangswege (transseptal bzw. transapikal) zum herkömmlichen transfemoralen Zugang zur endovaskulären Versorgung der Aorta ascendens.

Um die technische Machbarkeit der transapikalen bzw. transseptalen Implantation eines Stentgraftes in die Aorta ascendens sowie die Auswirkung dieser Prozedur auf die hämodynamische Stabilität und die Organperfusion des Herzen und des Gehirnes zu evaluieren, führten wir tierexperimentelle Versuche am Großtiermodell (deutsches Hausschwein) durch.

1.1. Anatomie und Histologie der thorakalen Aorta

Die thorakale Aorta entspringt dem linken Ventrikel und zieht in einem Bogen zum Zwerchfell. Aus ihr entspringen die zwei Herzkranzgefäße zur Blutversorgung des Herzmuskels sowie drei große Arterien zur Blutversorgung von Kopf, Hals, Arm und Thoraxwand (Truncus brachiocephalicus, Arteria carotis communis sinister und Arteria subclavia sinister) und zudem noch segmental paarige Arterien zur Versorgung des Rückenmarks.

Die thorakale Aorta wurde anatomisch von DeBakey in mehrere Segmente eingeteilt:

Segment 1: Aortenklappe bis Truncus brachiocephalicus (Aorta ascendens)

Segment 2: Aortenbogen zwischen Abgang des Truncus brachiocephalicus und dem Beginn der Aorta descendens (Aortenbogen)

Segment 3: Aorta descendens bis Zwerchfell

Der histologische Wandaufbau der Aorta entspricht einer Arterie des elastischen Typs und setzt sich aus drei Schichten zusammen.

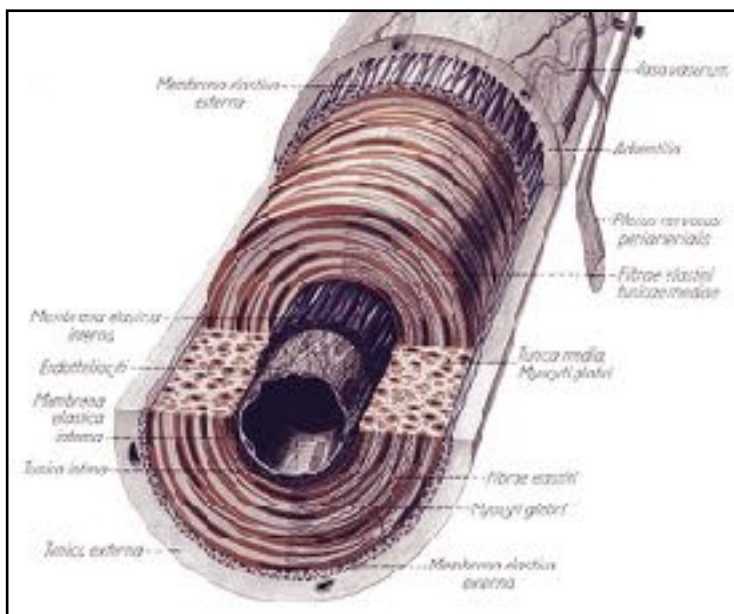


Abbildung 3: Histologischer Aufbau der Aorta

Dem Lumen zugewandt befindet sich die Tunica intima, bestehend aus dem Endothel, einer zarten subendothelialen Bindegewebsschicht und der Elastica interna. Es folgt die Media aus 50 mit Lücken versehenen Membranen aus Elastin. Die Media wird von glatten Muskelzellen, Kollagenfibrillen und Proteoglykanen durchzogen und durch die Elastica externa von der Adventetia getrennt. Die äußerste

Schicht wird als Adventetia bezeichnet und setzt sich aus Fibroblasten, kollagenen und elastischen Fasern zusammen. Die Ernährung der Wandschichten erfolgt durch Diffusion aus dem Lumen sowie über kleine Gefäße (Vasa Vasorum), die von außen in die Gefäßwand einstrahlen (Welsch 2011).

1.2. Aortenpathologien

Die häufigsten Erkrankungen der Aorta sind das Aortenaneurysma und die Aortendissektion, die mit 30.345 Fällen etwa 1/10 aller vaskulären Hauptdiagnosen im Jahre 2015 in Deutschland ausmachten (Bundesamt 2015). Hinzu kommt noch ein geringer Anteil von penetrierenden Aortenulzerationen.

Die Aortenpathologien verzeichnen in epidemiologischen Studien einen deutlichen Anstieg über die letzten 30 Jahre. Die Inzidenz stieg für Männer um 52% auf 16,3/100.000/Jahr und für Frauen um 28% auf 9,1/100.000/Jahr (Olsson et al 2007). Hierbei spielt allerdings auch die Tatsache eine Rolle, dass durch moderne Diagnostikverfahren (CT/ MRT/ Sonographie) heutzutage schon früh Aortenpathologien diagnostiziert werden können, die in der Vergangenheit erst im Rahmen einer Obduktion als Todesursache nachgewiesen werden konnten. Aortenpathologien sind meist Krankheiten der zweiten Lebenshälfte und gehen deshalb häufig mit zahlreichen Komorbiditäten der Patienten einher.

Tabelle 1: Erkrankungen mit erhöhter Inzidenz für Aortenpathologien

Bikuspidale Aortenklappe
Aortenwurzeldilatation
Hereditäre Erkrankungen (Marfan-, Ehlers-Danlos-Syndrom)
Chromosomale Anomalien (Turner Syndrom, Noonan Syndrom)
Aortenbogenhypoplasie
Aortale Arteriitis
Kokainabusus
Hypertonus
Arteriosklerose
Penetrierendes Aortenulkus

Tabelle 2: Risikofaktoren für Aortenpathologien

Risikofaktoren
Hohes Alter
Nikotinabusus
Arterieller Hypertonus
COPD
Hypercholesterinämie
Männliches Geschlecht (5:1)

1.2.1. Thorakales Aortenaneurysma

Das Thorakale Aortenaneurysma (TAA) stellt eine lokale Aufweitung aller drei Gefäßwandschichten (Intima, Media und Adventetia) der thorakalen Aorta dar und ist definiert als eine segmentale Innendurchmessererweiterung um das 1,5-fache im Vergleich zu den benachbarten gesunden Abschnitten.

Als gesund werden alters-, geschlechts- und körpergrößenabhängige Durchmesser der Aortenwurzel (32-41mm), der Aorta ascendens (21-29 mm) und der Aorta descendens (20-28 mm) angesehen (Johnston et al 1991).

Mit einer Inzidenz von 10,4 Fälle/100.000/Jahr gilt das TAA als die häufigste Pathologie der thorakalen Aorta. Bedingt durch den lokal erhöhten physikalischen Wandstress ist in ca. 50% der Fälle die Aorta ascendens betroffen, gefolgt von der Aorta descendens mit 40% und dem Aortenbogen mit 10% (Hiratzka et al 2010).

Obwohl die Pathogenese des TAA meist komplex und oft multifaktoriell bedingt ist, wird angenommen, dass in etwa 80 % der Fälle arteriosklerotisch bzw. degenerative Prozesse in der Gefäßwand ursächlich für die Entstehung eines TAA sind. Dabei bewirkt häufig die Schwächung der elastischen Rückstellungskräfte der Tunica media, die dem intravaskulären Druck nicht mehr standhalten kann, in der Folge eine Aussackung der Gefäßwand.

Die Tabelle 1 und 2 geben einen Überblick über die mit einer erhöhten Inzidenz von thorakalen Aortenaneurysmata bzw. Aortendissektionen assoziierten Risikofaktoren und Erkrankungen.

Als Risikofaktoren sind hohes Alter (Altersgipfel: Männern 77 Jahre/Frauen 65 Jahre), Nikotinabusus, arterieller Hypertonus, COPD, Hypercholesterinämie und das männliche Geschlecht (5:1) beschrieben (Ockert et al 2009).

Klinisch stellen sich TAA meist asymptomatisch dar und werden in der Regel als Zufallsbefunde (z.B. Abnormalitäten der Aortenkontur und der Aortengröße im Röntgen Thorax oder nebenbefundlich bei Computertomographien des Thorax) erhoben.

Manifestiert sich das thorakale Aortenaneurysma durch Schmerzen zwischen den Schulterblättern oder im Bereich der linken Schulter, ist es als symptomatisch anzusehen und mit einem erhöhten Rupturrisiko verbunden.

In einigen Fällen können eine lokale Kompression benachbarter Strukturen oder sekundäre Komplikationen Hinweise auf ein TAA sein. So können z.B. Heiserkeit durch Kompression des Nervus laryngeus recurrens, Stridor durch Kompression der Trachea, Dyspnoe durch Kompression der Lunge, Dysphagie durch Kompression des Ösophagus oder obere Einflusstauung durch Kompression der Vena cava superior auftreten.

Indikationstrigger für eine Ausschaltung können neben aortenassoziierten Symptomen eine halbjährliche Wachstumsrate >5mm (elektive Versorgung) oder >10mm (schnelle Versorgung) sowie der absolute thorakale Aortendurchmesser >5,5 cm sein {Koeppel:2010iq}

Des Weiteren können ischämische Komplikationen, die meist durch zerebrale, viszerale oder periphere Thrombembolien aus dem Aneurysma bedingt sind, ein Grund für die Ausschaltung sein.

Die größte Gefahr geht von freien oder gedeckten Rupturen bzw. Fistelung (aortoösophageal, aortobronchial) mit anschließender Hypotonie oder sogar hämorrhagischem Schock aus (Kotelis 2012). Je nach Ausmaß der Ruptur und dem Blutverlust versterben viele Patienten noch vor Erreichen der Notaufnahme.

Das Rupturrisiko korreliert direkt mit der absoluten Gefäßdurchmesserzunahme, wie in Tabelle 3 beschrieben.

Tabelle 3: Übersicht Ruptur, Dissektionsrisiko und Mortalität

Durchmesser Aorta ascendens	Rupturrisiko pro Jahr	Dissektionsrisiko pro Jahr	Mortalität pro Jahr
<3,5cm	0%	2,2%	5,9%
>4cm	0,3%	1,5%	4,6%
>5cm	1,7%	2,5%	4,8%
>6cm	3,6%	3,7%	10,8%

Weitere Faktoren wie lokal herrschender Wandstress, die Konfiguration des Aneurysmas, die Expansionsrate des Aneurysmasackes, ein höheres Lebensalter, COPD und uncharakteristischer bzw. persistierender Thoraxschmerz erhöhen das Rupturrisiko (Heider 2007) zusätzlich.

1.2.2. Thorakale Aortendissektion

Die Aortendissektion ist definitionsgemäß der Einriss (Entry) der Tunica intima der Aorta mit Einblutung in die Aortenwand und Entstehung zweier, durch eine Dissektionsmembran getrennter Lumina, die als ursprüngliches (wahres) und intramurales (falsches) Lumen bezeichnet werden. Pathophysiologisch scheint der Dissektion ein Riss der Intima durch erhöhten hydraulischen Stress auf die Wandschicht oder eine Ruptur der Vasa vasorum der Media mit Entstehung eines intramuralen Hämatoms und sekundärem Riss der Tunica Intima zugrunde zu liegen. Die Inzidenz der thorakalen Aortendissektion wird mit 3,5/100.000Menschen/Jahr beschrieben und gliedert sich in 70% Typ-A-Dissektionen, 30% Typ-B-Dissektionen, davon 10% Dissektionen des Aortenbogens und 20% Aorta descendens (Bischoff und Orend 2011).

Die Einteilung der Aortendissektion erfolgt topographisch nach der Stanford-Klassifikation. Eine Stanford Typ-A-Dissektion liegt vor, wenn die Aorta ascendens und/oder der Aortenbogen betroffen sind. Dies erfordert eine sofortige chirurgische Intervention, da besonders für die ersten beiden Tage eine hohe Komplikationsrate mit einer hohen Letalität von 1%/h bekannt ist. Die vitale Gefährdung der Patienten mit Typ A Dissektion besteht insbesondere in der Verlegung der Koronararterien mit folgender myokardialer Ischämie bzw. Verlegung der supraaortalen Gefäße und

folgender cerebraler Ischämie durch die Dissektionsmembran. Insbesondere diese Patienten könnten von den in unserer Studie untersuchten alternativen Zugangswegen profitieren.

Die Aortendissektion distal der linken Arteria subclavia hingegen wird als Stanford Typ-B Dissektion klassifiziert und hat ein geringeres Risikoprofil.

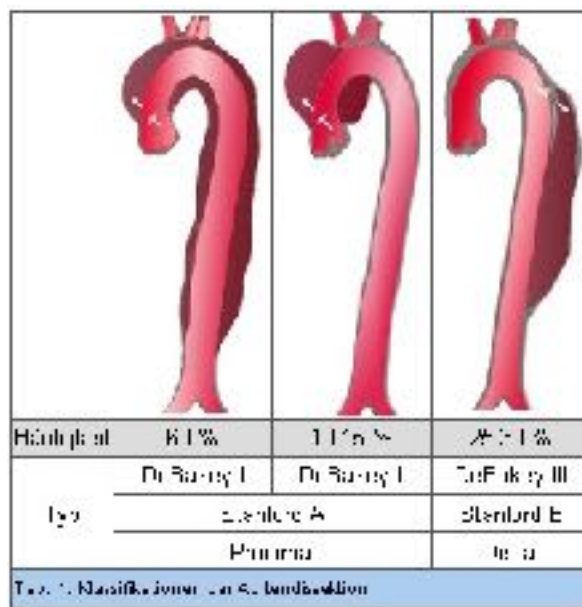


Abbildung 4: Klassifikation der Aortendissektion

Zeitlich lässt sich die AOD in eine akute (bis Tag 14 nach dem Dissektionsereignis) mit einer hohen Komplikations- und Mortalitätsrate und eine chronische Form mit signifikant kleineren Komplikations- und Mortalitätsraten einteilen. Durch Expansion des falschen Lumens kann eine chronische Dissektion wieder zu einer akuten Dissektion remittieren.

Es können interluminal Druckgradienten von 10-25 mmHg oft zugunsten des falschen Lumens entstehen. Diese können zur Verlegung des wahren Lumens, seiner Abgänge, einer Aneurysmabildung oder einem zweiten Intimaeinriss (Reentry) mit Wiedereintritt ins wahre Lumen führen.

Die Verlegung des wahren Lumens und seiner Abgänge sowie die sekundäre Aneurysmabildung sind gleichbedeutend mit einer hohen Komplikations- und Mortalitätsrate.

Klinisch steht ein akutes thorakales Schmerzereignis (DD Myokardinfarkt, Lungenembolie) im Vordergrund. Die Ausprägung von Sekundärkomplikationen und

deren Qualität korreliert direkt mit der Ausprägung der Dissektion. Je nach Lokalisation und Ausdehnung können koronare, zervikale, spinale, renale, viszerale oder periphere Ischämien auftreten. Hinzu kommen rupturbedingte Komplikationen wie Perikardtamponade oder hämorrhagischer Schock.

Je nach Konfiguration und Ausdehnung der Dissektion kann nach primärer Therapie z.B. durch offenen Aortenersatz oder Teilersatz eine weitere Therapie ebenfalls erkrankter Abschnitte oder postoperativ aufgetretener Komplikationen (Falschlumenexpansion, Aneurysma dissecans, Nahtaneurysma) vonnöten sein.

Gefürchtet ist das Risiko einer Aortenruptur, in deren Zuge es zu einem schnellen Tod durch Verbluten kommen kann. Diese Gefahr steigt bei progredientem Aneurysmadiameter exponentiell an.

1.3. Therapie thorakaler Aortenpathologien

Die Therapie von Aortenaneurysmen und –dissektionen ist fallabhängig und erfolgt entweder konservativ medikamentös, offen chirurgisch oder endovaskulär. Die Entscheidung für eine Therapieform orientiert sich hauptsächlich an der Größe, Lokalisation, Dynamik und Konfiguration der Pathologie, aber auch an dem damit verbundenen Ruptur- bzw. Komplikationsrisiko (Gefäßverlegung, Embolie) und der technischen Machbarkeit. Hinzu kommt besonders in der endvaskulären Therapie das Vorhandensein passender Devices und Zugangswege.

Diese Aspekte werden in vielen Fällen ergänzt durch die Beurteilung der Begleiterkrankungen, peri-/postoperatives Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko, vorliegende anatomische Verhältnisse wie Zugangsgefäße und bereits erfolgte chirurgische Eingriffe mit Narbenbildung/Verwachsungen und notwendige vorbereitende Eingriffe wie z.B. Debranchingoperationen.

1.3.1. Konservative Therapie

Die konservativ medikamentöse Therapie beruht hauptsächlich auf der Einstellung des Blutdrucks mit systolischen Werten <120mmHg durch antihypertensive Medikamente wie Beta-Blocker und ähnliche sowie ggf. Schmerztherapie mit engmaschigem Monitoring des Blutdrucks und regelmäßigen CT-Kontrollen des Befundes. Je nach Ausprägung, Begleitscheinungen und Größenprogredienz erfolgen diese alle drei, sechs oder zwölf Monate.

Die Reduzierung von kardiovaskulären Risikofaktoren kann sich positiv auf den Verlauf der Erkrankung auswirken. Insbesondere empfehlen Studien die absolute Nikotinkarenz, da Nikotin einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung und das Fortschreiten der Erkrankung hat (Powell und Greenhalgh 2003). Dabei ist zu beachten, dass die konservative Therapie nur bei asymptomatischen Aortenaneurysmen <5cm ohne Größenprogredienz oder Aortendissektionen Stanford Typ B Anwendung finden kann. Aortendissektionen Stanford Typ A stellen einen kardiochirurgischen Notfall dar und bedürfen aufgrund des hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos einer sofortigen operativen oder endovaskulären Therapie.

1.3.2 Offene Therapie

Zurzeit ist die offen chirurgische Therapie bei Aortendissektionen und Aortenaneurysmen der Aorta ascendens und des Aortenbogens noch der Goldstandard. Diese beinhaltet für viele ältere Patienten allerdings ein sehr hohes perioperatives Risiko mit Mortalitätsraten von bis zu 16,5% und einem Schlaganfallrisiko von bis zu 18% (Moon et al 2007). Postoperative Komplikationen nach offen chirurgischen Eingriffen an der Aorta ascendens und dem Aortenbogen sind gefürchtet, da deren Management den Behandler vor immer neue Probleme stellt. Zu nennen sind hier sowohl die Entstehung von Nahtaneurysmata als auch von weiterhin bestehenden Dissektionen distal des chirurgischen Ersatzes oder der supraaortalen Gefäße bzw. Fortschreiten der Dissektionen oder die Entstehung eines Aneurysma dissecans. Pathologien der Aortenwurzel oder der Aorta ascendens stellen aufgrund der engen anatomischen Verhältnisse zu den Koronarostien und der Aortenklappe derzeit noch eine absolute Indikation für eine offen chirurgische Therapie dar. Die Vorteile der operativen Therapie liegen in der sicheren Anastomosierung sowie der Möglichkeit der Reimplantation der Koronargefäße und

der supraaortalen Gefäße. Der Goldstandard der Therapie der akuten Typ A Dissektion besteht je nach Ausprägung in dem offen-chirurgischen Ascendens- und/ oder Aortenbogensersatz (Tsagakis et al 2009), bei dem nach Inzision der pathologisch veränderten Aorta die Läsion mittels einer kollagenbezogenen, gewebten Dacron-Gefäßprothese überbrückt wird. Sind Aortenklappe und die Koronarostien von der Läsion betroffen, ist zusätzlich ein Aortenklappenersatz mit Koronararterienbypass indiziert. Der operative Eingriff erfordert einen Zugang über mediane Sternotomie sowie eine extracorporale Zirkulation mittels Herz-Lungen-Maschine in kardioplegisch induziertem Herzstillstand und tiefer Hypothermie (20-25°C) zur zerebralen Protektion und ist somit ein maximalchirurgischer Eingriff mit ausgeprägtem Portfolio von Komplikationen und Risiken.

Aneurysmen, die zusätzlich zur Aorta ascendens auch den Aortenbogen und die abgehenden supraaortalen Gefäße einschließen, werden ähnlich wie die isolierten Aorta ascendens Aneurysmen operiert.

Nach Anschließen des Patienten an die Herz-Lungen-Maschine wird der Aneurysmasack oder die Dissektion eröffnet, dabei ist unbedingt der hier kreuzende Nervus vagus zu schonen. Die Dacron-Prothese wird distal fixiert und die supraaortalen Gefäße Seit-zu-End anastomosiert. Nach proximaler Anastomosennaht wird der Aneurysmasack wieder verschlossen und der Blutfluss freigegeben.

Einige spezialisierte Zentren führen mittlerweile die als Hybrid-Op beschriebene Kombination aus offen chirurgischer und endovaskulärer Therapie durch (Weigang et al 2009). Dazu werden die supraaortalen Arterien in einer ersten offenen Operation über einen zervikalen Zugang mit kurzer Abklemmzeit revaskularisiert und in einer zweiten Sitzung der Aortenbogen mittels endovaskulärer Technik mit einem Stentgraft versorgt.

1.3.3. Endovaskuläre Therapie

Die Endovaskuläre Therapie beschreibt die in der Gefäßchirurgie verwendeten endoluminalen Verfahren, mithilfe derer es möglich ist, Engstellen, Erweiterungen, Wanddefekte und Wandzerreißen von innen zu therapieren.

Bei diesem Verfahren werden über zuvor geschaffene Zugangswege Drähte, Schleusen, Stents und Ballons in das Gefäßsystem eingebracht und mithilfe von Röntgenuntersuchungen unter Gabe eines Kontrastmittels genau an ihren

Bestimmungsort manövriert. Für komplexere endovaskuläre Verfahren werden Hybrid Operationssäle genutzt. Diese zeichnen sich durch eine leistungsstarke Angiographieanlage aus und bieten ausreichend Platz, um mit langen Drähten und Schleusen hantieren zu können. Sie verfügen des Weiteren über alle Aufbauten eines herkömmlichen Operationssaales, sodass hier auch kombinierte offen chirurgische und endovaskuläre Verfahren durchgeführt werden können (z.B. offener Zugang über Minithorakotomie und transapikale endovaskuläre Weiterversorgung).

Die endovaskuläre Versorgung der infrarenalen und descendierenden thorakalen Aorta hat sich insbesondere im elektiven Bereich als Therapie der Wahl bei Aortenaneurysmata und Aortendissektionen etabliert. Auch bei Behandlung des Aortenbogens und der Aorta ascendens wird dieses Verfahren mittlerweile bei speziellen Indikationen eingesetzt.

Zur präoperativen Diagnostik und Therapieplanung stehen bildgebende Verfahren wie CT-Angiographie in 1mm Schichten in axialer, sagitaler und koronarer Ausrichtung zur Verfügung. Diese liefern neben der Diagnose detaillierte Informationen über Gefäßdurchmesser, Wandbeschaffenheit (z.B. Arteriosklerose), Konfiguration des Aneurysmas, Beziehung zu benachbarten Strukturen und Gefäßabgängen sowie mögliche Limitationen der Zugangswege.

Durch die flächendeckende Verfügbarkeit, kurze Untersuchungszeiten, besonders im Notfall, und die Möglichkeit der dreidimensionalen Nachbearbeitung hat die CT-Angiographie alle anderen bildgebenden Verfahren wie MRT-Angiographie, Echokardiographie, konventionelle- oder Subtraktionsangiographie verdrängt (VonTengg-Koblick et al). Anhand der CT- Angiographie ist es möglich, die passende der zur Verfügung stehenden therapeutischen Maßnahmen auszuwählen. Anhand der CT- Bilder gelingt es nicht nur Aussagen über die Erkrankung zu machen, sie bilden insbesondere in der endovaskulären Therapie die Grundlage, um die notwendigen endovaskulären Instrumente und Stentgraft auszumessen und auszuwählen bzw. anfertigen zu lassen. Anhand der Bilder kann zudem entschieden werden, welche Hindernisse zu überwinden sind und welcher Zugangsweg für die Therapie am sinnvollsten erscheint.

In der Regel erfolgt der Zugang zur Aorta über die leicht zugänglichen Femoralarterien bzw. bei Notwendigkeit zusätzlich über die Arteria axillaris bzw. Arteria brachialis. Die Entscheidung richtet sich nach dem ausgewählten Therapie-

verfahren bzw. der Notwendigkeit, auch von der Aorta abgehende Gefäße zu katheterisieren.

Zunächst wird in Seldinger-Technik eine Gefäßschleuse in die Arterie eingebracht (Standard Arteria femoralis com.). Anschließend können über diese Schleusen verschiedene Katheter bzw. Drähte eingebracht werden. Über diese können dann zielgenaue Angiographien des zu therapierenden Gefäßabschnittes durchgeführt werden. Hierfür wird ein jodhaltiges Kontrastmittel in die Arterien injiziert und parallel eine Röntgenserie (Digitale Subtraktionsangiographie) durchgeführt. Mithilfe dieser Aufnahmen und zusätzlich eingebrachter Führungsdrähte werden die mit dem Stent beladenen Einführungssysteme platziert. Die genaue Platzierung erfolgt unter Durchleuchtung, mit Overlaytechnik und mithilfe von auf die Stents aufgebrachten röntgendichten Metallmarkern. Anschließend wird der Stent freigesetzt und seine Position mittels Durchleuchtung bzw. erneuter digitaler Subtraktionsangiographie kontrolliert. Bei regelrechter Position werden dann die eingebrachten Drähte, Schleusen, Katheter und Freisetzungssysteme aus dem Gefäßsystem entfernt und der entstandene Gefäßdefekt der Zugangsgefäße verschlossen.

Insbesondere die Weiterentwicklung der Einführungssysteme, Drähte und Stents mit optionalen Therapiemethoden wie Fenestrierungen, Sidebranches und Chimney-Grafts erlaubt es dem Operateur, bereits eine Vielzahl an Aortenpathologien endovaskulär zu versorgen. Hier ist hervorzuheben, dass eine verkürzte Operationszeit, die nun mögliche kleinere Schnittführung mit nur noch marginalem operativen Trauma und die daraus folgende schnelle Rekonvaleszenz dafür sorgen, dass sich die endovaskulären Verfahren zunehmend durchsetzen.

Die große EVAR-1 Studie sowie die Dutch Randomized Endovascular Aneurysma Management Studie (DREAM) vergleichen die offen chirurgische Therapie mit der EVAR. Hierbei zeigte sich eine eindeutig reduzierte 30 Tage Mortalität (EVAR 1,7% vs. offen-chirurgisch 4,7%) zugunsten der EVAR. Neueste Studien weisen auch darauf hin, dass das Risiko der Re-Op bei EVAR deutlich reduziert werden kann. Dennoch spricht man immer noch von einer sekundären Interventionsrate von 9,8% EVAR vs. 5,8% offen chirurgisch.

Pathologien der Aorta descendens bis zu seinen proximalen Anteilen und in den Aortenbogen hinein können schon sicher mit der TEVAR versorgt werden. Dabei können mit minimalen Operationstraumata auch komplexe Aortenpathologien ggf. mit

primären Debranching-Operationen für die viszerale, renale oder zervikale Gefäße therapiert werden. Stetig werden endovaskuläre Therapieoptionen wie Chimney-Techniken, fenestrierte Stentprothesen oder gebrachte Prothesen eingesetzt und weiterentwickelt. Diese stellen zunehmend auch eine Alternative zu offenen Operationsverfahren bei Aortenbogenpathologien dar und könnten so in Zukunft das Therapiespektrum um mehrere endovaskuläre Verfahren erweitern. Um in Zukunft die bereits zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen weiterzuentwickeln bzw. neue Therapieoptionen entwickeln zu können, gilt es, die folgenden Limitationen zu berücksichtigen:

1. Die Aorta ascendens nimmt in diesem Zusammenhang weiter eine Sonderstellung ein. Dass sie bislang der endovaskulären Therapie weitgehend verborgen blieb, hat historische, anatomische, pathologische und auch physikalische Gründe, deren Überwindung vielen Patienten mit hohem perioperativen Risiko oder Kontraindikation für eine offene Operation in Zukunft eine wichtige Therapieoption bieten würde. Im hohen Alter zeigt sich oft eine Elongation der Aorta, die zur Ausbildung eines Typ-3-Arkus führen kann, bei dem die supraaortalen Gefäße aus der Aorta ascendens abgehen. Daraus resultiert ein ungünstiger Winkel zur Sondierung der supraaortalen Gefäße über den retrograden Zugang. Hier könnten alternative Zugangswege eine Option darstellen.
2. Das Platzieren der Endoprothese in der Aorta ascendens muss exakt erfolgen, da andernfalls der Verschluss der Koronararterien oder der supraaortalen Gefäße mit lebensbedrohlichen Komplikationen droht.
3. Die rein endovaskuläre Rekonstruktion des Aortenbogens muss immer die supraaortalen Gefäße einbeziehen, da diese elementar für die vitalen Funktionen sind.
4. Der lange Abstand zwischen den Zugangsgefäßen Arteria femoralis communis oder Arteria iliaca communis zum Aortenbogen und besonders der Aorta ascendens erschweren das notwendige präzise Manövrieren und Platzieren der Einführungssysteme und damit der Endoprothese.
5. Die starke Krümmung des Aortenbogens macht den Weg zur Aorta ascendens zusätzlich komplexer und erfordert daher besondere Einführungssysteme und eine hohe Expertise des Operateurs.

6. Die Platzierung von geraden Stentgrafts in den Aortenbogen werden durch die physiologische Krümmung erschwert und führen in 11%-30% zu einem Endoleak (Neuhauser et al 2005, Parmer et al 2006, Preventza et al 2008). Neuartige Endoprothesen folgen der Krümmung des Aortenbogen und können in Kombination mit Fenestrierung oder Chimneys dieses Problem minimieren (Kasprzak et al 2009).
7. Der bei schlagendem Herzen in der Aorta ascendens und dem Aortenbogen herrschende pulsatile Gegenstrom und die hohe Dynamik behindern die millimetergenaue Endoprothesenplatzierung stark.
8. Die retrograde, endovaskuläre Implantation von Gefäßendoprothesen (EVAR/TEVAR) setzt eine Konfiguration der Zugangsgefäße voraus, die es erlaubt, einen Führungsdraht vorzuschieben, über welchen relativ großkalibrige Schleusen mit bis zu 26F-Innendurchmesser messenden Einführungssystemen platziert werden. Trotz stetiger Weiterentwicklung der Führungsdrähte und der Optimierung der Schleusen und Freisetzungssysteme stellen primär kleinkalibrige, arteriosklerotisch verengte, kurven- und knickreiche oder aneurysmatisch veränderte Zugangsgefäße eine zusätzliche beträchtliche Zugangsbehinderung zur Aorta dar oder verhindern den retrograden Zugangsweg komplett.
9. Nicht zuletzt sind postoperative Komplikationen wie entstandene proximale Endoleckagen über einen transfemorale Zugangswege nicht einer Therapie zugänglich.
10. Zuletzt kann bei thorakaler Dissektion der True Lumen Access von transfemorale schwierig bzw. unmöglich sein.

Mögliche Ansatzpunkte, um bei fehlenden Zugangsmöglichkeiten über den konventionellen Zugang dennoch eine endovaskuläre Versorgung zu ermöglichen, sind die folgenden:

1. Mithilfe der Conduit-Methode kann bei verschlossenen oder geknickten Femoral- bzw. Iliakalarterien nach retroperitonealer Freilegung eine Gefäßprothese an die Arteria iliaca communis angeschlossen werden, um so den Weg zur Aorta frei zu machen (Kölbel et al 2011).
2. Primär kann versucht werden, mittels „paving and cracking“ den Weg durch die Zugangsgefäße zu öffnen, indem gecoverte Stents in die Zugangsgefäße

eingebraucht und mittels Hochdruckballon auf das gewünschte Kaliber aufdilatiert werden (Hinchliffe et al 2007).

3. In einigen wenigen Fällen wurde auch die retrograde endovaskuläre Therapie mittels fenestrierter oder gebranchter Endoprothesen über die supraaortalen Gefäße beschrieben. Diese bringen allerdings durch Freilegung und Einbringen großer Schleusen (22-26F) und Abklemmung der supraaortalen Gefäße große Risiken und Komplikationen mit sich und setzen eine hohe chirurgische und endovaskuläre Erfahrung voraus (Kasprzak et al 2009).

Um die endovaskulären Therapien den Patienten mit schwieriger Anatomie (Typ III Arcus), hohem Alter (>80 Jahre) und hohem Mortalitätsrisiko insbesondere bei einer Aortendissektion Stanford Typ A zur Verfügung stellen zu können, ist es erforderlich, alternative Zugangswege zu beschreiten, zu evaluieren und deren technische Machbarkeit zu überprüfen.

2. Material und Methoden

2.1. Zugangswege

Die Auswahl des Zugangsweges zur endovaskulären Therapie hat unmittelbare Auswirkung auf die technische Machbarkeit und direkten Einfluss auf das perioperative Risikoprofil.

Schon in der präoperativen Planung ist die Auswahl des Zugangsweges entscheidend. Es gilt, dessen Erfolgsaussichten abzuschätzen und auf mögliche intraoperative Hindernisse vorbereitet zu sein sowie mögliche intra- und postoperative Komplikationen vorherzusehen.

2.1.1 Transfemorale Zugangswege (TFA)

Der transfemorale Zugangsweg ist der Standardzugang zur Versorgung der Gefäße der unteren Extremitäten und Aorta. Die Einführung der percutanen transfemorale Punktionstechnik erfolgte bereits im Jahre 1953 durch Seldinger. Die gleichnamige Punktionstechnik und drahtunterstützte Einführung von Gefäßkathetern und Schleusen ist noch heute die gängige Methode, um einen Zugang zu den verschiedenen Gefäßabschnitten zu etablieren und Interventionen durchführen zu können. Hierbei wird die Arteria femoralis com. mit einer Nadel punktiert und ein Draht über die Nadel ins Gefäß eingebracht. Anschließend kann dieser Draht genutzt werden, um Katheter und Schleusen ins Gefäßsystem einzubringen. Sie bildet einen sicheren Zugang mit kleinem Komplikationsrisiko. Hierbei auftretende Komplikationen wie Blutung, Gefäßverschluss oder Dissektion lassen sich vom Gefäßchirurgen intraoperativ durch eine lokale Freilegung managen.

Es ist zu beachten, dass besonders bei Patienten mit Gefäßerkrankungen wie Arteriosklerose, embolischen Gefäßverschlüssen oder Dissektionen der Zugang zum Gefäßsystem über die Arteria femoralis com. versperrt oder behindert sein kann.

Der Zugang zur Aorta ascendens kann zusätzlich durch ein Kinking der Aorta oder einen steilen Aortenbogenwinkel limitiert werden.

Zur Versorgung der Aorta ascendens ist nicht zuletzt ein weiter Weg mit pulsatilem Gegenstrom zu überwinden. Die Notwendigkeit, einen steifen Draht bis über die

Aortenklappe in den linken Ventrikel legen zu müssen, um stabile Platzierungsverhältnisse schaffen zu können, ist mit der Gefahr einer Aorten- oder Mitralklappenverletzung mit folgender Klappeninsuffizienz oder der Perforation des linken Ventrikels mit sekundärem Perikarderguss vergesellschaftet.

2.1.2. Transseptaler Zugangsweg (TSA)

Aus der Kardiochirurgie bzw. interventionellen Kardiologie ist der Zugang über den linken Ventrikel mittels transseptaler Punktion (TSP) durch das Foramen ovale bekannt und wird heutzutage von vielen Kardiologen zur kathetergesteuerten Vorhofablation bei Vorhofflimmern oder Mitralklappeninterventionen (Mitraclip) genutzt. Die Arbeitsgruppe um Cribier hat 2001 erstmalig eine percutane transseptale Aortenklappenimplantation erfolgreich durchgeführt (Cribier et al 2002).

Bei der TSP wird zunächst über eine Punktion der Vena femoralis ein Zugang zur Vena cava inferior und dem rechten Vorhof geschaffen. Anschließend erfolgt mit einer Punktionsnadel die Punktion des Foramen ovale und somit der Zugang über den linken Vorhof in den linken Ventrikel.

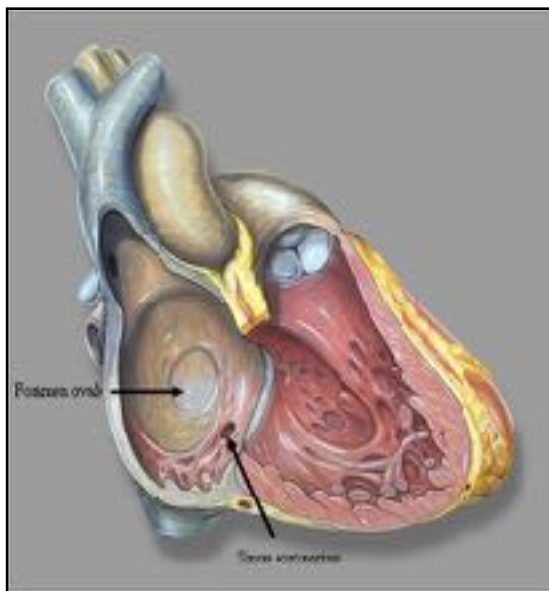


Abbildung 6: Querschnitt Herz



Abbildung 7: Transseptale Punktionsschleuse und -nadel



Abbildung 8: Transseptaler Durchzugsdraht ohne Anspannung (links), mit leichter Spannung (mittig) und unter starker Spannung zur Formung einer geraden Achse zur Einführung der Schleuse (rechts)

Aus einzelnen Fallberichten geht hervor, dass die transseptale Punktion und die anschließende Anlage eines transseptalen Durchzugsdrahtes (Through-and-Through-Wire) bereits als Zugangsweg zur thorakalen Aorta genutzt werden konnte.

Kölbel et al. nutzten diesen Zugangsweg im Jahre 2010 zur thorakalen endovaskulären Aortenreparatur (TEVAR) bei höchstgradiger Abknickung des thorakalen Aortensegments (Kölbel et al 2010). Joseph et al. nutzte den transseptalen Zugangsweg zur Embolisation eines Typ Ia Endoleaks mit Bird-Beak

nach endovaskulärer Implantation eines Stentgraft in den proximalen Aortenbogen (Joseph et al 2014). Auch dieser Zugang könnte in Zukunft in Einzelfällen in entsprechenden Fällen genutzt werden.

2.1.3. Transapikaler Zugangsweg (TAA)

Aus der Kardiochirurgie bzw. interventionellen Kardiologie ist der Zugang über den linken Ventrikel mittels transapikaler Punktion schon gut bekannt und er wurde bereits laut einzelner Fallberichte zur endovaskulären Therapie der Aorta ascendens genutzt (Kölbel et al 2013). In der interventionellen Kardiologie wird dieser Zugang als Alternativzugang zur Implantation von Aortenklappen schon erfolgreich gewählt und in Studien konnten bereits seine Vorteile belegt werden (Lichtenstein 2006).

Insbesondere Patienten, die wegen ihres fortgeschrittenen Alters bzw. ihrer Begleiterkrankungen einem konventionellen, offen chirurgischen Aortenklappenersatz nicht zugänglich waren und bei denen der retrograde transfemorale Zugang unmöglich war, profitierten von dieser Möglichkeit.

Beim transapikalen Zugangsweg wird mittels Minithorakotomie bevorzugt im 5. Intercostalraum links ein Zugang zur Herzspitze geschaffen. Dieser Vorgang ist weitaus weniger invasiv als eine konventionelle Sternotomie zur Freilegung des Herzens. Nach Freilegung des Apex kann selbiger punktiert werden und so ein Zugang für einen Führungsdraht und anschließend für die nötigen Schleusen geschaffen werden.

Ist der retrograde Zugangsweg oder der offen chirurgische Aortenersatz kontraindiziert, könnte der antegrade Zugang eine viel versprechende Alternative zur endovaskulären Versorgung der Aorta ascendens sein. Einige der oben beschriebenen Probleme könnten auf diese Weise umgangen werden.

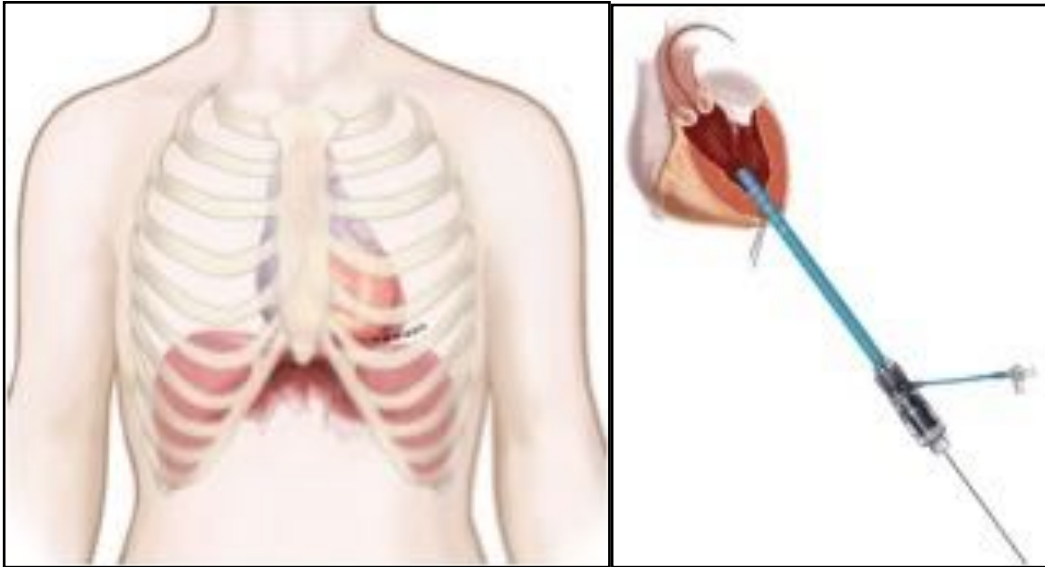


Abbildung 9: Herzlage und transapikal liegende Schleuse

2.2. Versuchstiere

Als Versuchstiere wurde das Hausschwein aufgrund seiner anatomischen Verwandtschaft zum Menschen gewählt. Relevante anatomische Unterschiede sind der Abgang der Ae. carotis com. bds. aus dem Truncus brachiocephalicus, eine Steilstellung der Herzachse und eine starke Krümmung des Aortenbogens (siehe Abbildung 10).

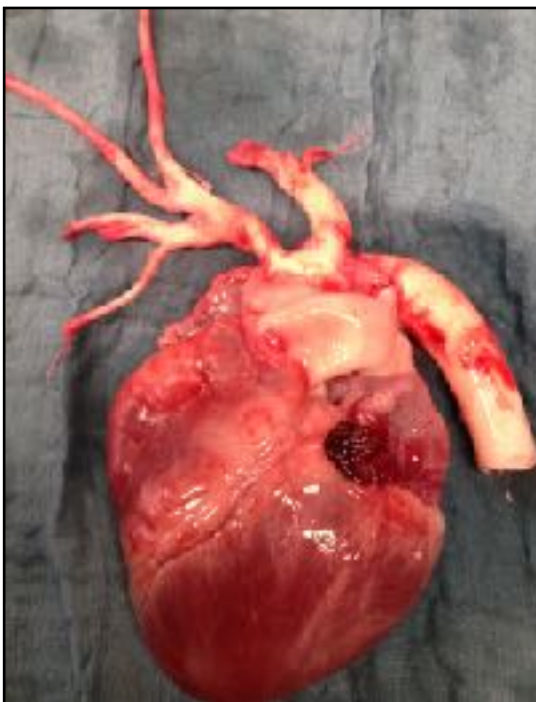


Abbildung 10: Schweineherz mit supraaortalen Ästen und dem Aortenbogen

Die Studien wurden an jeweils sechs willkürlich ausgesuchten Hausschweinen (deutsche Landrasse) von 55-64 kg durchgeführt. Es waren vor den Versuchen keine Erkrankungen oder Medikamentengaben bekannt. Nach zufälliger Auswahl des Tieres wurde dieses unmittelbar vor dem Versuch gewogen.

Die Versuche fanden nach Genehmigung des Tierversuchantrages (04/11) statt und wurden von der Ethikkommission zur Durchführung von Tierversuchen genehmigt und überwacht.

Das tierexperimentelle Vorgehen entsprach den Richtlinien des deutschen Tierschutzgesetzes sowie den Richtlinien der „American Heart Association on Research Animal Use“ (Position of the American Heart Association on research animal use 1985)

Die operativen Versuche fanden im Tierlabor der Versuchstierhaltung der Universität Hamburg-Eppendorf statt.

2.3. Narkose

Für die Prämedikation wurden den Tieren nach 24h Nahrungskarenz und Wasser ad libidum Azaperon (4mg/kgKG), Midazolam (0,3mg/kgKG), Ketaminchlorid (5mg/kgKG) und Atropinsulfat (0,15mg/kgKG) intramuskulär appliziert.

Die intravenöse Narkose erfolgte primär mit Pentobarbital (8mg/kgKG) über die Ohrvene. Bei der Allgemeinanästhesie fand eine kontinuierliche intravenöse Infusion (B.Braun Perfusor fm) von Fentanyl (0,01mg/kgKG) und Midazolam (0,1mg/kgKG/h) über einen peripheren Zugang Anwendung. Nach Beginn der Allgemeinanästhesie begann die hämodynamische und kardiale Stabilisierung des Versuchstieres mittels peripher venöser Infusion von 1L kristalloider Lösung (NaCl 0,9%) sowie langsamer Infusion von Amiodaron 150mg in 50ml Glucose 5% m/v.

Für die Platzierung der Schleusen in der Aorta, der Vena cava inferior und der rechten Arteria carotis (siehe Tabelle 4) erfolgte die Antikoagulation mittels intravenöser Gabe von unfraktioniertem Heparin (300IU/kgKG) im Bolus.

Zur weiteren Stabilisierung der Hämodynamik wurde orientierend am globalen enddiastolischen Volumen (GEDV) eine bedarfsgerechte Volumensubstitution mittels kristalloider (NaCl 0,9%, Ringer-Laktat) sowie kolloidaler (HAES) Lösung i.v.

durchgeführt. Zur weiteren Überwachung erfolgten regelmäßige arterielle und venöse Blutgasanalysen.

2.4. Gemessene Parameter und Messsysteme

Die zur Evaluation der hämodynamischen Auswirkungen herangezogenen Parameter, nämlich mittlerer arterieller Druck (MAD), zentralvenöser Druck (ZVD), Pulmonalarterien Druck (PAD), Carotisfluss (TTFM), die Herzfrequenz (HF) und Herzzeitvolumen (HZV) wurden mit den in Tabelle 4 angegebenen Systemen ermittelt. Mithilfe der bestimmten Parameter und folgender Formeln konnte der systemisch vaskuläre Widerstand sowie der peripher venöse Widerstand berechnet werden.

$$\text{PVR} = \text{PAD-LAD}/\text{HZV} * 80 \text{ dyn} * \text{sec} * \text{cm}^{-5}$$

$$\text{SVR} = \text{MAD-ZVD}/\text{HZV} * 80 \text{ dyn} * \text{sec} * \text{cm}^{-5}$$

Die Narkose wurde über die Beatmungsparameter und Blutgasanalysen (Radiometer ABL 90 Flex, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) gesteuert. Die Volumensubstitution orientierte sich am globalen enddiastolischen Volumen (GEDV).

Tabelle 4: Messungen

Messverfahren	Ort der Messung	Parameter
Arterielle Druckmesssonde	Arteria carotis com. rechts	MAD
Swan-Ganz- Katheter	Vena jugularis interna rechts	ZVD, PAD, LAD
PiCCO-Katheter	Vena jugularis interna rechts Aorta abdominalis	MAD, HF, HZV
Pigtail Katheter	Aorta descendens	Entnahme Referenzprobe
LA-Katheter	Atrium sinistrum	Mikrosphärenapplikation
Blutgasanalyse arteriell	Aorta descendens	PaO ₂ , PaCO ₂ , Hb., K ⁺ , Na ⁺ , Glukose, Laktat
Blutgasanalyse venös	Vena jugularis interna rechts	PvO ₂ , PvCO ₂
Beatmung	Respirator	AHV, AF
Flussmesssonde	Arteria carotis communis links	Flussmessung

2.5. Versuchsaufbau

Zur Lagerung wurden die Versuchstiere auf einem röntgendurchlässigen, höhenverstellbaren Operationstisch in Rückenlage fixiert. Zum Wärmeerhalt erfolgte die Lagerung auf einer konventionellen luftgewärmten Wärmematte bei Raumtemperatur. Die Anästhesie, Beatmung und alle Messgeräte zur Überwachung der Vitalparameter wurden am Kopf platziert, um genügend Platz zur Instrumentierung und Platzierung des C-Bogens (C-Bogen Philips BV Endura, Philips Healthcare) zu haben. Ein C-Bogen und der dazugehörige Bildmonitor wurden linksseitig platziert und bedient. Die Tischhöhe wurde so gewählt, dass ein problemloses Durchschwenken des C-Bogens ermöglicht wurde. Die gesamte operationstechnische und endovaskuläre Instrumentierung sowie die Durchführung der Maßnahmen erfolgte von der rechten Tierseite.



Abbildung 11: Versuchsaufbau

2.5.1. Zervikale Instrumentierung

Zur Atemwegssicherung erfolgte eine Tracheotomie mit endotrachealer Intubation (7.0 Tubus, Lo-Cantour Tracheal-Tubus nach Murphy, Mallinckrodt Medical Athlone, Ireland)

Die druckgesteuerte Atmung erfolgte bei 15cm H₂O und einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 7cm H₂O mit 16 Atemzügen/min und 30% Sauerstoff mittels Beatmungsgerät (Puriat Bennet, 7200 Series Ventilatory System).

Das kontinuierliche hämodynamische Monitoring wurde durch eine Freilegung der Halsgefäße und direkte Punktion der Gefäße gewährleistet. Für ein kontinuierliches hämodynamisches Monitoring erfolgte zunächst die Freilegung der Halsgefäße und Implantation folgender Schleusen: Eine 6F Schleuse (Terumo Radiofocus Introducer II 6f, Tokyo Japan) in die linke Arteria carotis communis sowie eine 8F Schleuse (Terumo Radiofocus Introducer II 8F, Tokyo Japan) in die rechte Vena jugularis communis, um darüber einen 7F,110cm Swan-Ganz-4-Lumen Katheter (Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA) in die linke Arteria pulmonalis einzuschwemmen.

Der Swan- Ganz-Kathether dient zur Messung des zentral venösen Druckes (ZVD), pulmonal arteriellem Druck (PAD) und Pulmonalkapillardruck (PCWP=pulmonary capillary wedge pressure). Der PCWP entspricht der indirekten Messung des linksatrialen Druckes (LAD) und wird zur Kalkulation des pulmonal vaskulären Widerstandes (PVR) benötigt.



Abbildung 12: Zervikale Instrumentierung

Zur Flussmessung in der Arteria carotis rechts mit der Transit Time Flow Measurement (TTFM) Methode wurde eine Flußmesssonde (CardioMed Flowmeter, Medi-Stim, Oslo, Norwegen) um die rechte, freigelegte Arteria carotis communis gelegt.

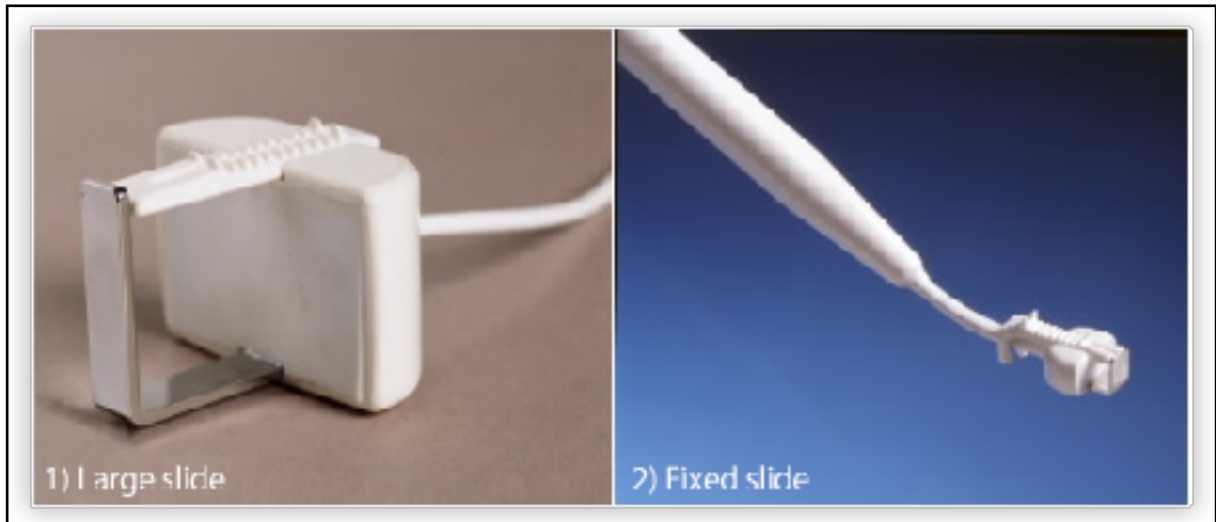


Abbildung 13: Flussmesssonde (CardioMed Flowmeter, Medi-Stim, Oslo, Norwegen)

2.5.2. Abdominelle Instrumentierung

Zur abdominalen Instrumentierung erfolgte eine mediane Laparotomie mit transperitonealer Darstellung der retroperitoneal gelegenen Aorta abdominalis und Vena cava inferior. Via Seldinger Technik konnten nun mehrere Schleusen in die Aorta abdominalis und Vena cava inferior platziert werden. Eine 6 F Schleuse in die proximale infrarenale Aorta abdominalis diente zum Einbringen eines PiCCO Pulskontur-Herzzeitvolumen-Katheters (PiCCO) (PiCCO Plus Pulsion Medical System AG, München, Deutschland), um die Messung des mittleren arteriellen Druckes (MAD), des Herzzeitvolumens (HZV) sowie des systemisch vaskulären Widerstandes (SVR) zu ermöglichen. Eine 16 F Schleuse wurde weiter distal in die Aorta abdominalis eingebracht, um einen 5 F Pigtail-Angiokatheter (Boston, Scientific, Natick, Massachusetts) zu platzieren, welcher zur Gewinnung der Mikrosphärenreferenzen diente. Über diesen Katheter wurden zudem arterielles Blut zur arteriellen Blutgasanalyse abgenommen und Injektionen von Kontrastmittel (Imeron 300 M Kontrastmittel, Bracco Imaging Deutschland) bei Angiographien getätigt.

In der Vena cava inferior wurde zur Abnahme von venösem Blut für die venöse Blutgasanalyse eine 7 F Schleuse platziert.

2.5.3. Thorakale Instrumentierung

Der Einsatz der Mikrosphären macht in diesem Versuchsaufbau eine primäre Sternotomie unabdingbar. Nach Thoraxeröffnung über eine konventionelle Sternotomie und sternaler Blutstillung mit Knochenwachs erfolgte die Eröffnung des Perikards. Ein linker Vorhofkatheter (LA-Katheter, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) wurde über eine Direktpunktion in dem linken Vorhof platziert und mit einer Tabaksbeutelnaht fixiert.

Zur weiteren kardialen Protektion wurde epikardial ein temporärer Schrittmacher gesetzt.

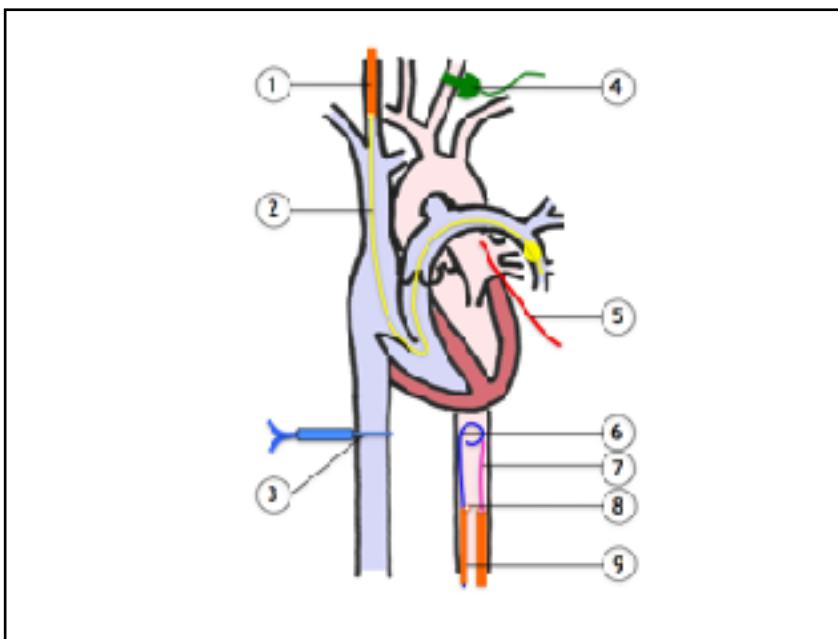


Abbildung 14: Thorakale und abdominelle Instrumentierung

1 8F-Schleuse, 2 Swan-Ganz- Katheter, 3 Zügel Vena cava inferior,

4 Flussmesssonde,

5 Linker Vorhofkatheter, 6 Pigtailkatheter, 7 Picco Katheter, 8 16 F Schleuse, 9 7F Schleuse

Durch einen lockeren Gefäßzügel um die Vena cava inferior konnte im Versuchsverlauf durch Anschlingen eine Einflussminderung provoziert werden, was über den Frank-Staling-Mechanismus zu einer systolischen Auswurfminderung führt und so die genaue Positionierung des Stentgrafts erleichtert bzw. Dislokation während der Freisetzungsphase des Stentgrafts minimiert.

Dieses Verfahren imitiert die im klinischen Alltag zur Flussreduktion eingesetzten Ballonokklusion der Vena cava inferior bzw. das Rapid-Pacing vor Stentgraft-implantation.

Nun wurde der Thorax nur temporär mit scharfen Backhausklemmen verschlossen, um bei kardialen Problemen reagieren zu können und um die spätere Entnahme des Herzens zu erleichtern.

2.6. Durchleuchtung und Strahlenschutz

Die Röntgendurchleuchtung erfolgte mit einem mobilen C-Bogen (C-Bogen Philips BV Endura, Philips Healthcare) als Untertischanlage. Der Untersucher/Studienleiter ist im Besitz der Fachkunde für Strahlenschutz und ist in die Gerätetechnik eingewiesen. Die Arbeitsbedingungen wurden so gestaltet, dass die Grenzwerte nach Röntgenverordnung (§ 31a RöV, 2011) nicht überschritten wurden. Während der Durchleuchtung waren nur die für die Untersuchung notwendigen Personen im Kontrollbereich anwesend. Alle im Kontrollbereich anwesenden Personen trugen eine Bleigummischürze mit 0,35 mm Bleigleichwert und einen Schilddrüsenschutz. So wurden alle Anwesenden den gesetzlichen Bestimmungen entsprechend geschützt. Insgesamt wurden die Empfehlungen der Strahlenschutzkommission (Empfehlung der Strahlenschutzkommission, 1997) sowie der Röntgenverordnung (RöV, 2011) beachtet.

2.7. Versuchsablauf

Nach Anästhesie, Lagerung und Vorbereitung des Versuchstieres mit den nötigen Messinstrumenten wurde die Studie nach einem standardisierten Versuchsprotokoll durchgeführt (vgl. Tabelle 5/6/7). Die Studie beinhaltet eine transfemorale Punktion (TFA), eine transseptale Punktion (TSA) sowie eine transapikale Punktion (TAA) mit anschließender antegrader (TSA/TAA) bzw. retrograder (TFA) Freisetzung eines Stentgrafts in der Aorta ascendens. Zusätzlich sollte durch die Messung von

Hämodynamik und Gewebepfusion ein Vergleich der ausgewählten unterschiedlichen Zugangswege ermöglicht werden. Zudem sollten Aussagen über die technische Machbarkeit der alternativen Zugangswege zur Stentgraftimplantation im Vergleich zur retrograden Stentgraftimplantation über einen transfemorale Zugangswege erfolgen. Die hämodynamischen Veränderungen wurden zu definierten Messzeitpunkten notiert (siehe Tabelle 5/6/7). Parallel erfolgte zu jedem Messzeitpunkt die Injektion von Mikrosphären in den linken Vorhof, von wo aus sich die Mikrosphären mit dem HZV im Körper verteilen. Nach Versuchsende erfolgte die Explantation von Gehirn und Herz, die aufbereitet sowie photometrisch analysiert wurden. Somit kann eine Aussage über die Gewebepfusion in definierten Geweben zu definierten Messzeitpunkten gemacht werden.

Die Baselineparameter setzen sich zusammen aus der Herzfrequenz (HF), mittlerem arteriellen Blutdruck (MAD), zentralvenösem Druck (ZVD), pulmonalarteriellem Druck (PAD), linksatrialem Druck (LA) sowie dem Herzzeitvolumen (HZV). Zur Ermittlung einer eventuell auftretenden Aortenklappeninsuffizienz wurde der Quotient aus PAD/MAD errechnet.

Die Intervention, die Vorbereitung- und Applikation der Mikrosphären, die Gewinnung der Referenzproben, die Eichung des PiCCO-Katheters und die Dokumentation der hämodynamischen Parameter wurden bei jeder Untersuchung und Messung von demselben Untersucher durchgeführt, um eine möglichst fehlerfreie Durchführung zu gewährleisten. Die endovaskuläre Intervention und Vorbereitung erfolgte durch ein erfahrenes Team aus der Gefäßchirurgie des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf.

Am Beginn des Versuches stand die Überprüfung der Narkosetiefe und der kardiopulmonalen Stabilität des Versuchstieres mit Hilfe der erhobenen kardiopulmonalen Parameter. Unmittelbar im Anschluss startete die Baseline-messung (T0), sie wurde ohne Mikrosphäreninjektion durchgeführt und dokumentierte die hämodynamischen Ausgangslage.

Danach wurde zunächst die korrekte Position des retrograd eingebrachten Pigtail-Angiographiekatheters zur Entnahme der Mikrosphärenreferenz aus der Aorta descendens röntgenologisch überprüft. Anschließend folgten die Versuchsreihen.

Nach Abschluss der Versuche folgte die Euthanasie des Versuchstieres in tiefer Narkose nach Bolusgabe von Fentanyl/Midazolam mit 50-60mg/kgKG Pentobarbital (Narcoren®) und 20-50 ml 1-molarer Kaliumchlorid-Lösung intravenös.

Anschließend wurden Gehirn, Herz mit Aortenbogen und bds. Lungenmittellappen explantiert und lichtgeschützt in 4% Formalin gelagert, um später eine unverfälschte Auswertung der Fluoreszenzmikrosphären sicher stellen zu können.

2.7.1. Retrograde transfemorale Stentgraftimplantation (TFA)

Als Vergleichsgruppe wurden die sechs Versuchstiere über den konventionellen retrograden Weg untersucht.

Aufgrund der Anatomie des deutschen Hausschweines und des Versuchsaufbaus war ein konventioneller transfemoraler Zugang über eine Punktion der Arteria femoralis nicht möglich. Vielmehr erfolgte der Zugang über die bereits freigelegte distale, infrarenale Aorta abdominalis. Um den transfemorale Zugang für die Instrumente zu imitieren, wurde der Draht percutan transfemoral ausgeleitet. Über eine Schleuse wurde ein steifer Terumo Führungsdraht bis in den linken Ventrikel gelegt und die erste Messung mit Mikrosphären durchgeführt (T1). Nun wurde das Stentgraftsystem über den Draht und die Aortenklappe gelegt. Dieser Schritt ist beim Menschen nicht erforderlich, aber zum Vergleich mit den anderen Gruppen notwendig (T2). Nach Rückzug des Systems in die Aorta descendens erfolgte die Messung (T3). Nun wurde simultan zu den anderen Versuchsgruppen die Orientierung und Freisetzung der Stentgrafts durchgeführt und die Abschlussmessung (T4) erfolgte.

Tabelle 5: Übersicht Messzeitpunkte, Versuchsablauf und Messungen transfemoral

Mess-zeit-punkte	Beschreibung des Schrittes des Versuchsablauf	Messung
T 0	Baselinemessung vor Punktion	Baselineparameter ohne Mikrosphären
T 1	Retrograder Führungsdraht im linken Ventrikel	Hämodynamikparameter mit Mikrosphären
T 2	Stentgraftsystem über die Aortenklappe	Hämodynamik mit Mikrosphären
T 3	Stentgraftsystem in der Aorta descendens	Hämodynamik mit Mikrosphären
T 4	Nach Stentgraftfreisetzung	Hämodynamik mit Mikrosphären

2.7.2. Antegrade transseptale Stentgraftimplantation (TSA)

Zur Evaluation eines transseptalen Zugangsweges wurden sechs deutsche Hausschweine untersucht.

Die transseptale Punktion erfolgte von der 20F Schleuse in der Vena cava inferior ausgehend, um einen Durchzugsdraht über das linke Herz in die Aorta zu platzieren, der femoral ausgeleitet wurde.

Nach Implantation der Messkatheter wurde zunächst eine der SL0-Schleuse über einen 150cm Terumodraht in den rechten Vorhof platziert. Dann erfolgte die transseptale Punktion des Foramen ovale mit einer Brokenbrough-Punktionsnadel (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) unter Orientierung an dem 5F Pigtailkatheter (Boston Scientific, Natick, MA, USA) in Aortenklappenposition und ggf. eines EPU Katheters im Sinus koronarius als Orientierungshilfe. Die erfolgreiche Punktion wurde durch eine linksatriale Blutdruckkurve und eine Blutgasanalyse bestätigt. Nach erfolgreicher transseptaler Punktion erfolgte das drahtgestützte Überführen der SL0-Schleuse in den linken Vorhof. Die SL0 Schleuse wurde dann über einen steifen Draht gegen eine Agilis Schleuse (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) ausgetauscht, um mit Hilfe eines 125cm langen 5F Multipurpose Katheters (Boston Scientific, Natick, MA, USA) einen 400cm langen 0.0035 starken hydrophilen Führungsdraht (Terumo Medical Corporation, Somerset, NJ, USA) durch Mitral- und Aortenklappe über den Aortenbogen aus der 16F Schleuse in der Aorta descendens auszuleiten. So wurde ein Durchzugsdraht ("through-and-through-wire") geschaffen. Der korrekte und unbeeinträchtigte Verlauf des Durchzugsdrahtes durch den linken

Ventrikel ohne Beeinträchtigung der Papillarmuskel und Sehnenfäden wurde durch moderaten Zug an beiden Drahtenden unter Durchleuchtung verifiziert und gegebenenfalls korrigiert. Vor Einbringen des Freisetzungssystems wurde durch gleichmäßigen Zug an beiden Enden des Durchzugdrahtes eine Grade geschaffen, um das System auf geradem Wege von der Vena cava inferior in die Aorta ascendens manövrieren zu können.

Analog zur transapikalen Gruppe wurde die in Tabelle 6 gezeigte Messreihe durchgeführt. Hierfür wurde zunächst nach transseptalem Durchzugdraht gemessen (T1). Nun wurde das Stentgraftsystem über die Vena cava inferior nach Anzug des Drahtes über die Aortenklappe geführt (T2). Anschließend erfolgte der Rückzug des Systems in die Vena cava inferior (T3) und Platzieren des Stentgraftes und Freisetzung analog zur TFA.

Tabelle 6: Übersicht Messzeitpunkte, Versuchsablauf und Messungen transseptal

Mess-zeit-punkte	Beschreibung des Schrittes des Versuchsablauf	Messung
T 0	Baselinemessung vor Punktion	Baselineparameter ohne Mikrosphären
T 1	Transseptaler Durchzugsdraht	Hämodynamik mit Mikrosphären
T 2	Stentgraftsystem durch die Aortenklappe	Hämodynamik mit Mikrosphären
T 3	Rückzug des Systems in die Vena cava inferior	Hämodynamik mit Mikrosphären
T 4	Nach Stentgraftfreisetzung	Hämodynamik mit Mikrosphären

2.7.3. Antegrade transapikale Stentgraftimplantation (TAA)

Zur Evaluation eines transapikalen Zugangsweges wurden sechs deutsche Hausschweine untersucht.

In der transapikalen Versuchsgruppe war eine subxiphoidale Freilegung (Minithorakotomie) notwendig, um die beim Menschen durchzuführende linksanterolaterale Mini-Thorakotomie im 5. Intercostalraum zu imitieren. Anders als bei den meisten Menschen ist die anatomische Herzachse beim Deutschen Hausschwein steiler und zeigt Richtung Processus xiphoideus. Somit ist hier sogar eine percutane Punktion subxiphoidal möglich. Zunächst wurde eine Perikard-

hochnaht mit Vicryl 3-0 durchgeführt. Anschließend wurde palpatorisch gestützt die Apexpunktion mit einer herkömmlichen Punktionsnadel (Mikropunktionsnadel 19G) durchgeführt. Ein 300cm langer hydrophiler 0.035 Draht (Terumo Medical Corporation, Somerset, NJ, USA) wurde durch die Aortenklappe gelegt und eine 10cm lange 6F Schleuse distal der Aortenklappe platziert. Mit Hilfe eines C2 Cobra Katheters (Cook Europe, Bjaeverskov, Denmark) konnte der hydrophile Führungsdraht in der Aorta abdominalis ausgeleitet werden.

Es folgte die Platzierung einer 7 F 25cm Schleuse proximal der Aortenklappe und Durchführung des ersten Messzeitpunktes mit Mikrosphären (T1)

Tabelle 7: Übersicht Messzeitpunkte, Versuchsablauf und Messungen transapikal

Mess-zeit-punkte	Beschreibung des Schrittes des Versuchsablauf	Messung
T 0	Baselinemessung vor Punktion	Baselineparameter ohne Mikrosphären
T 1	Durchzugsdraht und 7 F Schleuse proximal der Aortenklappe	Hämodynamik mit Mikrosphären
T 2	Spitze der 16 F Schleuse distal der Aortenklappe	Hämodynamik mit Mikrosphären
T 3	Rückverlagerung der 16 F Schleuse proximal der Aortenklappe	Hämodynamik mit Mikrosphären
T 4	Messung nach Stentgraftfreisetzung	Hämodynamik mit Mikrosphären

Nun erfolgt das Einbringen einer 16 F Schleuse transapikal zur Simulation des späteren Freisetzungssystem (16 F) (T2).

Anschließend erfolgte der Rückzug der 16 F-Schleuse zurück in den linken Ventrikel (T3).

Der nächste Schritt war ein Umschwenken des C-Bogens in 70° left anterior oblique (LAO) Position. In dieser Position ist die beste Projektion des Aortenbogens und der Aorta ascendens gewährleistet.

Zur Darstellung der Arteria coronaria dexter und sinister wurde der in der infrarenalen Aorta platzierte Pigtail-Angiographiekatheter bis unmittelbar distal der Aortenklappe vorgeschoben und zur Durchführung einer Kontrastmittelangiographie in Durchleuchtung genutzt. Die Lage der Arteriae coronariae wurde durch eine subkutan liegende, röntgendichte Punktionsnadel in der Thoraxwand markiert, um

die Lage der Koronarostien bei der Stentfreisetzung genau zu identifizieren und diese nicht zu überstenten, was einer schweren intraoperativen Komplikation gleichbedeutend wäre.

Der auf einen 16 F Flexor geladene selbstexpandierende Stentgraft wurde dann unter Durchleuchtung durch die Aortenklappe in die Aorta ascendens navigiert und exakt in der Landezone positioniert. Nun erfolgte eine weitere Angiographie über den vor der Aortenklappe liegenden Pigtailkatheter mittels Kontrastmittel mit erneuter Darstellung der Koronarostien und anschließendem Rückzug des Katheters in die Aorta descendens, um für spätere Mikrosphärenabnahmen zur Verfügung zu stehen. Nach Rückzug der 16 F Schleuse vor die Aortenklappe erfolgte unter ständiger Durchleuchtung die Freisetzung des Stentgraft sowie das Öffnen der Triggerdrähte. Direkt nach Stentgraftfreisetzung begann die nächste Messreihe (T4). Damit konnten die hämodynamischen und gewebeperfusorischen Bedingungen unmittelbar nach Stentimplantation festgehalten werden.

Die 16 F-Schleuse konnte am Ende des Versuches zum Einbringen des Delivery-System für den Apex-Closure genutzt werden. Diese Schleuse diente auch zur abschließenden Angiographie, mit der die korrekte Position des Stentgrafts und die Offenheit der Koronararterien dokumentiert wurden.

Nach Beendigung des Messprotokolls wurde der Defekt, der durch die Punktion und Legen von Schleusen im Apex gesetzt worden war, mit Hilfe eines Verschlusssystems versorgt. Alternativ wäre hier auch eine Tabaksbeutelnaht möglich gewesen.

2.8. Stentgraft

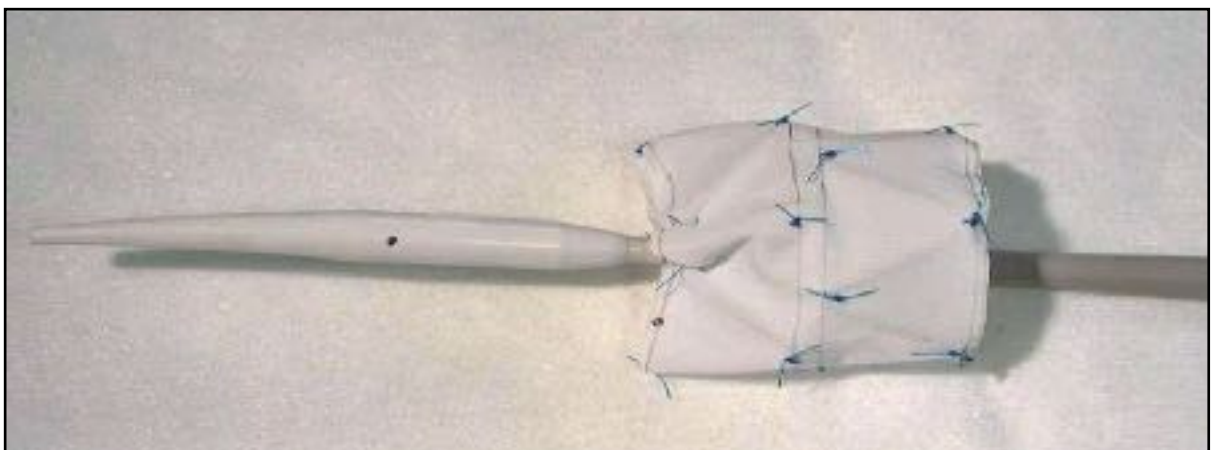


Abbildung 15: Stentgraft

In der Studie wurde ein selbstexpandierender, polyesterüberzogener (gecoverter) Stentgraft der Firma Cook Inc. Indiana, USA (Spezialanfertigung) implantiert. Dieser bestand in allen Versuchen aus zwei Nitinol Stents mit einem Durchmesser von 24mm und einer Länge von 32mm. Somit respektierte der Stentgraft nicht die individuellen anatomischen Gegebenheiten in jedem Tier und hatte keinen Anspruch auf Passgenauigkeit. Ebenfalls fehlten dem Stentgraft Fixierungselemente, die nach korrekter Freisetzung eine sekundäre Dislokation verhindert hätten. Zur besseren Orientierung bei der Positionierung markierten jeweils vier röntgendichte Goldmarker das distale und proximale Ende des Stentgrafts. Geladen war der Stentgraft mittels dreifacher, proximaler Fixation auf dem Einführungssystem einer 16F ID Flexor Schleuse.

2.9. Messung der myokardialen und zerebralen Organperfusion

Die myokardiale und zerebrale Perfusion wurde in der vorliegenden Studie mit Hilfe der anerkannten Fluoreszenz-Mikrosphären-Methode zur Quantifizierung der regionalen Organperfusion gemessen.

2.9.1. Methodik

Die Mikrosphären-Methode stellt eine in tierexperimentellen Studien anerkannte Methode zur Quantifizierung der regionalen Organperfusion dar und wurde 1993 von Glenny (Glenny, 1993) beschrieben. Die Methode beruht auf biologisch inerten, fluoreszierenden Mikropartikeln, die nach intraarterieller Applikation mit dem Blutvolumen in die Peripherie getragen werden und dann, aufgrund ihrer Größe, in präkapillären Gefäßen des Endorgans hängen bleiben. Die später im Organ messbare Anzahl von Mikrosphären pro Gewichtseinheit ist direkt proportional zum Blutfluss im Organ. Messbar wird die Menge an vorhandenen Mikrosphären anhand der fluoreszenzspektrophotometrischen Messung des Farbstoffes, der als Tracer an die Mikrosphären gebunden ist und dessen Variation es ermöglicht, den Blutfluss innerhalb eines Organs zu verschiedenen Zeitpunkten zu ermitteln. Anwendung fanden in der Studien die in Tabelle 8 mit ihren Exidations- und Emissionsmaxima aufgeführten Farbstoffe.

Tabelle 8: Übersicht Farbstoffe

Farbstoff	Exidationsmaximum (nm)	Emissionsmaximum (nm)
Yellow- green	495	505
Blue	356	424
Red	570	598
Blue-green	427	468
Orange	534	554

Um die Mikrosphärenverteilung dem Herzzeitvolumen des Endorgans anzupassen, erfolgte eine linksatriale Injektion der Mikrosphären. Ein weiterer Vorteil ergibt sich aus den turbulenten Strömungen distal der Aortenklappe, die zu einer guten Verteilung der Mikrosphären im Blut führt. Weiter distal (Aorta descendens) wurde eine arterielle Referenzblutprobe mit definiertem Fluss über einen festgelegten Zeitraum entnommen, mit deren Hilfe später die Umrechnung von Mikrosphärenkonzentration in Perfusion ermöglicht wurde.

Nach Explantation (Hirn und Herz) wurden die Organe nach einem festgelegten Muster geschnitten, gewogen, aufgelöst und die enthaltene Farbstoffkonzentration in jedem Organteil mit einem Fluoreszenzspektrophotometer gemessen. Um nur die Absorptionsintensität des Fluoreszenzfarbstoffes der Mikrosphären zu messen, mussten zunächst die Mikrosphären aus der Referenzblutprobe bzw. dem Gewebe extrahiert werden.

Um die Verlustrate an Mikrosphären während der unterschiedlichen Arbeitsschritte bis zur Messung zu minimieren, kam die Sample Processing Unit (SPU) (Gaiser,Kappel-Grafenhausen, Deutschland) zum Einsatz. Raab beschreibt eine Verbesserung der Probenverarbeitung in der Mikrosphärentechnik (Raab, 2003) durch Verarbeitung (Sedimentationsmethode) und Rückgewinnung (Filtrationsmethode) der Mikrosphären in einem Gefäß. In der SPU wurden sowohl die Referenzblutprobe als auch die Gewebeschnitte weiterverarbeitet.

Nach Digestion der Gewebewürfel mit Kalilauge und Abzentrifugation über die Filtereinheit der SPU konnte der Fluoreszenzfarbstoff von den im Filter liegenden

Mikrosphären mit organischem Lösungsmittel getrennt werden und der Messung zugeführt werden.

Die Messung der Fluoreszenzintensität nutzte die Fluoreszenzspektrophotometrie, aus deren Werten sich die individuelle Organperfusion zu den verschiedenen Messzeitpunkten (T1-T4) errechnen ließen. Durch die genaue Kenntnis der Exzitations- und Emissionsmaxima der Indikatorfarbstoffe konnten die Farbstoffe so gewählt werden, dass es nicht zu Überlappungen der gemessenen Spektren und daraus resultierenden Messfehlern kommen konnte. Der spektrale Abstand zwischen Fluoreszenz und Anregungswelle beträgt mindestens 10nm und verhindert so, dass es zur Detektierung der Anregungswelle kommt, die das emittierte Licht des Fluoreszenzfarbstoffes überlagert. In der Studie fanden fluoreszierende Mikrosphären (FM)(Polystyrene microspheres) der Partikelgröße 15µm (FluoSpheres, Blood Flow Determination Fluorescent Color Kit #2, Invitrogen) und Farbstoffe laut Tabelle 7 Anwendung. Verwendet wurde eine injektionsfertige Suspension aus 0,15 M NaCl mit 0,05% Tween20 und 0,02% Thimerosal. Die Suspension wurde vor und während der Versuchsreihe bei 8°C gelagert. Die Mikrosphärenkonzentration pro Milliliter Suspension betrug 1×10^6 Sphären.

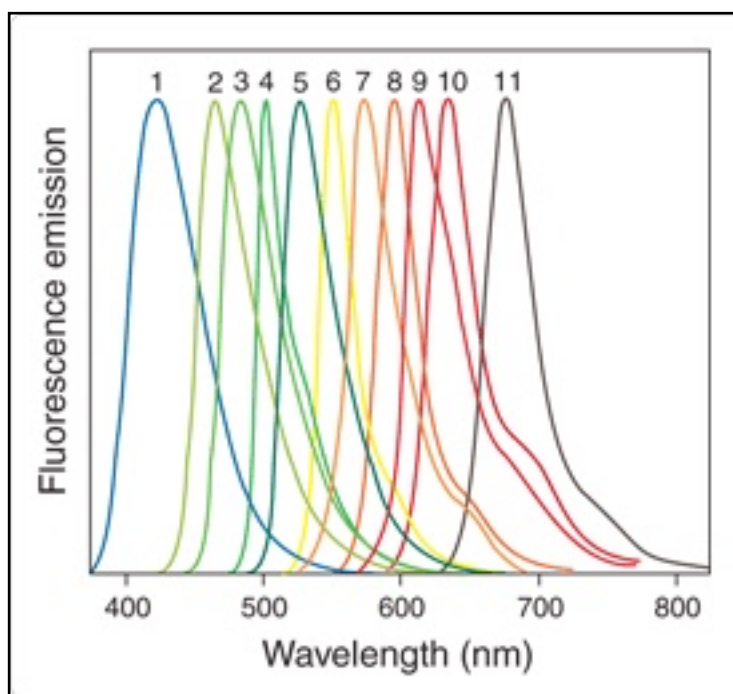


Abbildung 16: Wellenlängen Mikrosphären

2.9.2. Protokoll Mikrosphären

Das Protokoll der Mikrosphärenvorbereitung und der Durchführung wurde strikt eingehalten. Die einzelnen Schritte wurden jeweils von derselben Person durchgeführt, damit hier keine Fehler durch unterschiedliche Handhabung entstanden.

2.9.2.1 Injektion

In dieser Studie wurden bei einem Versuchstiergewicht von 51-62 kg pro Injektion $4,55 \times 10^6$ fluoreszenzmarkierte Mikrosphären appliziert. Vor der Injektion (T1-T4) wurden die FM nach Gebrauchsanweisung des Herstellers (Invitrogen, 1999) für die regionale Messung der Organperfusion vorbereitet. Dafür wurden die FM, nach der Entnahme aus der Kühlung, drei Minuten auf einem Vortex (Vortex Genius 3 IKA, Staufen, Deutschland) mechanisch und anschließend fünf Minuten fein in einem Ultraschallbad (Ultrasonic Cleaner, VWR, Darmstadt, Deutschland) durchmischt und dann unmittelbar vor linksatrialer Injektion noch einmal drei Minuten gevortext und in eine herkömmliche 10 ml Spritze (Einmalspritze, B.Braun, Melsungen, Deutschland) 5ml FM auf 6ml NaCl aufgezogen.

Die oben beschriebene Referenzblutprobe wurde über den in der Aorta descendens liegenden Pigtailkatheter in den Filter der SPU, der in der Absaugvorrichtung fest fixiert war, abgenommen. Dafür wurde nach Aspiration und Spülung mit 10ml NaCl eine Abzugspumpe (Infusomat, B.Braun, Melsungen, Deutschland) mit Infusomatschlauch (B.Braun) und einer Abzugsgeschwindigkeit von genau 3,18 ml/min an den Pigtailkatheter angeschlossen und für 3 Minuten aspiriert. Vorherige Spülung des Infusomatschlauches mit 10ml NaCl und 5 ml Na-Citrat 3,13% diente der Entlüftung und Vermeidung von Blutkoagelbildung.

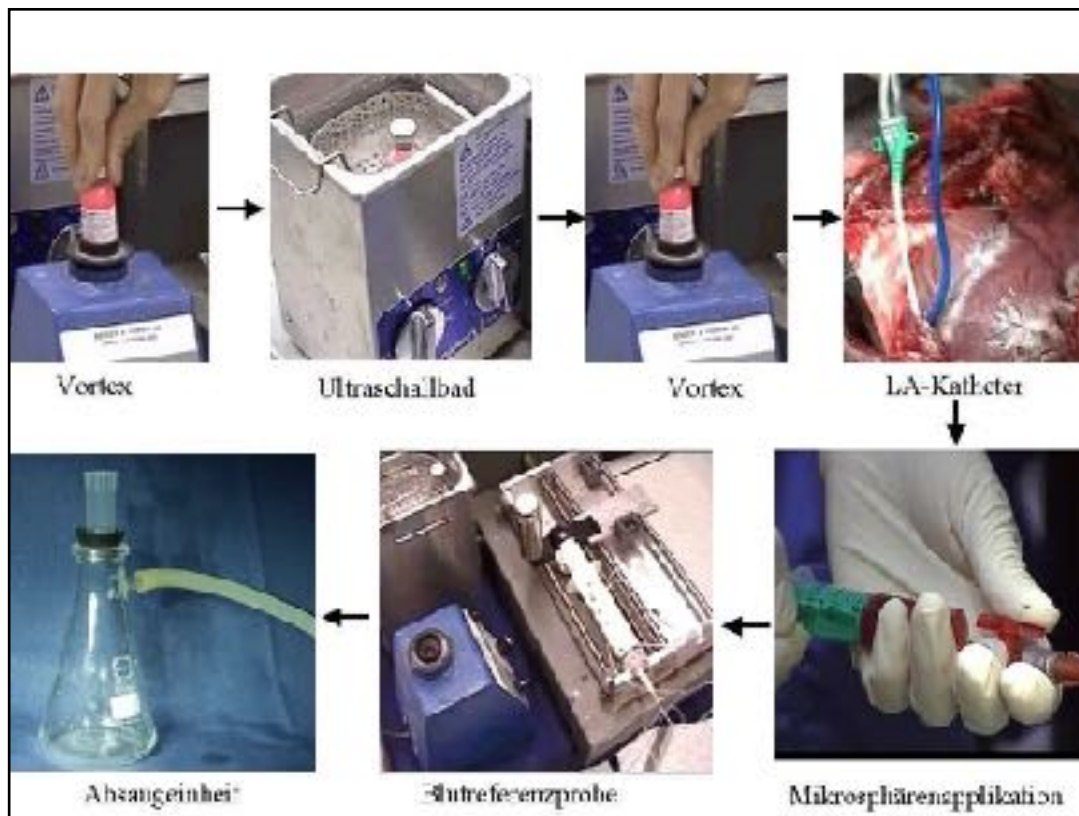


Abbildung 15: Ablauf Mikrosphärenvorbereitung

Nach Sichtbarwerden von Blut im Abzugssystem wurde 1ml der FM/NaCl-Suspension in ein Eppendorf Safe-Lock Gefäß (Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland) als Referenzprobe gefüllt, mit Messzeitpunkt und Versuchstier beschriftet und lichtgeschützt bei 8°C gelagert. Mit dieser Referenzprobe wäre eine nachträgliche Bestimmung des Herzzeitvolumens möglich gewesen.

Die restlichen 10ml Suspension wurden mit konstanter Geschwindigkeit über 60 Sekunden in den LA Katheter gespritzt. Um sicherzustellen, dass keine FM im Katheterschlauch verbleiben, wurde wiederum über 60 Sekunden mit 10ml NaCl nachgespült. Das nach 3 Minuten Aspiration im Infusomatschlauch zwischen Pigtailkatheter und Abzugspumpe verbliebene Blut mit FM wurde zur Gewinnung aller FM mit 50ml NaCl vollständig über den Filter der SPU gespült. Der Filter wurde in die SPU überführt, ebenfalls mit Messzeitpunkt und Versuchstier beschriftet und lichtgeschützt bei 8°C bis zur Weiterverarbeitung gelagert.

Zur Vermeidung von Blutkoagelbildung bis zur nächsten Messung wurde erneut mit 5ml Na-Citrat 3,13% gespült.

2.9.2.2. Schnittmuster der Organe

Aus den explantierten Organen (Hirn, Herz) wurden nach einem vorher festgelegten Schnittmuster Teile entnommen und in die weitere Aufbereitung überführt. Es wurden pro Herz und Herzkammer jeweils 5 transmurale Proben entnommen ($3.2 \pm 0.3\text{g}$).

Das Hirn wurde inklusive Kleinhirn und Medulla oblongata in toto explantiert und primär in ca. 4mm dicke Scheiben aufgeteilt. Dann erfolgten jeweils zwei Keilexzisionen ($3.2 \pm 0.3\text{g}$) aus dem Stromgebiet der rechten und zwei aus dem Stromgebiet der linken Arteria cerebri anterior, sowie zwei aus dem Stromgebiet der rechten und zwei aus dem Stromgebiet der linken Arteria cerebri media. Das Stromgebiet der Arteria cerebri posterior repräsentierten ein Keilexzisionen ($3.2 \pm 0.3\text{g}$) aus dem linken und rechten Kleinhirn. Eine vorher erwägte mikroskopische Untersuchung des Hirngewebes wurde wegen der kurzen Überlebensspanne des Versuchstieres im Versuchsaufbau verworfen. Dies geschah nach Konsultation der Neuropathologie des Universitären Klinikum Hamburg-Eppendorf und auf Grundlage der nicht zu erwartenden mikroskopisch sichtbaren Veränderungen.

2.9.2.3. Vorbereitung der Organe zur Mikrosphärenmessung

Zur Gewinnung der Mikrosphären aus den geschnittenen Organstücken mussten die Mikrosphären aus dem Gewebe extrahiert werden. Dafür wurden die Organstücke jeweils in den Filter einer vorher eindeutig mit dem Probencode beschrifteten SPU gefüllt und dieser in ein 50 ml Reagenzgefäß, das ebenfalls mit der Probebezeichnung beschriftet war, eingesetzt. Die Beschriftung erfolgte mit dem Namen des Versuchstieres (A1-A6), der Seite (L=links, R=rechts), dem Anfangsbuchstaben des Organs (B=Brain, H=Herz) sowie der Nummer des Organteils (1-5).



Abbildung 16: Auflösung der Gewebestücke mit Übersicht über SPU und Probenordnung

So ergab sich z.B. für Probe drei des linken Ventrikels des Versuchstieres A2 folgender eindeutiger Code: A2HL3. Danach wurden zu der Probe 15-25ml 4M Kalilauge (224,6 g Kaliumhydroxid auf 1L aquadest) + 10 ml Tween 80(2%Polyxythylen-80-sorbitanmonooleat)) sowie 1,5 ml Isopropanol 100% (Sigma Aldrich Corp.,St.Louise, USA) pipettiert, bis das Gewebe vollständig bedeckt war. Anschließend wurde dieses für ca. 12 h bis zur kompletten Auflösung bei 50°C inkubiert.

Dabei musste auf den aufrechten Stand der Reagenzgefäße geachtet werden, da das Eindringen von Wasser durch den Deckel zur Verdünnung und den Verlust von Mikrosphären beigetragen hätte. Die Beschichtung mit Isopropanol verhinderte ein vorheriges Verdampfen der Kalilauge und musste aufgrund des höheren Fettgehaltes des Hirngewebes hier sogar auf 2,5 ml Isopropanol erhöht werden. Die Tweenlösung bildete eine Schicht zwischen Kalilauge und Isopropanol, in der die Mikrosphären aufgrund ihrer Dichte akkumulierten. So konnte die Anheftung der Mikrosphären an der Filterwand beim späteren Fixieren der Mikrosphären und somit ihr Verlust minimiert werden. Nach Ende der Inkubationszeit wurde zunächst der Filter entfernt und der Laugenüberstand im Filter durch den Filterboden 5-10 sek abgezogen.

Anwendung fand eine Waschflasche, die mit einer laborüblichen Unterdruckleitung verbunden war und die einen Abzugsdruck von max -400 hPa erzeugte. Die im Reagenzgefäß verbliebenen Reste an Detergenzien wurden verworfen. Nun wurde ein Phosphatpuffer mit einem pH von 7,4 hergestellt. Dafür wurden 29,9 g Kaliumhydrogenphosphat Trihydrat in 800 ml Aquadest aufgelöst und mit 200 ml einer Lösung aus 200 ml Aquadest und 5,88 g Kaliumhydrogenphosphat vermischt. Mit dem Phosphatpuffer wurde zuerst der SPU-Filter von außen von allen Seiten benetzt, um die Kalilauge zu entfernen, die im weiteren Verlauf die Mikrosphären hätte auflösen können. Anschließend wurde dann auch das 50ml Reaktionsgefäß gründlich mit Aquadest und anschließend mit dem Phosphatpuffer gespült. Danach wurde der Filter wieder in das 50ml Reaktionsgefäß gesetzt und mit 20ml des Phosphatpuffers gefüllt. Nach 2-minütiger Zentrifugation (Omnifuge 2.0 RS Heraus) bei 4000 Umdrehungen pro Minute (rpm) und Verwerfen des Zentrifugates wurden erneut 20ml in den Filter pipettiert und dieser erneut 2 Minuten bei 4000rpm zentrifugiert. Anschließend wurden die Filter in die mit ihrem Probencode versehenen SPU gesetzt und diese lichtgeschützt und trocken gelagert. Während der gesamten Prozedur wurde darauf geachtet, dass die Proben nicht zu viel Licht ausgesetzt waren, um später eine möglichst gute Ausbeute an Mikrosphären messen zu können.

2.9.2.4. Messung mittels Fluoreszenzspektrophotometrie

Die Messung des Mikrosphärengehaltes und damit indirekt der regionalen Perfusion des aufgelösten Gewebes fand am Institut für Lasertechnologien in der Medizin und Messtechnik der Universität Ulm statt, die ein Fluoreszenzspektrophotometer (Varian Cary Eclipse Fluoreszenzspektrophotometer, Seriennr.FL0812M007) besitzt, das die parallele Messung aller Farbstoffe einer Probe in einer Messsequenz ermöglicht.

Die Geräteeinstellungen lauteten wie folgt: Ex SLIT 5nm, Ave Time 0,1000 sec., Excitation filter:Auto, Emission filter:Open, PMT Voltage 400V bzw. 600V, Replicates 1, Sample Averaging Off.

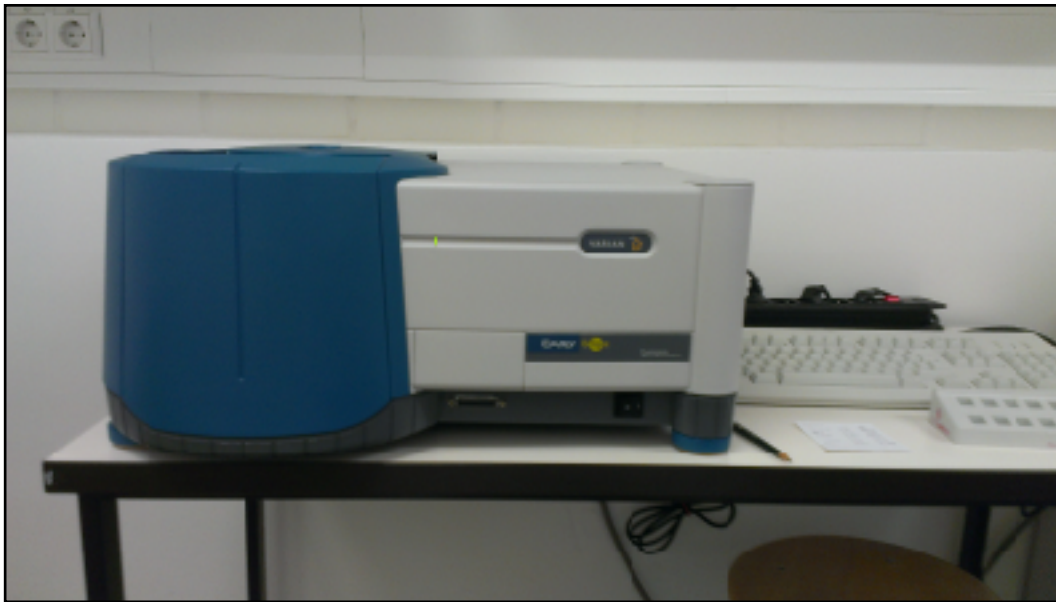


Abbildung 17: Fluoreszenzspektrophotometer

Zur Messung war die Extraktion des Farbstoffes aus den im Filter verbliebenen FM notwendig. Hier wurde in zwei Durchgängen ein organisches Lösungsmittel auf den Filter aufgebracht. In diesem Fall kam Cellosolve (2-Ethoxy-Ethyl-Acetat 98%) zum Einsatz. Die Filter der SPU wurde zweimal nacheinander mit je 1ml Cellosave gefüllt und für 60 Sekunden gevortext. Anschließend wurde drei Minuten bei 4000rpm zentrifugiert und das Zentrifugat in einer Küvette (Abbildung 18) der Messung zugeführt.

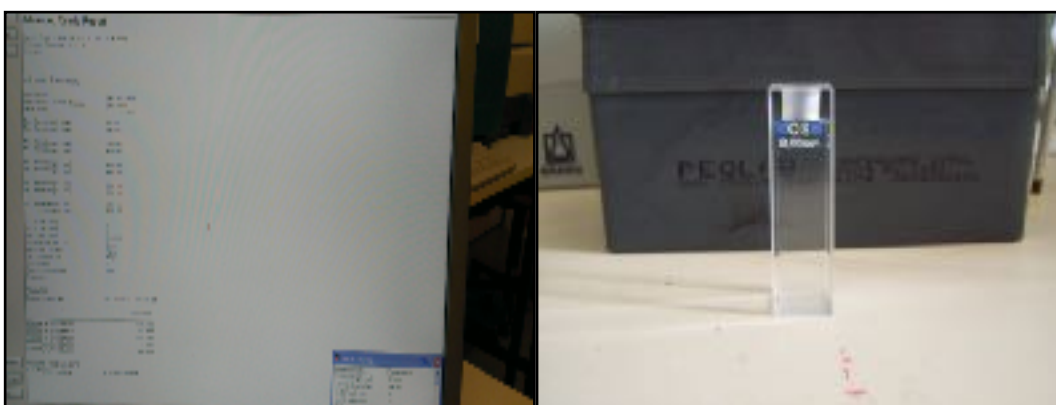


Abbildung 18: Messreihe und Messküvette

Die Bestimmung der regionalen Organperfusion funktionierte mittels Messung der Fluoreszenzintensität und Rückschluss auf den Mikrosphärengesamt. Die Grundlage

der Berechnung war die Bestimmung der Fluoreszenzintensität der FM Probe, die vor linksatrialer Injektion gewonnen wurde. Die linksatriale FM-Injektion erfolgte mit 10ml Suspension, enthielt folglich 10x so viele FM. Bei gleichmäßiger Verteilung der FM im Blut musste die aus der Aorta descendens entnommene Blutreferenzprobe ein Äquivalent der FM enthalten.

Die mit einem Fluss von 3,18ml/min entnommene Blutreferenzprobe enthält eine bestimmte Anzahl von Mikrosphären, die durch die Intensität gemessen werden konnte. Daraus folgt, dass die gemessene Intensität von genau der Anzahl FM stammt, die bei einem Fluss von 3,18 ml/min im Gewebe hängen bleiben. Die Partikelanzahl war der Fluoreszenzintensität direkt proportional und erlaubte so durch Verhältnissbildung die Bestimmung der regionalen Gewebepfusion in den Proben. Mit den folgenden Formeln wurden nun Blutfluss und Blutfluss pro Gewebegewicht ermittelt.

$$\frac{FIM}{VM} = \frac{FIB}{VB}$$

Hieraus ließ sich der Blutfluss der Gewebeprobe wie folgt errechnen:

$$VM = \frac{FIM}{FIB} \cdot VB$$

Integriert man nun noch das Gewicht der Probe in die Rechnung, erhält man die Perfusion pro Gramm

$$FG = \frac{\left(\frac{FIM}{FIB} \cdot VB \right)}{mM}$$

FIM=Fluoreszenz der Gewebeprobe

VM=Blutfluss der Gewebeprobe (ml/min)

FIB= Fluoreszenzintensität der Blutreferenzprobe

VB=Blutfluss der Blutreferenzprobe (ml/min), definiert als 3,18ml/min

FG=Blutfluss pro Gramm Gewebe

mM=Gewicht der Gewebeprobe (g)

2.10. Statistische Methoden

Zur Erfassung, Vorbereitung, Sortierung und graphischen Darstellung der Datenauswertung wurden sowohl die Ergebnisse der Hämodynamikmessung als auch die der Messung der FM in Microsoft Excel importiert. Der Vergleich der hämodynamischen Messungen und der FM zu den Zeitpunkten T1-T4 wurden in einem gemischten Modell mit den Tieren als Random Effects und nach Adjustierung anhand der Tiergewichte und der Baseline der einzelnen VT durchgeführt. Das Statistikprogramm SPSS (Superior Performing Software Systems) mit dem Statistical Software Package 19.0 (beides IBM SPSS Statistic Inc, Chicago, IL, USA) wurde zur statistischen Analyse herangezogen. Dabei trat die Abteilung für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf als statistischer Berater auf.

Die Daten konnten als Mittelwert mit 95%igem Konfidenzintervall ausgedrückt werden. Dabei wurde ein p-Wert von $<0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

2.11. Verschlussystem nach transapikalem Zugangsweg

Der durch die transapikale Intervention entstandene Defekt von etwa 16 F (5,33 mm) Durchmesser, der sich durch alle drei Schichten des Herzens zieht (Epikard, Myokard und Endokard), musste am Ende der Intervention wieder verschlossen werden. Dies erfolgte nach Abschluss der letzten Messung T4 und hatte keinen Einfluss auf die restlichen Versuchsparameter.

Es wurde ein sich noch in der Testphase befindliches Verschlussystem (Closure-Device-System) genutzt. Durch die liegende Schleuse im Apex wurde das Closure-Device-System in den linken Ventrikel vorgebracht und dessen korrekter Sitz röntgenologisch überprüft. Nach Öffnung der endokardseitigen Flügel wurde durch Rückzug des Führungsstabes das Device in die korrekte Position gebracht und diese wiederum röntgenologisch überprüft. Parallel ist eine genaue Überwachung der Herzaktion, Auswurfleistung und EKG nötig, da durch die Manipulation am Ventrikel die Gefahr von Herzrhythmusstörungen und Perforation besteht. Nun wurden bei leichtem Zug am Führungsstab unter Durchleuchtung die epikardseitigen Flügel geöffnet. Der korrekte Sitz des Closure Devices wurde nun röntgenologisch und visuell überprüft. Bei etwaiger Sickerblutung aus dem Defekt wurde zusätzlich eine

Tabaksbeutelnaht zum sicheren Verschluss aller Schichten (Endokard, Myokard, Epikard) des Herzens gesetzt.

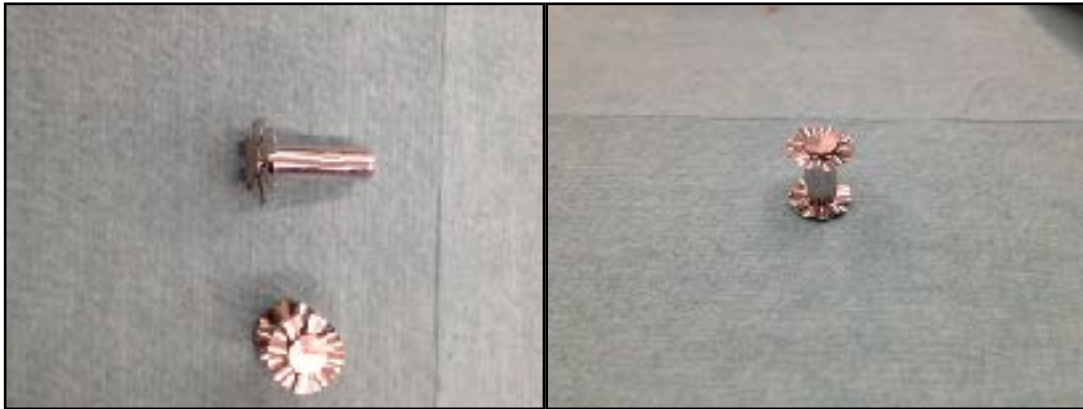


Abbildung 19: Closure Device teilweise- und komplett Freigesetzt

3. Ergebnisse

3.1. Versuchsaufbau und chirurgische Vorbereitung

Die Einleitung und Aufrechterhaltung der intravenösen Narkose bei allen Versuchstieren sowie Volumensubstitution nach GEDV gestalteten sich ohne relevanten Blutverlust oder kardiozirkulatorische Instabilität. Die Beatmungsparameter und Blutgasanalysen zeigten keine respiratorischen Defizite unter maschineller Beatmung. Ebenfalls konnte die Laparotomie, Sternotomie und Freilegung der Halsgefäße mit anschließender Implantation der Messinstrumente und Katheter regelrecht durchgeführt werden. Die antiarrhythmische Therapie mit Amiodaron unterstützte erfolgreich während Manipulationen am Herzen den Sinusrhythmus. Die Versuchsreihen konnten so unter stabilen kardiopulmonalen Bedingungen durchgeführt werden. Etwaige Blutdruckschwankungen konnten ausschließlich mit Infusion von kristalloiden und kolloidalen Lösungen gemanagt werden. Auf Katecholamine wurde während der Versuche verzichtet.

3.2. Vergleich der Versuchsgruppen TFA, TSA und TAA

Der Vergleich der drei unterschiedlichen Zugangswege zur Stentgraftimplantation in die Aorta ascendens zeigte sowohl hinsichtlich der technischen Machbarkeit als auch der hämodynamischen Auswirkung und Organperfusion Unterschiede.

3.2.1. Stentgraftimplantation

Die Stentgraftimplantation über einen transfemoralen, transseptalen bzw. transapikalen Zugangsweg war bei allen 18 Tieren primär erfolgreich (100%). Die Navigation zum Zielbereich und die Freisetzung sowie Dokumentation mittels Angiographie konnte die primär korrekte Lage der Stentgraft belegen. Insbesondere wurde keine Überstentung der Koronarostien nachgewiesen.

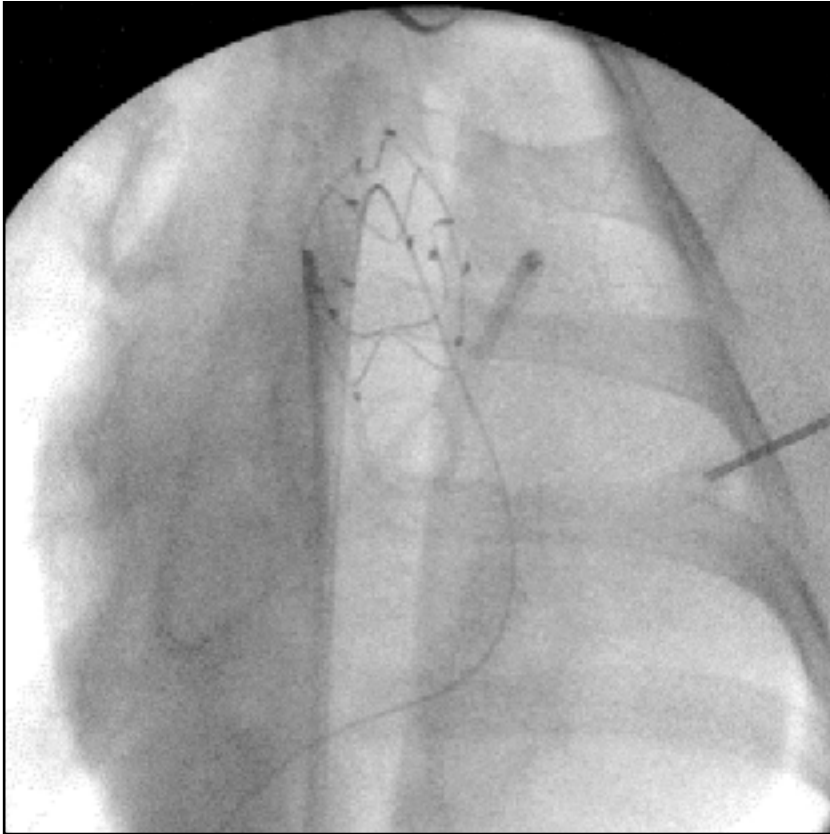


Abbildung 20: Stentgraft in der Aorta ascendens

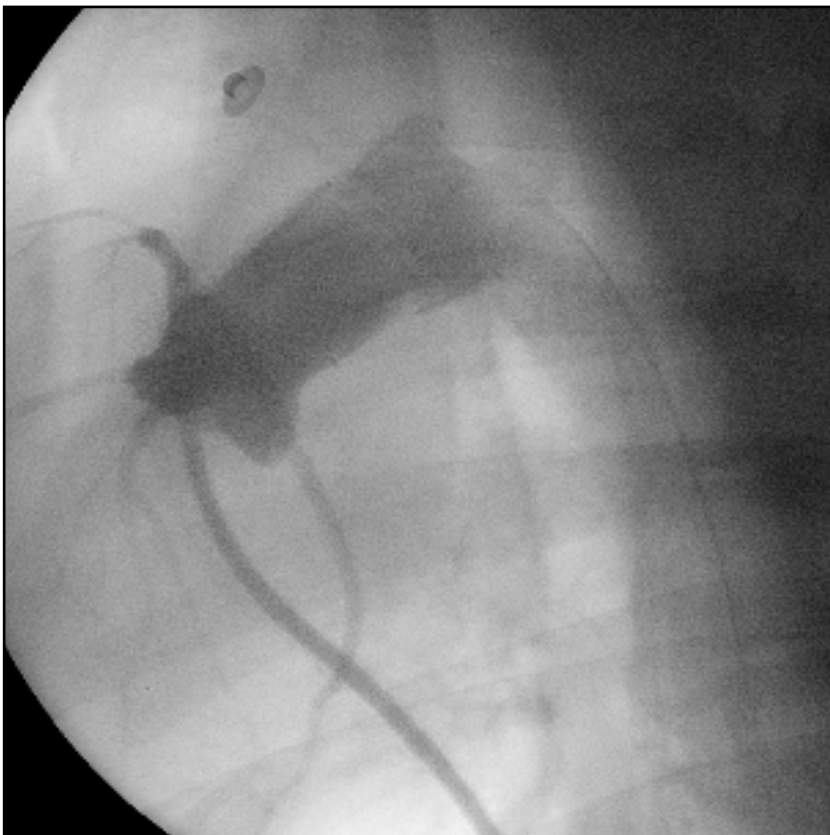


Abbildung 21: Angiographie mit Stentgraft in der Aorta ascendens

3.2.2. Implantationsdauer, Durchleuchtungszeit und Vorlastreduktionszeit

Relevante Unterschiede zeigten sich in der benötigten Freisetzungszeit (TFA 45 ± 8 , TSA: 41 ± 11 s, TAA: 30 ± 9 s) und der Dauer der Vorlastreduktion durch Zügelung der Vena cava inferior (TFA= 92 ± 12 , TSA= 74 ± 9 s, TAA= 52 ± 7). Die kürzere Freisetzungszeit und Vorlastreduktion von TAA vs. TSA und TFA waren signifikant mit einem p-Wert von < 0.05 .

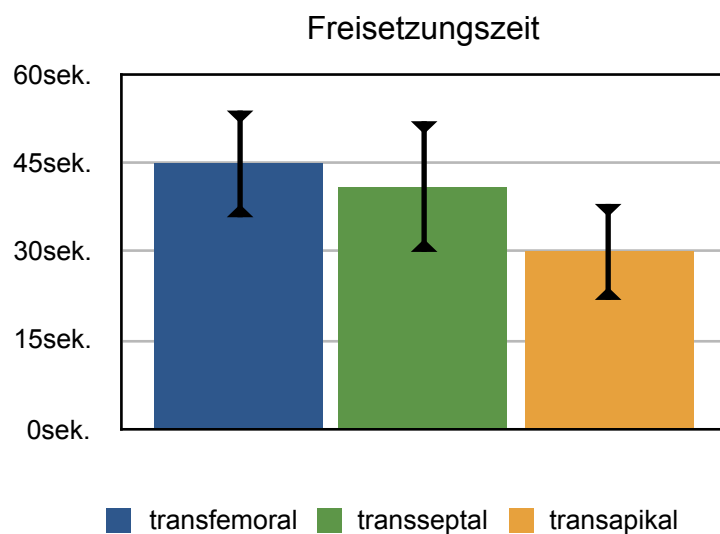


Abbildung 22: Freisetzungszeit

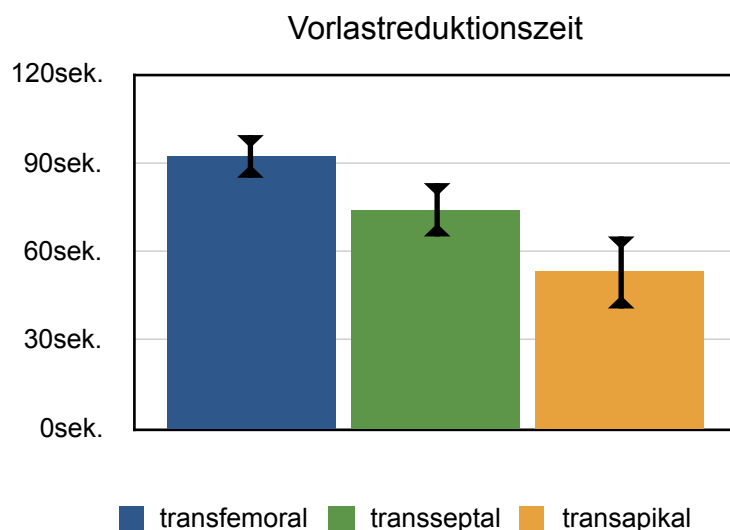


Abbildung 23: Vorlastreduktionszeit

Die kürzere Freisetzungszeit und Vorlastreduktionszeit objektivieren den subjektiven Eindruck, dass die Implantation und Freisetzung über den transapikalen Zugang durch den Untersucher als am technisch einfachsten eingeschätzt wurde.

3.2.2. Makroskopische Beurteilung

In der postmortem durchgeführten makroskopischen Untersuchung der explantierten Organe waren bei keinem der 18 Versuchstiere relevante pathologische Veränderungen am Herzklappenapparat (Aorten-/ Mitralklappe, Papillarmuskel oder Sehnenfäden) weder vorbestehend noch traumatisch oder durch Manipulationen durch Schleusen und Drähte zu beobachten. Die Untersuchung zeigte bei allen sechs Versuchstieren der transseptalen Gruppe eine korrekte Punktion des Foramen ovale sowie bei allen 6 Versuchstieren der transapikalen Gruppe eine korrekte Punktion im Apexbereich. Bei zwei Tieren der transseptalen Gruppe konnten unrelevante Veränderungen am vorderen Mitralklappensegel nachgewiesen werden. Die Punktions- bzw. Durchtrittsstelle der Schleuse im Bereich des Foramen ovale war postinterventionell wieder komplett oder nahezu komplett verschlossen. Ein großer Defekt würde sich durch einen persistierenden links-rechts Shunt zeigen und eine folgende Volumenbelastung des rechten Herzens nach sich ziehen. Dies könnte eine rechts kardiale Insuffizienz induzieren und wäre somit eine gefürchtete Komplikation.



Abbildung 24: Veränderungen vorderen Mitralklappensegel



Abbildung 24: Hypertrophie des linken Ventrikel

An einem Versuchstierherz der transapikalen Gruppe konnte eine linksventrikuläre Hypertrophie (siehe Abbildung 24) ohne Bezug zum Versuch nachgewiesen werden.

3.2.3. Häodynamik

3.2.3.1. Fluss in der A. carotis com.

Die komplette bzw. partielle Überstentung des Truncus brachiocephalicus war im Vergleich am höchsten in der transfemorale Gruppe bei 5/6 Tieren (84%) im Vergleich zur transseptalen Gruppe 4/6 Tieren (67%) und wiederum der niedrigsten in der transapikalen Gruppe 3/6 Tiere (50%). Die partielle oder komplette Überstentung des Truncus brachiocephalicus wurde mithilfe der Flussmessung in der A. carotis und vereinzelt postmortalen CT-Pneumogrammen dokumentiert.

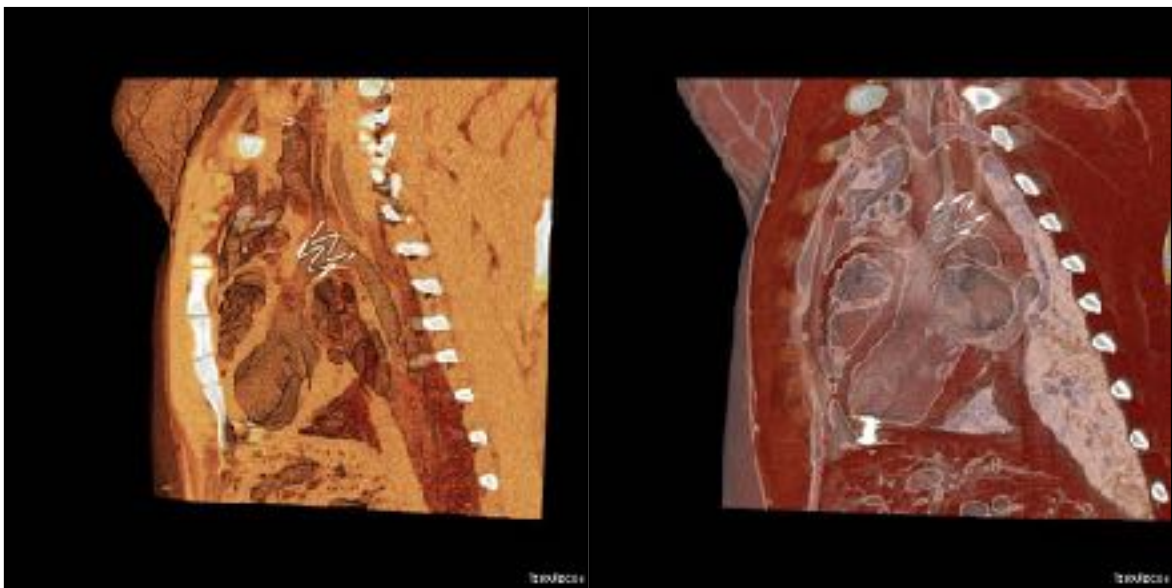


Abbildung 25: CT Pneumogramm mit sichtbarem Stentgraft und Closure Device

Es zeigten sich trotz partieller oder kompletter Überstentung des Truncus brachiocephalicus, wie in Abbildung 25 veranschaulicht, keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

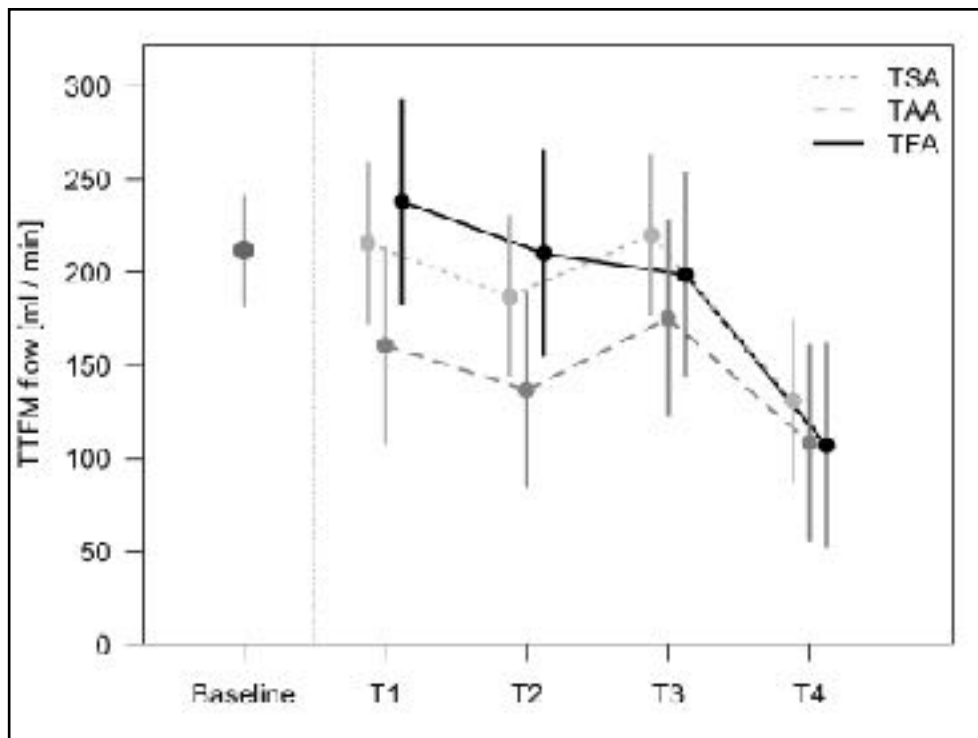


Abbildung 26: Carotisfluss im Gruppenvergleich

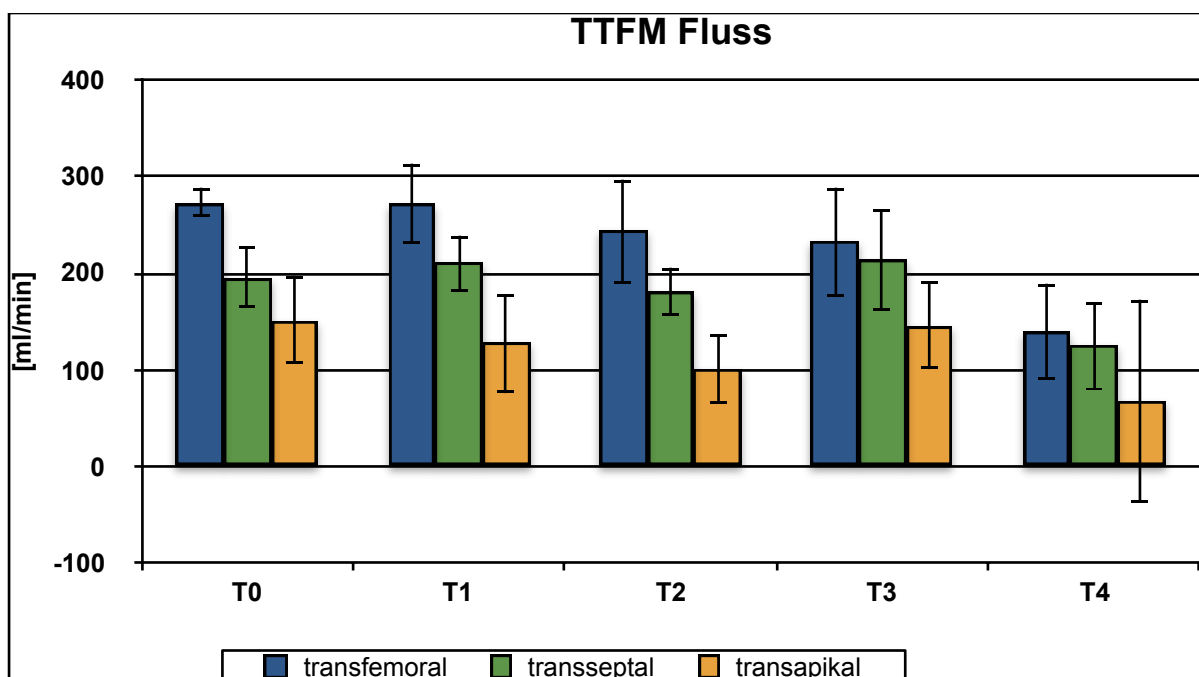


Abbildung 27: Carotisfluss

Der Vergleich der drei Gruppen hinsichtlich der Hämodynamik ist in Tabelle 9 zusammengefasst. Abgebildet sind die Mittelwerte der drei Gruppen mit einem 95% Konfidenzintervall und abschließender Signifikanz über den gesamten Versuchs-

zeitraum ohne Berücksichtigung von Schwankungen zwischen den verschiedenen Versuchszeitpunkten.

Der mittlere arterielle Druck, die Herzfrequenz, der zentral venöse Druck, der pulmonalarterielle Druck, das Herzzeitvolumen und der systemisch vaskuläre Widerstand zeigten im Vergleich der drei Gruppenmittelwerte über die gesamte Versuchsreihe keine signifikanten Unterschiede. Signifikante Veränderungen zeigten sich für den PVR (p-Wert 0.02) und den LAD (p-Wert 0.044).

Tabelle 9: Hämodynamik im Gruppenvergleich

	TFA	TSA	TAA	P-value (group)
AHV [ml]	649 [579-719]	677 [595-758]	649 [580-719]	0.862
MAD [mmHg]	74 [66-83]	67 [58-76]	64 [55-72]	0.201
HF [bpm]	68 [55-80]	68 [56-80]	73 [61-85]	0.767
HZV [l/min]	5.3 [4.5-6.1]	5.0 [4.2-5.8]	6.2 [5.5-7.0]	0.07
ZVD [mmHg]	6.3 [5.4-7.3]	6.5 [5.5-7.4]	7.0 [6.1-7.9]	0.487
PAD [mmHg]	19 [16-22]	23 [21-25]	20 [18-23]	0.066
LAD [mmHg]	11.0 [9.8-12.2]	11.8 [10.6-13.0]	9.7 [8.4-10.8]	0.044
PVR [dyn*s*cm ⁻⁵]	136 [105-166]	192 [163-220]	142 [113-170]	0.02
SVR [dyn*s*cm ⁻⁵]	1101 [894-1307]	1123 [910-1136]	785 [578-992]	0.052
PAD/MAD-ratio [a.u.]	0.29 [0.23-0.34]	0.37 [0.32-0.42]	0.33 [0.27-0.28]	0.082

TFA=transfemoraler Zugang; TSA=transseptaler Zugang; TAA=transapikaler Zugang; AHV=Atemhubvolumen; MAD=mittlerer arterieller Druck; HF=Herzfrequenz; HZV=Herzzeitvolumen; ZVD=zentraler Venendruck; PAD=pulmonalarterieller Druck; LAD=linker Vorhofdruck; PVR=pulmonalvaskulärer Widerstand; SVR=systemischer Gefäßwiderstand.

Anders als im Vergleich der Mittelwerte der Gruppen über den gesamten Versuch ohne signifikante Veränderung des Herzzeitvolumens, des pulmonal arteriellen Druckes, allerdings analog zur signifikanten Veränderung des linksatrialen Druckens, zeigten sich im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte folgende signifikante Veränderungen. Es wurde ein signifikanter Anstieg des HZV, PAD und LAD zum Zeitpunkt der liegenden Schleuse durch die Aortenklappe (T2) (p-Wert < 0.05) im Vergleich zu den anderen Messzeitpunkten gemessen. Nach Rückzug der Schleuse (T3) fielen diese Werte wieder ab und es konnte kein signifikanter Unterschied zum

Messzeitpunkt zur Baseline (T0), vor liegender Schleuse (T1) bzw. nach Stentgraffreisetzung (T4) detektiert werden. Anders herum formuliert, eine liegende Schleuse durch die Aortenklappe spiegelte sich in einem signifikanten Anstieg des HZV, des PAD und des LAD wider. Dieser Anstieg fiel nach Entfernung der Schleuse wieder auf nicht mehr signifikant veränderte Werte.

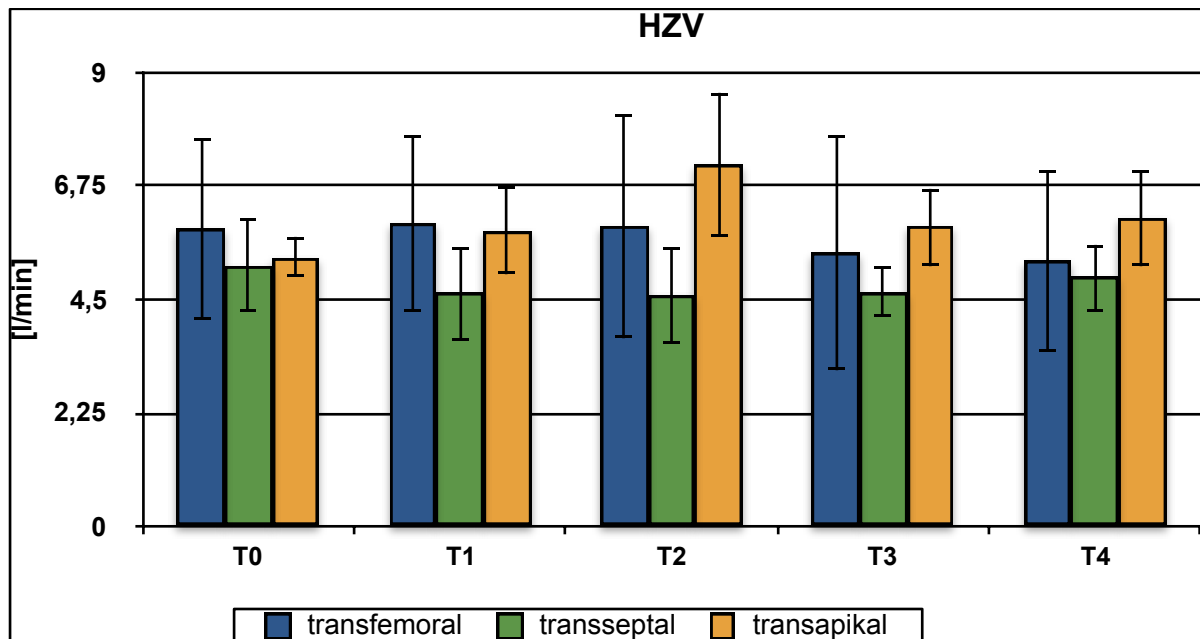


Abbildung 28: Herzzeitvolumen im Gruppenvergleich

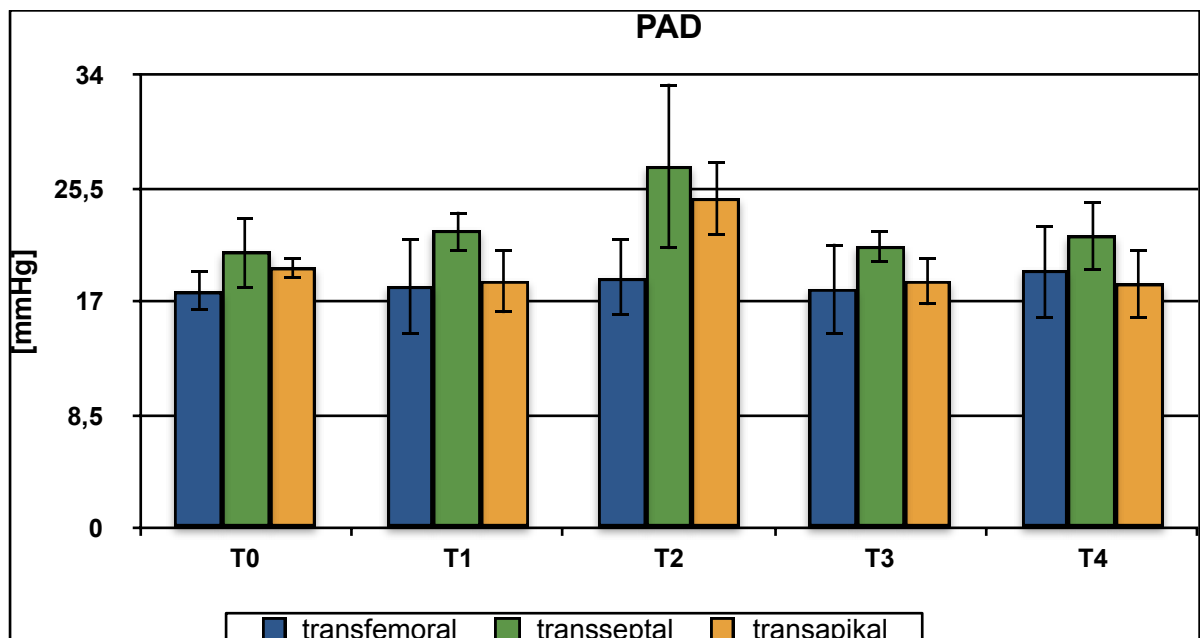


Abbildung 29: Pulmonal arterieller Druck im Gruppenvergleich

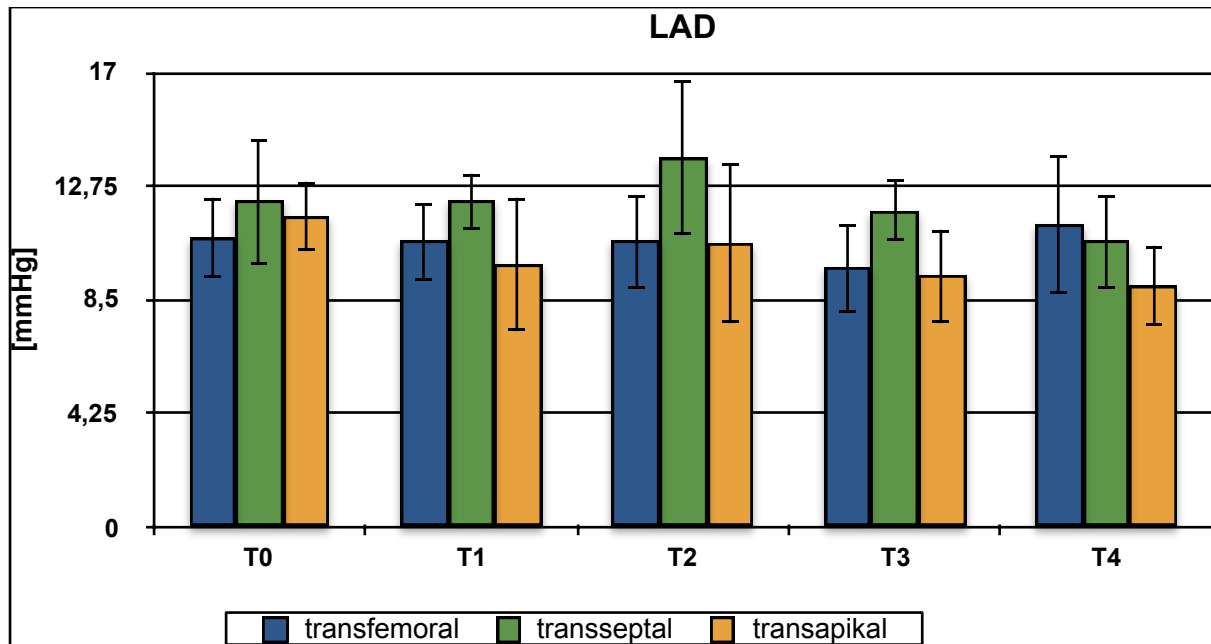


Abbildung 30: Linksatrialer Druck im Gruppenvergleich

Um die Beeinträchtigung der Gruppen im Vergleich darzustellen, wurden die Gruppenmittelwerte zum Zeitpunkt T2 hinsichtlich ihrer absoluten Veränderung durch Subtraktion der Baseline von den Werten zum Zeitpunkt T2 ermittelt. Diese wurden hinsichtlich der Veränderungen zwischen den einzelnen Gruppen im 95% Konfidenzintervall analysiert. Tabelle 10 zeigt die absoluten Werte und die Unterschiede im Vergleich der einzelnen Gruppen miteinander.

Tabelle 10: Gruppenvergleich Hämodynamik zum Zeitpunkt T2

	TSA vs. TFA	TAA vs. TFA	TSA vs. TAA
MAD [mmHg]	-17.5 (-32.1 – 3.0)*	-19.4 (-33.4 – -5.3)*	1.8 (-12.6 – 16.3)
HF [bpm]	2.2 (-16.7 – 21.3)	8.1 (-11.6 – 27.8)	-5.9 (-24.9 – 13.1)
HZV [l/min]	-0.7 (-2.0 – 0.6)	1.6 (0.4 – 2.9)*	-2.3 (-3.6 – -1.1)**
ZVD [mmHg]	0.27 (-1.61 – 2.15)	2.34 (0.50 – 4.18)*	-2.07 (-3.85 – -0.29)*
PAD [mmHg]	8.2 (3.8 – 12.6)**	6.1 (1.6 – 10.7)*	2.1 (-2.1 – 6.3)
LAD [mmHg]	2.4 (0.2 – 4.7)*	-0.8 (-3.0 – 1.5)	3.2 (1.0 – 5.4)*
PVR [dyn*s*cm ⁻⁵]	120 (49 – 192)*	30 (-101 – 41)	90 (20 – 160)*
SVR [dyn*s*cm ⁻⁵]	-52 (-429 – 325)	-478 (-847 – -110)*	425 (46 – 806)*

TSA=transseptaler Zugang; TAA=transapikaler Zugang; TFA=transfemorale Zugang; MAD=mittlerer arterieller Druck; HF=Herzfrequenz; HZV=Herzzeitvolumen; ZVD=zentraler Venendruck; PAD=pulmonal-arterieller Druck; LAD=linksatrialer

Druck; PVR=pulmonalvaskulärer Widerstand; SVR=systemischer Gefäßwiderstand; Signifikanzniveaus sind mit * für $P<0.05$ und ** für $P<0.001$ dargestellt.

Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des mittleren arteriellen Druckes mit simultanem Abfall des pulmonalarteriellen Druckes in den beiden transkardialen Gruppen im Vergleich zur transfemorale Gruppe (TSA vs. TFA: MAP $P=0.02$; PAP $P<0.001$; TAA vs. TFA: MAP $P=0.009$, PAP $P=0.010$). Im Vergleich der beiden transkardialen Zugangswege zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Abbildung 27 zeigt einen signifikanten Anstieg des Herzzeitvolumens und des zentralen Venendruckes und gleichzeitig einen signifikanten Abfall des systemisch vaskulären Widerstandes in der Gruppe mit transapikalem Zugang im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen. Dies zeigt eine kurze, aber starke hämodynamische Beeinträchtigung in der transapikalen Gruppe. (TAA vs. TFA: HZV $P=0.014$, ZVD $P=0.014$, SVR $P=0.029$; TAA vs. TSA: HZV $P<0.001$, ZVD $P=0.024$, SVR $P=0.028$). Die folgenden Abbildungen zeigen, dass dies nur für den Zeitpunkt T2 gilt. Im Verlauf stabilisieren sich HZV, ZVD und SVR wieder.

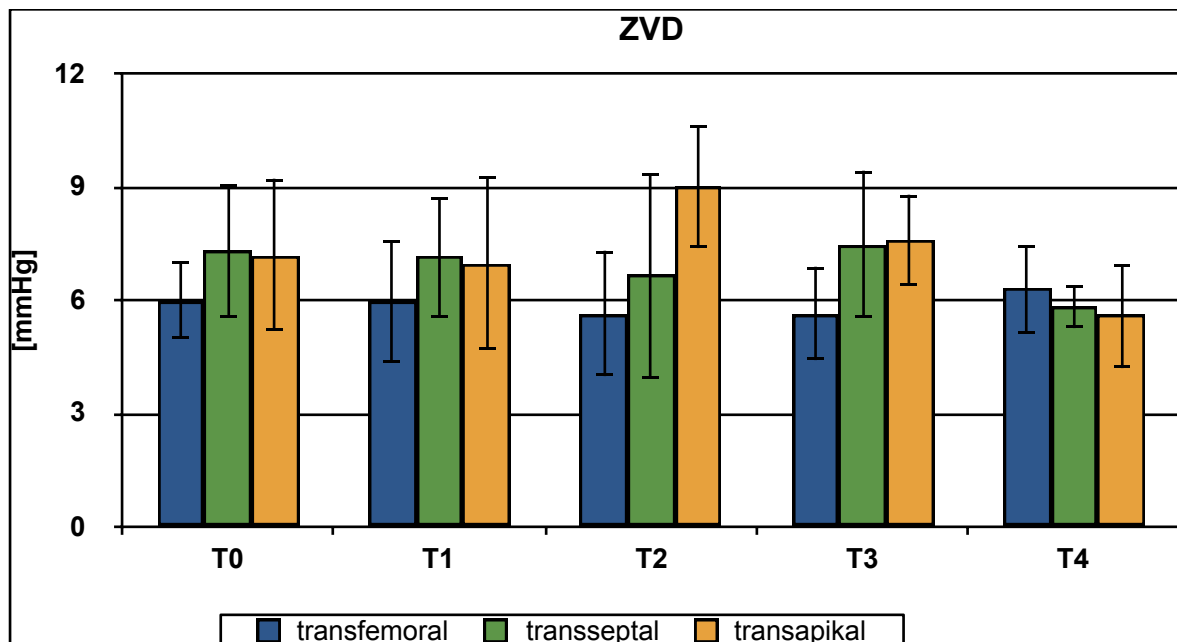


Abbildung 31: Zentral venöser Druck im Gruppenvergleich

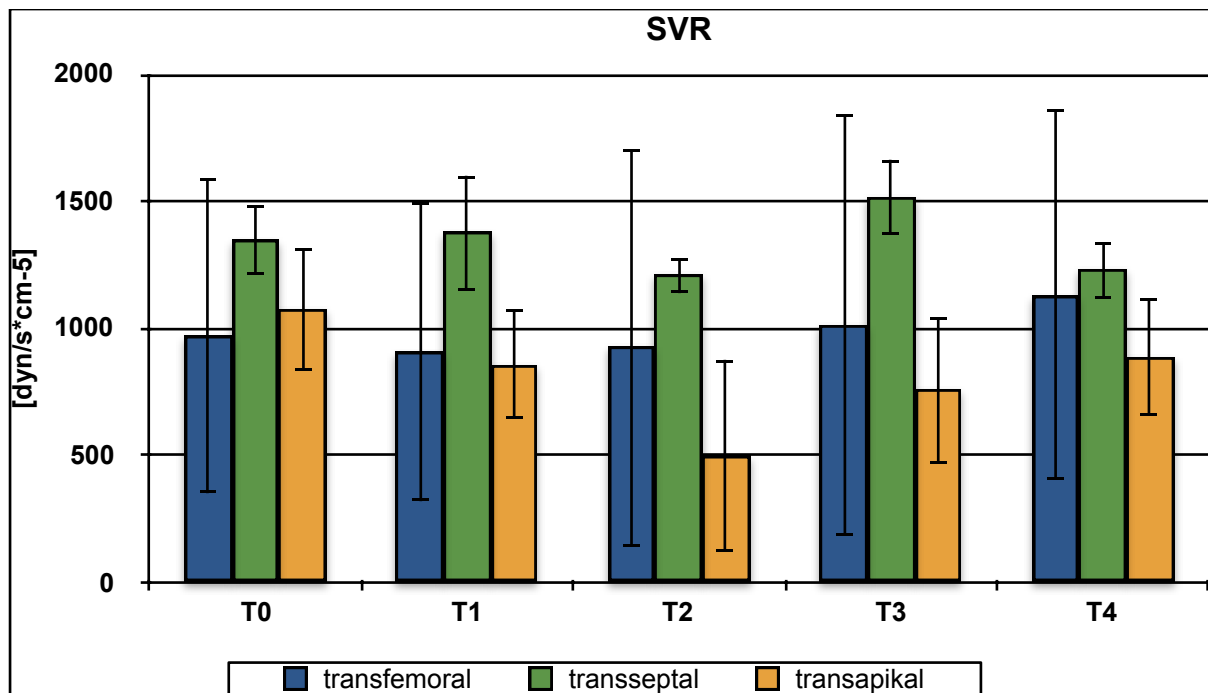


Abbildung 32: Systemisch vaskulärer Widerstand im Gruppenvergleich

In der transseptalen Gruppe zeigte sich zu den Zeitpunkten T1 und insbesondere T2 im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen ein signifikanter Anstieg des linksatrialen Druckes und pulmonal vaskulären Widerstandes was eine in dieser Gruppe zu erwartenden Mitralklappeninsuffizienz gleichzusetzen ist (TSA vs. TAA: LAD $P=0.006$, PVR $P=0.013$; TSA vs. TFA: LAD $P=0.035$, PVR $P=0.001$).

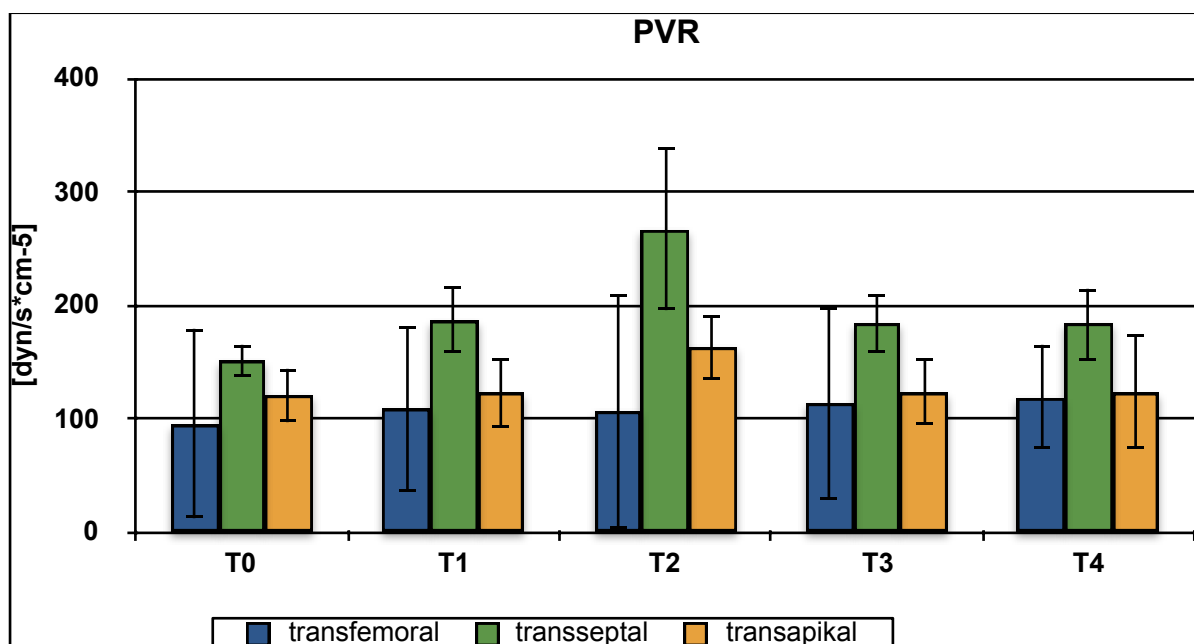


Abbildung 33: Peripher vaskulärer Widerstand im Gruppenvergleich

Die zur indirekten Messung der Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz errechnete Ratio aus pulmonal arteriellem Druck und mittlerem arteriellen Druck ist in Abbildung 33 als Gruppenmittelwert mit Standardabweichung für die einzelnen Messzeitpunkte abgebildet. Hier konnten im Vergleich der drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede dargestellt werden. Im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte konnten jedoch höhere Werte bei liegender Schleuse (T2) mit folgenden p-Werten nachgewiesen werden (T2 vs. T1 $P < 0.001$; T2 vs. T3 $P < 0.001$; T2 vs. T4 $P = 0.003$). Zum Messzeitpunkt T2 zeigten sich im Vergleich der TSA und TAA keine signifikanten Unterschiede (TSA vs. TAA p-Wert 0.508). Allerdings war im Vergleich zum transfemoralem Zugang eine signifikante Erhöhung zu verzeichnen (TSA vs. TFA $P = 0.002$, TAA vs. TFA $P = 0.013$). Das bedeutet, dass bei TSA und TAA zum Zeitpunkt der liegenden Schleuse durch die Aorten- und Mitralklappe eine reversible Klappeninsuffizienz nachgewiesen werden konnte. In der transfemoralem Gruppe lag hingegen keine Aorten-/Mitralklappeninsuffizienz vor. Zum Versuche hin stabilisierten sich die Werte wieder auf Ausgangsniveau ohne signifikante Unterschiede in den einzelnen Gruppen.

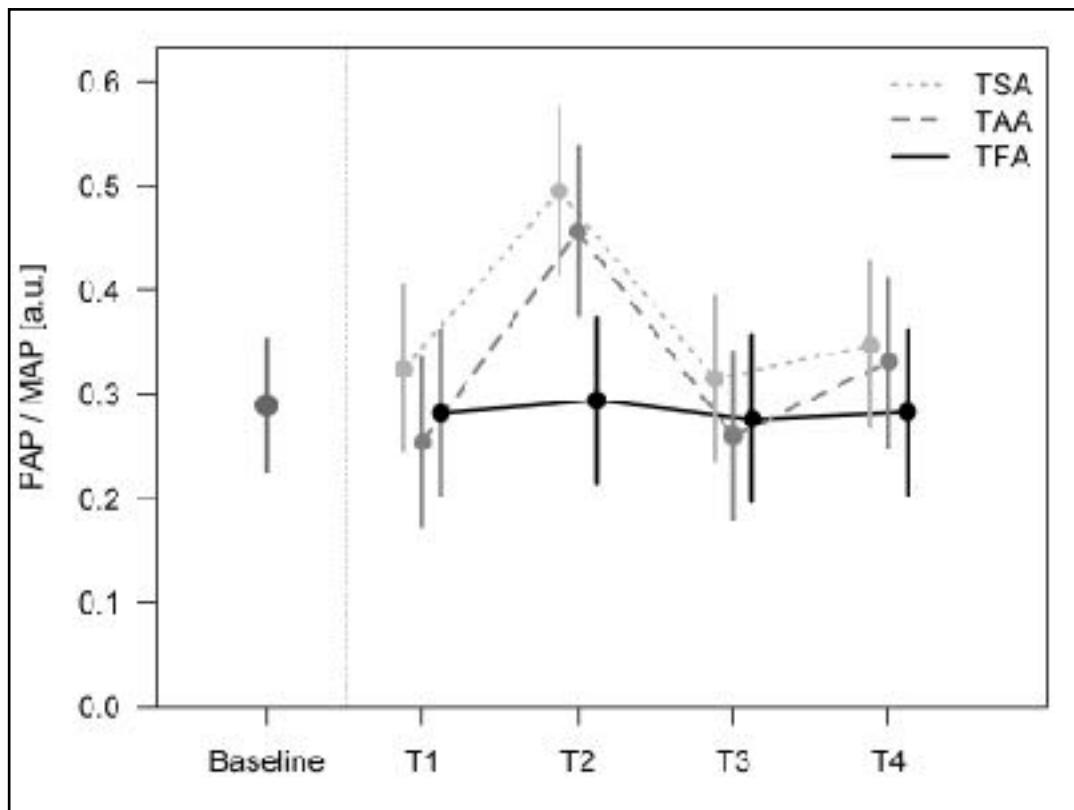


Abbildung 34: PAP/MAP Ratio im Gruppenvergleich

3.2.4 Organperfusion mit der Fluoreszenz-Mikrosphärentechnik

Die praktische Umsetzung der Organperfusionsmessung mittels Fluoreszenz-Mikrosphärentechnik gelang durch die bereits mit diesem Verfahren gesammelten Erfahrungen, gute Planung und standardisierte Ausführung gut.

Nur wenige Proben mussten aufgrund von Fehlern bei der Gewinnung, Auflösung der Organe mit anschließender Fixierung der Mikrosphären, Transport, Herauslösen der Mikrosphären aus dem Filter und Messung eliminiert werden.

Innerhalb der einzelnen Organe gelang es durch Herauslösen von mehreren Blöcken Fehler zu detektieren. Auch bei dem Herauslösen aufgefallene Fehler, wie Umkippen von Gefäßen mit Verlust von Probengewebe während des Organauflösungsprozesses, wurden protokolliert und nach der Messung aus der Auswertung genommen. Dies betraf bei der transfemorale Gruppe insgesamt 21/480 Proben, bei der transfemorale Gruppe insgesamt 32/480 Proben und bei der transapikale Gruppe 16/480 Proben.

Außerdem mussten nach der Messung falsch niedrige Werte im Vergleich zu den anderen Gewebeproben des Organs aus der Wertung genommen werden. Dies betraf bei der transfemorale Gruppe 6/480 Messungen, bei der transseptale Gruppe 11/480 Messungen und bei der transapikale Gruppe 15/480 Messungen.

Nach der Messung der Proben konnten folgende Tabellen erstellt werden. Hier wird dies exemplarisch für ein Tier, ein Messzeitpunkt und ein Organ aufgeführt. Mithilfe des eingesetzten Standardorgans mit bekanntem Fluss und dem protokollierten Gewicht war es möglich, den Fluss pro Minute zu errechnen.

Tabelle 11: Mikrosphärenauswertung Tier 1 transapikaler Zugang (Brain)

Probe	Farbstoff	Emissions	abs.Fluoresze	Gewicht	Fluss ml/min
	yellow-green	400,227	3,140		
A1BL1	yellow-green	181,154	1,421	3,280	0,433
A1BL2	yellow-green	103,960	0,816	3,300	0,247
A1BL3	yellow-green	147,173	1,155	3,570	0,323
A1BL4	yellow-green	64,984	0,510	3,490	0,146
A1BL5	yellow-green	106,918	0,839	3,250	0,258
A1BR1	yellow-green	70,346	0,552	3,120	0,177
A1BR2	yellow-green	143,929	1,129	3,580	0,315
A1BR3	yellow-green	115,716	0,908	3,030	0,300
A1BR4	yellow-green	179,223	1,406	3,190	0,441
A1BR5	yellow-green	121,565	0,954	3,380	0,282

Tabelle 12: Mikrosphärenauswertung Tier 5 transapikaler Zugang (Heart)

Probe	Farbstoff	Emissionsm	abs.Fluoresz	Gewicht	Fluss ml/min
A5HL1	blue	57,949	3,510	3,830	0,916
A5HL2	blue	54,175	3,281	3,070	1,069
A5HL3	blue	57,116	3,460	3,210	1,078
A5HL4	blue	65,316	3,956	3,550	1,114
A5HL5	blue	57,946	3,510	3,660	0,959
A5HR1	blue	92,167	5,583	3,390	1,647
A5HR2	blue	86,498	5,239	3,290	1,592
A5HR3	blue	96,088	5,820	3,460	1,682
A5HR4	blue	59,314	3,593	3,130	1,148
A5HR5	blue	116,103	7,032	3,280	2,144

Nach Eliminierung der fehlerhaften Werte wurde pro Organ der Mittelwert gebildet und dieser tabellarisch erfasst.

Tabelle 13: myokardiale Perfusion

Tier	TFA 1	TFA 2	TFA 3	TFA4	TFA 5	T F A	Mw	Stabw
T1	0,18028	0,20408	0,26017	0,20896	0,1980	0,206	0,20962	0,02681
T2	0,17407	0,31609	0,27761	0,38185	0,2082	0,226	0,26406	0,07667
T3	0,15233	0,31527	0,33241	0,45812	0,1901	0,276	0,28749	0,10933
T4	0,20358	0,46992	0,23993	0,44100	0,194	0,287	0,30610	0,12059
	TSA 1	TSA 2	TSA 3	TSA 4	TSA 5	T S A		
T1	0,48296	0,17910	0,27844	0,21243	0,1573	0,327	0,27303	0,12083
T2	0,25911	0,23198	0,26742	0,21373	0,1904	0,261	0,23732	0,03077
T3	0,21651	0,20166	0,22643	0,19277	0,2370	0,252	0,22118	0,02228
T4	0,30002	0,32616	0,30601	0,24784	0,2413	0,278	0,28330	0,03369
	TAA 1	TAA 2	TAA 3	TAA 4	TAA 5	TAA 6		
T1	0,80061	0,51334	0,55331	0,66473	1,1212	0,524	0,69632	0,23487
T2	0,99538	0,47413	1,44386	0,67781	1,0473	0,772	0,90180	0,33871
T3	1,06913	0,47498	0,81975	1,60124	1,1549	0,624	0,95746	0,40705
T4	0,70121	0,82774	1,08914	2,08770	0,9503	0,788	1,07403	0,51468

Tabelle 14: cerebrale Perfusion

Tier	TFA 1	TFA 2	TFA 3	TFA4	TFA 5	T F A	Mw	Stabw
T1	0,08686	0,08793	0,15231	0,08460	0,1131	0,103	0,10472	0,02586
T2	0,08581	0,11508	0,15476	0,13650	0,1254	0,108	0,12108	0,02375
T3	0,09166	0,12777	0,18111	0,09652	0,1711	0,138	0,13440	0,03702
T4	0,11794	0,13878	0,16607	0,13479	0,143	0,122	0,13716	0,01719
	TSA 1	TSA 2	TSA 3	TSA 4	TSA 5	T S A		
T1	0,44289	0,17416	0,14592	0,12932	0,1310	0,175	0,1997	0,1207
T2	0,19691	0,16647	0,12799	0,11933	0,1268	0,151	0,1481	0,0297
T3	0,19044	0,19077	0,11946	0,13374	0,1383	0,149	0,1537	0,0301
T4	0,10861	0,11131	0,09754	0,12056	0,1249	0,093	0,1094	0,0122
	TAA 1	TAA 2	TAA 3	TAA 4	TAA 5	TAA 6		
T1	0,32499	0,42545	0,26376	0,31164	0,3116	0,248	0,3143	0,0621
T2	0,40140	0,41870	0,71061	0,36971	0,3697	0,366	0,4394	0,1345
T3	0,48251	0,40332	0,32795	0,38948	0,3894	0,295	0,3813	0,0649
T4	0,29279	0,41005	0,29760	0,39668	0,3966	0,309	0,3506	0,0558

Die Quantifizierung der myokardialen und zerebralen Perfusion durch fluoreszenz Mikrosphären war für alle Gruppen und Messzeitpunkte erfolgreich. Die Auswertung zeigte in allen Gruppen und zu allen Messzeitpunkten stabile Werte.

In Abbildung 35 sind die Mittelwerte aller Versuchsgruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten für die myokardiale Perfusion dargestellt.

Die Auswertung zeigte zu keinem Zeitpunkt und bei keinem Zugangsweg signifikante Unterschiede in der myokardialen Perfusion der Versuchstiere ($p=n.s.$).

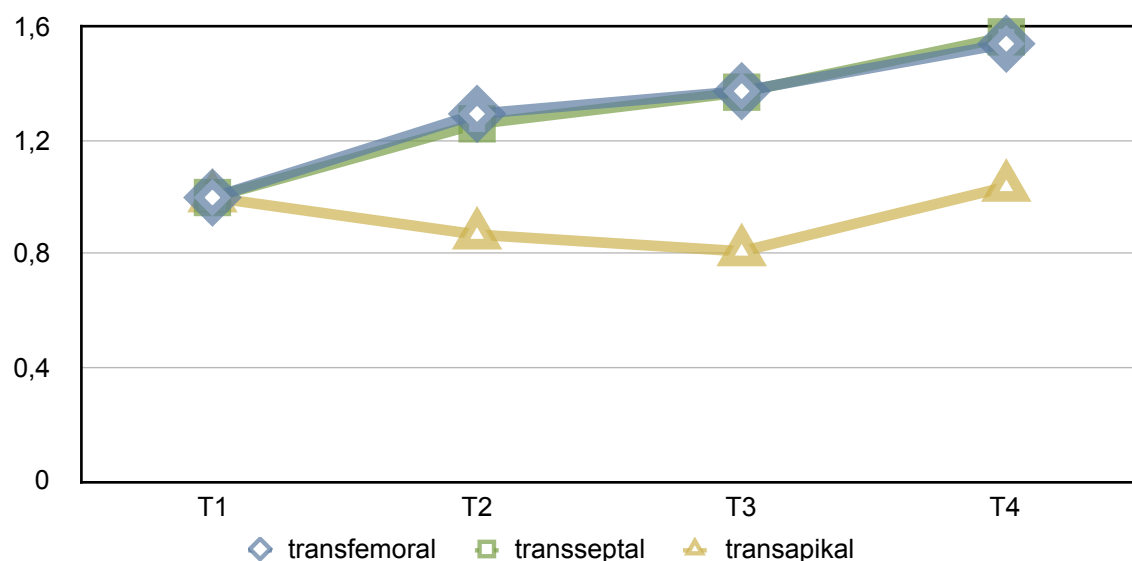


Abbildung 35: Myokardiale Perfusion im Gruppenvergleich

In Abbildung 36 sind die Mittelwerte der einzelnen zerebralen Perfusionen zu den einzelnen Messzeitpunkten für alle Versuchsgruppen dargestellt.

Die Auswertung zeigte keine signifikanten Unterschiede in der zerebralen Perfusion der Versuchstiere zu keinem Zeitpunkt oder Zugangsverfahren ($p=n.s.$). Dies galt auch, obwohl die Ultraschallflussmessung in den Gruppen (TFA 84%, TSA: 67%, TAA: 50%) eine Überstentung des Truncus brachiocephalicus dokumentieren konnte. Der für die Gruppe TAA abgebildete Abfall der cerebralen Perfusion war im Vergleich zum Ausgangswert nicht signifikant.

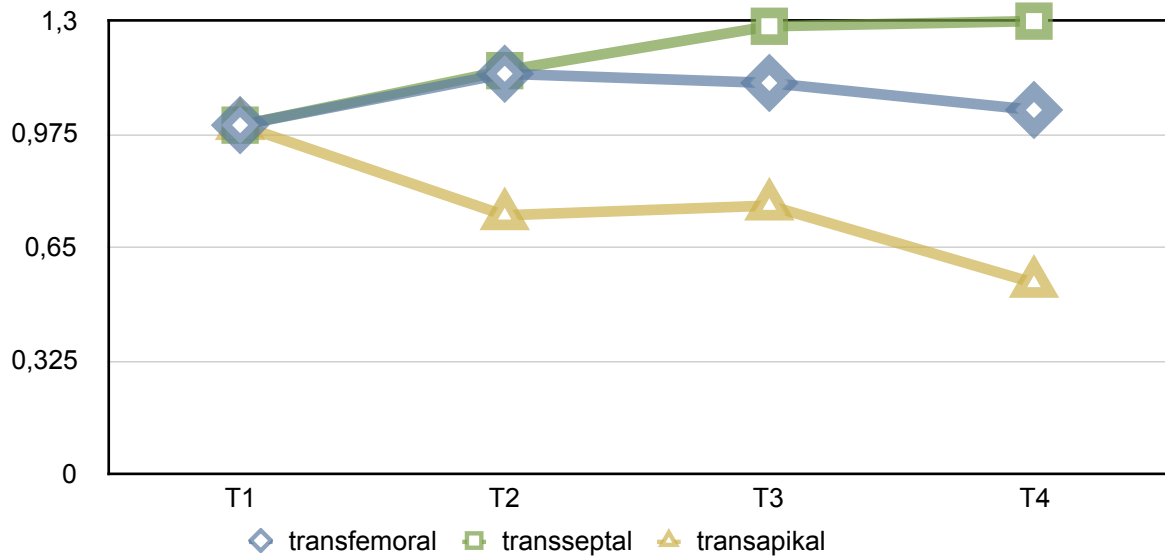


Abbildung 36: Zerebrale Perfusion im Gruppenvergleich

3.3. Closure-Device nach transapikaler Punktion

Der Verschluss des transmuralen Defektes im Apex nach transapikaler Punktion gelang in allen sechs Versuchstieren der Gruppe unter Sicht. Bei drei von sechs Tieren (50%) kam es zu einer Nachblutung, so dass eine sekundäre Tabaksbeutelnaht notwendig wurde. Dadurch war die Blutung gut zu stoppen. Es kam bei keinem Tier zu relevanten Herzrhythmusstörung oder Veränderungen in der Hämodynamik.

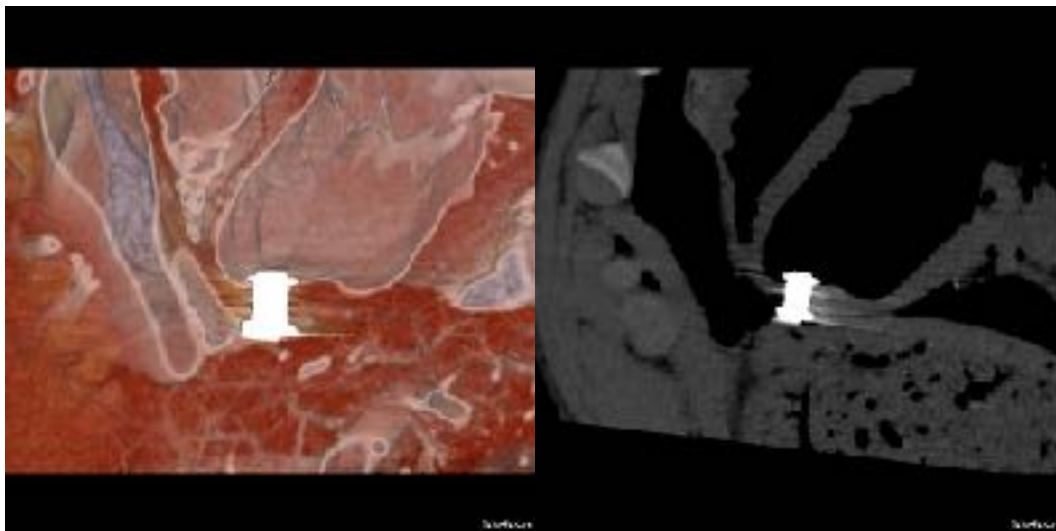


Abbildung 37: Closure-Device in situ im CT Pneumogramm

4. Diskussion

Aortenpathologien sind eine Erkrankung der älteren Bevölkerung mit in den meisten Fällen einer großen Breite an Begleiterkrankungen und stattgehabter Operationen und betreffen somit eine Hochrisikogruppe. Die Patienten haben wenige Ressourcen eine große, belastende Operation zu überstehen und so scheidet eine offene Operation zur Therapie häufig aus. Da Aortenpathologien andererseits unbehandelt eine hohe Mortalitätsrate nach sich ziehen, ist die richtige Therapieauswahl essentiell. Es gilt daher, neue Wege zu entwickeln, um auch diesen Patienten eine viel versprechende Therapie zur Verfügung stellen zu können.

Die Versorgung der Aorta ascendens ist im Gegensatz zu der deszendierenden und abdominalen Aorta viel komplizierter. Dies begründet sich hauptsächlich in ihrer engen anatomischen Beziehung zu lebenswichtigen Organen (Herz, Lunge, Gehirn) bzw. den zur Blutversorgung aus ihr abgehenden Arterien.

Bei akuten Aortendissektionen Stanford Typ A bzw. zügig größenprogredienten, symptomatischen oder gedeckt rupturierten Aortenaneurysmata ist eine notfallmäßige bzw. zeitnahe Versorgung indiziert.

Für diese Patienten kommt aufgrund des Risikos des zügigen Progresses der Erkrankung und einer damit verbundenen hohen Mortalitätsrate die konservative Therapie selten in Frage. Diese ist nur möglich bei einer Typ B Dissektion oder wenig größenprogredienten Aortenaneurysmata.

Aktuell ist die Versorgung der Aorta ascendens zum großen Teil noch kardiochirurgisches Hoheitsgebiet. Um sicher an der Aorta ascendens operieren zu können, erfordert die Therapieform eine Thorakotomie, Hypothermie und Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation zur Oxygenierung des Blutes sowie eine lange Operationszeit. Die Vorzüge der offenen Operation für operationsfähige Patienten sind neben guten Operationsergebnissen die sichere Anastomose und ein stabiles perioperatives Management mit Herzlungenmaschine. Allerdings kann es durch das Ausmaß der Operation zu einer Vielzahl von postoperativen oder spätpostoperativen Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienzen, Dissektionen bzw. Fortschreiten von Dissektionen kommen. Sollte sich daraus eine erneute operative Therapieindikation ergeben, steigt die Wahrscheinlichkeit für perioperative Komplikationen weiter an und die Operation an sich wird durch die vorangegangene Operation deutlich erschwert.

Aus diesem Grund entwickeln sich auf diesem Gebiet bereits Verfahren ohne extrakorporale Zirkulation, Hybridverfahren aus offener Operation und endovaskulärer Therapie (Pecoraro:2012by). Insbesondere im Bereich der kathetergestützten Klappenoperationen ist ein großer Fortschritt zu verzeichnen.

Um Patienten mit einem Alter >80 Jahren, einem großen Portfolio an Begleiterkrankungen und anatomischen Besonderheiten, die dadurch einem offenen Verfahren nicht zugänglich sind, neue, sichere Verfahren zur Verfügung stellen zu können, gilt es, diese Verfahren vor dem Einsatz beim Menschen zu evaluieren, um Erfolgsaussichten abzuschätzen und mögliche Komplikationen zu detektieren. Hier steckt in endovaskulären Verfahren ein riesiges Potential und eine Vielfalt an Therapiemöglichkeiten.

Die endovaskuläre Versorgung von Pathologien der Aorta hat seit der ersten Implantation eines Stentgraftes durch Parodi und Volodos 1991 bereits eine enorme Entwicklung durchlaufen. Bis zur Erstimplantation standen zur Therapie aller Aortenpathologien ausschließlich offene Operationsverfahren, mit den erwähnten Vorzügen, aber auch Risiken und Komplikationen, zur Verfügung.

Seit ihrer Einführung wurde die endovaskuläre Therapie bereits zum bevorzugten Verfahren zur Versorgung von Pathologien der descendierenden und infrarenalen Aorta entwickelt (Riambau et al 2011, Cheng et al 2010). Die Vorteile zeigten sich in einer kürzeren Operationszeit, kürzeren Intensivliegezeiten und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt sowie einer starken Reduktion der perioperativen Komplikationen und der postoperativen Mortalität und Morbidität.

Die Weiterentwicklung war möglich durch die ständige Verbesserung der endovaskulären Expertise, der Entwicklung verschiedener Stentgrafts, einer größeren Auswahl von Drähten sowie Einführungssystemen und der assistierenden Systeme (robotergesteuerte C-Bögen).

Auch bei Pathologien des Aortenbogens und in Ausnahmefällen der Aorta ascends konnten endovaskuläre Verfahren ihr Potential unter Beweis stellen.

Allerdings gibt es anatomische Besonderheiten wie z.B. kaliberschwache, arteriosklerotisch veränderte oder geknickte Zugangsgefäße sowie große Abstände zwischen Zugangsgefäßen und dem Zielabschnitt oder Besonderheiten der Anatomie wie steiler Aortenbogen und kurze Landezonen, die eine endovaskuläre Therapie bis

jetzt unmöglich machen bzw. das Risiko von perioperativen Komplikationen steigen lässt und so die endovaskuläre Therapie verhindert.

Hier sind in der Aorta ascendens und dem Aortenbogen an die postinterventionelle Dislokation des Stentgraftes mit der Gefahr der Gefäßverlegung, Entstehung eines Endoleaks (Typ 1a) durch zu kurze Abdichtungszone oder eine krümmungsbedingte Entstehung eines Bird Peaks zu denken. Diese Begebenheiten gilt es in die Therapieplanung einzubeziehen. Um für jeden Patienten eine individuelle Therapie zur Verfügung stellen zu können, ist eine Vielzahl von Optionen hilfreich. Die im Folgenden beschriebenen alternativen Zugangswege könnten besonders Patienten älter als 80 Jahre, mit einem Typ III Aortenbogen bzw. einer limitierenden Anzahl an Vorerkrankungen trotzdem Versorgungsmöglichkeiten zur Verfügung stellen.

Vor dem routinemäßigen Einsatz beim Menschen gilt es allerdings, sorgfältig zu prüfen, ob die genannten Zugangswege hierfür geeignet sein könnten. Dazu hat sich das Verfahren des Großtiermodells (deutsches Hausschwein) in der Vergangenheit als viel versprechend herausgestellt, da die Anatomie und Physiologie der des Menschen sehr ähnelt.

Bei der Auswertung ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den Versuchstieren um kardiopulmonal gesunde Tiere ohne Veränderungen am Herzklappenapparat, koronarer Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz handelt. Zudem ist die Aorta bei keinem Tier erkrankt oder verletzt.

Die erzielten Ergebnisse können also nicht direkt auf den Patienten übertragen werden und es gilt, vor dem Einsatz beim Menschen bestehende Vorerkrankungen und morphologische Veränderungen insbesondere des Herzens und der Mitralsowie Aortenklappe zu berücksichtigen.

So kann das Legen einer starken großkalibrigen Schleuse durch eine z.B. stark verkalkte Aortenklappe zu Plaquemobilisationen mit sekundärem Schlaganfallsrisiko oder Verletzung der Aortenklappe mit folgender Klappeninsuffizienz beitragen. Bei bestehender Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Hypertrophie ist eine Verschlechterung der Hämodynamik durch Volumenverlust im linken Ventrikel bei liegender Schleuse und daraus folgendem reduziertem Auswurfvolumen des linken Ventrikels denkbar.

Im Folgenden sollen die einzelnen Zugangswege hinsichtlich Ihrer Vor- und Nachteile diskutiert und verglichen werden.

4.1. Zugangswege

4.1.1. Transfemorale Stentgraftimplantation

Der transfemorale Zugang zum Gefäßsystem bzw. der Aorta gilt als Standardzugang zur endovaskulären Versorgung und ist somit jedem endovaskulären Chirurgen sehr vertraut. Aufgrund eines kleinen Komplikationsprofils und des guten Managements der Komplikationen gilt dieser Zugang als sehr sicher.

Zur Versorgung der infrarenalen, descendierenden Aorta sowie des Aortenbogens hat dieser Zugangsweg schon seine Vorteile bewiesen. Insbesondere zur Versorgung der Aorta ascendens stößt dieser Zugangsweg jedoch an seine Grenzen. Neben Verschlüssen oder Stenosierungen der iliakalen Zugangsgefäße, die bei Patienten mit Aortenaneurysmen und einer begleitenden Arteriosklerose eine häufige Komorbidität darstellten, kann eine Elongation mit Kinking der Iliakalgefäße oder der Aorta sowie die physiologische oder pathologische Krümmung des Aortenbogens den transfemorale Weg ausschließen bzw. behindern.

Um den langen Weg zwischen Femoralgefäß und Aorta ascendens bewältigen zu können, bedarf es langer Drähte und Schleusen, deren Handling mit zunehmender Länge komplexer wird. Die Stentgraftimplantation bedarf stabiler Verhältnisse, die nur durch einen Steifen Draht, der bis in den linken Ventrikel vorgelegt werden muss, erreicht werden können. Dieser birgt beim Einbringen die Gefahr der Ventrikel-perforation und Verletzung von Aorten- bzw. Mitralklappe. Sind stabile Verhältnisse geschaffen, erfordert es die Reduktion des pulsatilen Gegenstroms mittels Rapid Pacing oder Inflow Okklusion, um den Stentgraft sicher platzieren zu können. Die Schwierigkeit, diese Verhältnisse herzustellen, spiegelt sich in der vorliegenden Studie sowohl in einer länger Freisetzungszeit und länger Durchleuchtungszeit als auch in einer vom Untersucher als komplizierter empfundenen technischen Machbarkeit wider. Die höchste Rate an Überstentung des Truncus brachio-cephalicus zeigt, dass die punktgenaue Freisetzung über diesen Weg am schwersten ist. Im Menschen könnte dies für eine höhere Rate von Endoleckagen Typ Ia oder Entstehung eines Bird peaks sprechen. Da der Stentgraft nicht passend für das Versuchstier angefertigt wurde, ist dieser Rückschluss nicht als signifikant anzusehen.

Hinsichtlich der Hämodynamik zeigten sich auch in der transfemorale Gruppe reversible Veränderungen, allerdings mit im Vergleich zu den transkardialen Gruppen deutlich geringeren Auswirkungen.

Die Studie konnte die Annahme unterstützen, dass die Implantation eines Stentgraftes in die Aorta ascendens über einen transfemorale Zugang möglich ist.

4.2.2. Transseptale Stentgraftimplantation

Der transseptale Zugang zur Implantation einer Aortenklappe konnte in Studien bereits erfolgreich durchgeführt werden (Cribier et al 2002).

Im Versuch stellte sich der transseptale Zugangsweg zur Aorta ascendens als technisch möglich mit guter Platzierungsgenauigkeit dar. Hierbei zeigte sich der Vorteil, dass der Durchzugsdraht und das Freisetzungssystem eine Einheit bilden und so in Push-Pull-Technik gut in beide Richtungen bewegt werden kann. Dadurch gelang die punktgenaue Freisetzung des Stentgraftes bei allen sechs Tieren ohne die Koronarostien zu verlegen und so die Perfusion des Herzens zu gefährden. Die partielle bzw. komplette Verlegung des Truncus brachiocephalicus durch primäre Überstentung oder sekundäre Dislokation des Stentgraftes ist für den Erfolg der Studie nicht ausschlaggebend. Es zeigte sich in der zerebralen Perfusionsmessung keine Kompromittierung. Aufgrund der Konfiguration des Stentgraftes ohne individuelle Anpassung bzw. Ausmessung oder Fixierungselemente wurde dies zudem in Kauf genommen.

Vorteil des transseptalen Zugangsweges beim Menschen wäre ein rein percutanes Vorgehen, wodurch das Operationstrauma klein gehalten würde. Zunächst wäre über die Femoralvene die transseptale Punktion möglich gewesen, um dann über die Femoralarterie den Durchzugsdraht fangen zu können. Zu beachten ist hierbei, dass die beschriebene Methode nur möglich ist, wenn kein Hindernis des Zugangs des arteriellen Gefäßsystems wie Arteriosklerose, Kinking, Gefäßverschluss besteht. Diese sind als Ausschlusskriterien für einen transseptalen Zugang zu sehen und stellen gar ein Hindernis dar.

Die hämodynamischen Veränderungen zeigten sich auch in der transseptalen Gruppe reversibel, könnten beim vorerkrankten Patienten allerdings eine Limitation darstellen.

Es zeigte sich zum Zeitpunkt der liegenden Schleuse durch die Aortenklappe eine signifikante Erhöhung des Pulmonalarteriendruckes (PAD) und des pulmonal-vaskulären Widerstandes (PVR). Dies gilt als indirektes Zeichen für einen links-rechts Shunt.

Zudem war eine reversible, aber signifikante Mitralklappeninsuffizienz durch Veränderung des Verhältnisses von Pulmonalarteriendruck (PAP) zum mittleren arteriellen Druck (MAP) bei liegender Schleuse nachweisbar.

Die myokardiale und zerebrale Perfusion zeigte sich über den gesamten Versuch und trotz Überstentung des Truncus brachiocephalicus nicht signifikant verringert.

Die Operations- und Strahlungsdauer war länger als in der transapikalen Gruppe, allerdings kürzer als in der transfemorale Gruppe.

Die beobachteten hämodynamischen Veränderungen zeigten sich im Modell reversibel, ein Links-Rechts-Shunt durch das transseptale Zugangstrauma könnte mittels Septum Verschlussystem bei Bedarf in gleicher Sitzung verschlossen werden.

Insgesamt bietet der transseptale Zugang eine mögliche Alternative. Bei der Indikationsstellung sollten insbesondere die hämodynamischen Veränderungen mit Volumenbelastung des kleinen Kreislaufes und Exazerbation einer bestehenden Herzinsuffizienz berücksichtigt werden.

Durch die Möglichkeit der percutanen Punktion der peripheren Venen und Arterien besteht hier ein geringes Risikoprofil.

Die Studie konnte die Annahme unterstützen, dass die Implantation eines Stentgraftes in die Aorta ascendens über einen transseptalen Zugang möglich ist.

4.2.3. Transapikale Stentgraftimplantation

Der transapikale Zugangsweg zur Versorgung der Aortenklappe konnte in der interventionellen Kardiologie bereits seine Vorteile unter Beweis stellen (Doss 2011). Zudem sind Einzelfälle beschrieben, in denen auch beim Menschen die Aorta ascendens über einen transapikalen Zugangsweg versorgt werden konnte (Kölbel 2013, Uthoff 2012).

In der vorliegenden Studie stellte sich der transapikale Zugangsweg zur Aorta ascendens als technisch am einfachsten durchzuführen dar. Belegt wurde dies neben dem Eindruck des Untersuchers durch die kürzesten Freisetzung- bzw.

Vorlastsenkungszeiten. Die punktgenaue Freisetzung des Stentgraftes gelang bei allen sechs Tieren ohne die Koronarostien zu verlegen und so die Perfusion des Herzens zu gefährden. Die partielle bzw. komplette Verlegung des Truncus brachiocephalicus durch primäre Überstentung oder sekundäre Dislokation des Stentgraftes ist für den Erfolg der Studie nicht ausschlaggebend (Abbildung 38). Es zeigte sich in der zerebralen Perfusionsmessung keine Kompromittierung. Aufgrund der Konfiguration des Stentgraftes ohne individuelle Anpassung bzw. Ausmessung oder Fixierungselemente wurde dies in Kauf genommen.



Abbildung 38: Dislozierter Stentgraft im CT-Pneumogramm

Andernfalls wäre eine präoperative CT-Angiographie mit anschließendem Ausmessen und Anfertigen eines individuellen Stentgraftes notwendig geworden. Zur Verfügung stand daher eine Stentgraftgröße. Die Aorta ascendens beim deutschen Hausschwein ist deutlich kürzer als die des Menschen und ein kürzerer Stentgraft hätte den Nachteil nur einer Stentreihe gehabt.

Hinsichtlich der hämodynamischen Auswirkung zeigte sich im Vergleich zur transfemorale und transseptale Gruppe beim transapikalen Zugang die größten, allerdings reversiblen Veränderungen. Die liegende Schleuse durch die Aortenklappe führte insbesondere bei der transapikalen Gruppe zu einem reversiblen signifikanten Anstieg des Herzzeitvolumen und zentral venösen Druckes sowie einem Abfall des systemisch vaskulären Widerstandes. Diese Veränderungen waren nach Freisetzung des Stentgraftes komplett reversibel und am Ende des Versuches auf

Ausgangswerte stabilisiert. Ursache für die Veränderung könnte zum eine transiente Aortenklappeninsuffizienz sein. Denkbar wäre auch ein Verlust der dritten Herzachse durch die Fixierung des linken Ventrikel an der Schleuse und somit Verminderung der absoluten Auswurfleistung. Der Herzschlag ist eine dreidimensionale Bewegung. Geht eine Achse der Bewegung verloren, kann es zu einem Verlust von Pumpfunktion kommen, was mit einer Frequenzerhöhung beantwortet werden kann. Bei Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz könnten Kompensationsmechanismen fehlen und dies könnte zu einer Exazerbation der bestehenden Herzinsuffizienz führen.

Im Vergleich zum Standardzugang über die A. femoralis und den transeptalen Zugang konnte der Stentgraft über den transapikalen Weg durch die kurze, gerade Schleuse leicht eingeführt, punktgenau platziert und freigesetzt werden. Die punktgenaue Platzierung ist in der endovaskulären Therapie sehr wichtig, da oft nur wenige Millimeter lange Landezonen zur Verfügung stehen und insbesondere in der Aorta ascendens die Koronarostien nicht überstentet werden dürfen, da die daraus folgende Minderperfusion des Herzmuskels die Gefahr von Herzrhythmusstörungen, einer Myokardischämie oder eines Herzstillstandes birgt.

Zudem besteht der Vorteil der antegraden Freisetzung darin, eine Stabilisierung durch Zug anstelle von Schub erreichen zu können. Dies wird vom Operateur als deutlich angenehmer und sicherer empfunden. Die besten Parameter, um dies zu objektivieren, ist die zügige Einführung, Platzierung und Freisetzung, welches sich im Vergleich zu den anderen Gruppen in einer kurzen Operationszeit und Durchleutungszeit manifestiert.

Bei Einführung und Freisetzung des Stentgraftes über den transfemorale Zugang wird gegen den Blutstrom gearbeitet. Trotz Reduktion des Blutflusses durch temporäres Rapid Pacing oder kalkulierte Hypotonie besteht beim millimetergenauen Freisetzen eine Dislokationsgefahr. Diese wird schon heute durch die moderne Einführungssysteme mit der Möglichkeit der Nachjustierung minimiert, ist aber dennoch essentiell für den Erfolg der Intervention und ausschlaggebend für die Dauer und die Strahlenbelastung sowohl für den Patienten als auch für das durchführende Team.

Erfahrungen in der interventionellen Kardiologie haben dazu geführt, dass bei transapikalem Zugang zur Versorgung der Aortenklappe die Vorhaltung eines

kardiochirurgischen Operationsteams mit Herzlungenmaschine notwendig ist. Sollte es periprozedural zu Komplikationen wie einer Perikardtamponade oder Verletzung des Aorten- oder Mitralklappenapparates kommen, ist ein unmittelbares kardiochirurgisches Eingreifen notwendig. Dies ist in großen Zentren mit Kardiochirurgie möglich. Die interdisziplinäre Versorgung von Aortenpathologien in der ein Team von Gefäß- und Kardiochirurgen die einzelnen Schritte der Therapie durchführen, ist heute schon gängige Praxis.

Neben der Fehlplatzierung des Stentgraftes ist der insuffiziente Verschluss des Defektes der Herzmuskelwand die wahrscheinlichste Komplikationsvariante. Durch freiliegenden Apex durch Minithorakotomie wäre dies durch Konversion in ein chirurgisches Vorgehen mit Direktnaht gut zu beheben.

Die Studie konnte die Annahme unterstützen, dass die Implantation eines Stentgraftes in die Aorta ascendens über einen transapikalen Zugang möglich ist.

4.2. Closure-Device nach transapikaler Stentgraftimplantation

Das Closure-Device zeigte sich im Handling einfach und konnte leicht freigesetzt werden. Schwierig war die Detektion der korrekten Lage. Es war nicht möglich zu sehen, wo das System eventuell die Papillarmuskel verletzt oder sich im Perikard verhakt hatte. Die Stärke des Systems muss, um eine guten Abdichtung gewährleisten zu können, an die Dicke der Herzmuskelwand angepasst werden. Der Diameter müsste an die diastolischen Diameter der Herwand an der Punktionsstelle angepasst werden. Dies wäre z.B. durch ultraschallgestützte Diametermessung im Rahmen einer Echokardiographie möglich. Es waren allerdings nur einheitliche Systeme im Einsatz. Zudem konnte nur bei 50% der Tiere eine primäre Bluttrockenheit hergestellt werden. Sollte zur transapikalen Punktion der Apex freigelegt werden, bildet die Tabaksbeutelnaht eine einfache, sichere und kostengünstige Möglichkeit des sicheren Apexverschlusses. Aktuell wäre das Closure-Device noch nicht für den Einsatz am Menschen notwendig bzw. sicher. Sollte in Zukunft eine perkutane Punktion des Apex als Zugang zum linken Ventrikel durchgeführt werden, wäre bei Weiterentwicklung des Devices ein Einsatz denkbar.

5.1. Zusammenfassung

Die operative Versorgung von Patienten mit akuten und chronischen Aortenpathologien die Aorta ascendens betreffend besteht aktuell in der offenen Operation. Nachdem sich in der Versorgung von Aortenpathologien der descendierenden thorakalen Aorta und der infrarenalen Aorten die transfemorale endovaskuläre Therapie als gute Alternativen bzw. Goldstandard etabliert hat, gilt es Zugangswege zu evaluieren, die eine Versorgung der Aorta ascendens ermöglichen, eine Alternative zum transfemorale Zugang bieten, wenn dieser anatomisch nicht möglich ist, und solchen Patienten eine Alternative bieten, die aufgrund des perioperativen Risikos einer offenen Operation nicht zugänglich sind.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Stentgraftfreisetzung in der Aorta ascendens über einen transapikalen oder transseptalen Zugangsweg am Tiermodell technisch gut möglich ist und sogar Vorteile bietet.

Insgesamt war die Implantation von Aortenstentprothesen bei achtzehn Versuchstieren über einen transapikalen, einen transseptalen bzw. transfemorale Zugang erfolgreich. Die Eingriffe waren ohne irreversibel hämodynamische Veränderung oder Verletzungen des Klappenapparates durchführbar. Zu beachten ist, dass alle untersuchten Tiere frei von Vorerkrankungen, Voroperationen und pathologischen Klappenläsionen waren.

Es konnte für alle drei Gruppen eine reversible hämodynamische Beeinträchtigung dokumentiert werden. Diese war in der transfemorale Gruppe (TFA) im Vergleich zu den transkardialen Gruppen (TAA, TSA) geringer. In den transkardialen Gruppen konnten größere reversible hämodynamische Veränderungen und eine transiente Aorten- bzw. Mitralklappeninsuffizienz dokumentiert werden. Beides war nach Abschluss der Versuche vollkommen reversibel.

Der transapikale Zugangsweg war nach Ansicht des Untersuchers am einfachsten durchführbar und gewährleistete die stabilsten Verhältnisse sowie die komfortableste und die genaueste Platzierungsmöglichkeit. Dies spiegelte sich in der kürzesten Freisetzungs-, Durchleuchtungs- und Vorlastreduktionsdauer sowie in wenigen Überstentungen des Truncus brachiocephalicus wider. Im Gegensatz dazu war die reversible hämodynamische Beeinträchtigung der transapikalen Gruppe am größten. Einzelne Fallberichte konnten auch schon am Patienten zeigen, dass der transapikale bzw. transseptale Zugangsweg auch heute schon eine mögliche

Alternative zum transfemorale Zugang sein kann (Uthoff:2012cm), (Kolbel:2011jd) (Rheaume:2012kc).



Abbildung 37: Aorta ascendens mit Stentgraft

Aktuell sollte dieser Zugangsweg Patienten vorbehalten sein, deren Therapie über eine offene Operation oder andere Zugangswege nicht möglich ist. Es gilt in der Zukunft alternative Zugänge weiter zu evaluieren, die Einführungssysteme weiter zu entwickeln, um den transapikalen bzw. transseptalen Zugangsweg weiter zu etablieren

Zudem sollte evaluiert werden, inwiefern der transapikale bzw. transseptale Zugangsweg auch zur Versorgung von Pathologien des Aortenbogens und der descendierenden Aorta eine Alternative zum transfemorale Zugang darstellen kann.

5.2. Abstract

The therapy of acute or chronic disease of the aorta ascendens is an open aortic repair. In recent years techniques of endovascular treatment of the descending thoracic aorta and infrarenal aorta via transfemoral access instead of open repair have been developed. For patients who are not suitable for an open repair of ascending aorta alternative access should be evaluated to treat them with endovascular aortic repair. If the standard transfemoral access is not possible because of anatomic reasons transseptal or transapical access can be used.

During this study eighteen pigs were successfully treated with transfemoral (six pigs), transeptal (six pigs) or transapical (six pigs) endovascular aortic repair by implantation of a custom made endograft into the aorta ascendens. Being monitored by hemodynamic parameters, myocardial and cerebral blood-flow assessed by fluorescent-microspheres and carotid artery blood-flow the study showed that neither an irreversible hemodynamic change nor a lesion of the heart valves took place.

A reversible change of hemodynamic parameters were documented in the three groups but with less change in the transfemoral group compared to the transcatheter groups (TAA, TSA). The transcatheter groups showed reversible insufficiency of the aortic and mitral valve.

The transapical access was the technically easiest, most practical and exact way. This was documented with less covered innominate arteries, the shortest operation-, x-ray examination and hypotension time. The transapical group showed the most reversible hemodynamic changes.

Some case reports documented that transapical and transeptal access is a viable alternative to transfemoral access (Uthoff: 2012 cm), (Kolbel: 2011 jd), (Rheaume: 2012 kc) in endovascular repair of the aorta ascendens.

At present the option of alternative access to the aorta ascendens should be reserved for patients with contra indication for open aortic repair of the aorta ascendens. In the future the alternative accesses to the aorta ascendens must be evaluated and the devices must be developed in order to generate reliable alternative solutions. Furthermore the alternative accesses of the aorta should be verified as techniques that can be favourable for the treatment of the aortic root or descending aorta.

6. Abkürzungen

A. Arteria

Aa. Arteriae

AF Atemfrequenz

AHV Atemhubvolumen

AOD Aortic dissektion

C-Bogen Mobiles Röntgengerät

CD Closure Device

com. Communis

CT Computer Tomographie

COPD Chronic obstructive pulmonary disease

DD Differentialdiagnose

DREAM Dutch Randomized Endovascular Aneurysma Management Studie

DSA Digitale Subtraktionsangiographie

EKG Elektrokardiographie

EPU Eletrophysiologische Untersuchung

EVAR EndoVascular Aorti Repair

F French

FG Blutfluss pro Gramm Gewebe

FIB Fluoreszenzintensität der Blutreferenzprobe

FIM Fluoreszenz der Gewebeprobe

FM Flureszenzmarkierte Mikrosphären

GEDV Global enddiastolisches Volumen

Hb Hämoglobinwert

HF Herzfrequenz

HZV Herzzeitvolumen

ICR Intercostalraum

K+ Kalium-Ionen

LA-Katheter Linksatraler Katheter

LAD Linksatraler Druck

LAO Left anterior oblique

MAD Mittlerer arterieller Druck

mM Gewicht der Gewebeprobe
MRT Magnet Resonanz Tomographie
Na⁺ Natrium-Ionen
Op Operation
Pa O₂ Partialdruck arterieller Sauerstoff
PaCO₂ Partialdruck arterieller Kohlendioxid
PAD Pulmonalarterieller Druck
PCW Pulmonalkapillardruck
PEEP Positiver endexpiratorischer Druck
PiCCO Pulse Contour Cardiac Output/Pulskontur-Herzzeitvolumen
PVR Pulmonal vaskulärer Widerstand
PvO₂ Partialdruck venös Sauerstoff
PvCO₂ Partialdruck venös Kohlendioxid
SPU Sample Processing Unit
T Messzeitpunkt
TAA Thorakales Aortenaneurysma
TAA Transapical access (Transapikaler Zugangsweg)
TFA Transfemoral access (Transfemoraler Zugangsweg)
TEVAR Thoracic EndoVascular Aorti Repair
TSA Transeptal access (Transseptaler Zugangsweg)
TTFM Transitzeit-Flussmesssonde
V. Vena
VB Blutfluss der Referenzprobe
VM Blutfluss der Gewebeprobe
ZVD Zentral venöser Druck
°C Grad celsius

7. Literaturverzeichnis

1. Cheng, D. et al., 2010. Endovascular Aortic Repair Versus Open Surgical Repair for Descending Thoracic Aortic Disease. JAC, 55(10), pp.986–1001.
2. Bundesamt, S., 2015. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern
3. Olsson, C., Thelin, S. & Stahle, E., 2007. Thoracic aortic aneurysm and dissection: Increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. Journal of Vascular Surgery, 46(3), p.609.
4. Johnston, K.W. et al., 1991. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Journal of Vascular Surgery, 13(3), pp.452–458.
5. Hiratzka, L.F. et al., 2010. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Thoracic Aortic Disease. Anesthesia and analgesia, 111(2), pp.279–315.
6. Ockert, S., Schumacher, H. & Eckstein, H.H., 2009. Aortic Arch Pathologies: Etiology, Epidemiology and Natural History. Gefässchirurgie, 14(3), pp.169–174.
7. Kotelis, D., 2012. Thorakales Aortenaneurysma. Gefässchirurgie, 17(4), pp.289–300.
8. Heider, P. et al., 2007. [Aneurysms and dissections of the thoracal and abdominal aorta]. Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen, 78(7), pp. 600–602–6– 608–10.
9. Bischoff, G. & Orend, K.-H., 2011. Thorakale und thorakoabdominale Aortenprozesse. In Kompaktwissen Gefäßchirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 139–161.
10. Powell, J.T. & Greenhalgh, R.M., 2003. Small Abdominal Aortic Aneurysms. New England Journal of Medicine, 348(19), pp.1895–1901.
11. Moon, M.C., Morales, J.P. & Greenberg, R.K., 2007. The aortic arch and ascending aorta: are they within the endovascular realm? Seminars in vascular surgery, 20(2), pp.97–107.
12. Tsagakis, K., Massoudy, P. & Jakob, H., 2009. Operative Techniken zur chirurgischen Therapie der akuten Typ-A-Dissektion. Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie, 23(6), pp.335–344.

13. Weigang, E. et al., 2009. Endovascular Aortic Arch Repair After Aortic Arch Debranching. *ATS*, 87(2), pp.603–607.
14. Tengg-Koblighk, Von, H. et al., 2008. Imaging modalities for the thoracic aorta. *The Journal of cardiovascular surgery*, 49(4), pp.429–447.
15. Neuhauser, B. et al., 2005. Type A dissection following endovascular thoracic aortic stent-graft repair. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 12(1), pp.74–81.
16. Parmer, S.S. et al., 2006. Endoleaks after endovascular repair of thoracic aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*, 44(3), pp.447–452.
17. Preventza, O. et al., 2008. Management of endoleaks associated with endovascular treatment of descending thoracic aortic diseases. *Journal of Vascular Surgery*, 48(1), pp.69–73.
18. Kasprzak, P.M. et al., 2009. Fenestrated and branched stent prostheses in the aortic arch: first experiences. *Gefäßschirurgie*, 14(3), pp.198–205.
19. Kölbel, T. et al., 2011. Alternative access routes to the abdominal and thoracic aorta for aortic stent treatment. *Gefäßschirurgie*, 16(3), pp.160–167.
20. Hinchliffe, R.J. et al., 2007. “Paving and Cracking”: An Endovascular Technique to Facilitate the Introduction of Aortic Stent-Grafts Through Stenosed Iliac Arteries. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 14(5), pp.630–633.
21. Cribier, A. et al., 2002. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 106(24), pp.3006–3008.
22. Kölbel, T. et al., 2010. An Externalized Transseptal Guidewire Technique to Facilitate Guidewire Stabilization and Stent-Graft Passage in the Aortic Arch. *Journal of Endovascular Therapy*, 17(6), pp.744–749.
23. Joseph, G. et al., 2014. Transseptal ascending aortic access facilitates transcatheter embolization of proximal type I endoleak associated with bird-beak configuration of an endograft in the proximal aortic arch. *Journal of Endovascular Therapy*, 21(6), pp.805–811.
24. Kölbel, T. et al., 2013. Customized transapical thoracic endovascular repair for acute type A dissection. *The Annals of thoracic surgery*, 95(2), pp.694–696.

25. Lichtenstein, S.V., 2006. Transapical Transcatheter Aortic Valve Implantation in Humans: Initial Clinical Experience. *Circulation*, 114(6), pp.591–596.
26. Association, A.H., 1985. Position of the American Heart Association on research animal use. *Circulation*, 71(4), pp.849A–50A.
27. Pecoraro, F. et al., 2012. A new off-pump hybrid open and endovascular repair to treat ductus Botalli and ascendens aneurysms. *Vascular and endovascular surgery*, 46(2), pp.172–175.
28. Riambau, V. et al., 2011. Final operative and midterm results of the European experience in the RELAY Endovascular Registry for Thoracic Disease (RESTORE) study. *YMVA*, 53(3), pp.565–573.
29. Cribier, A. et al., 2002. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 106(24), pp.3006–3008.
30. Doss, M. & Sievert, H., 2011. Transcatheter-based aortic valve implantations. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*, 25(3), pp.139–147.
31. Uthoff, H. et al., 2012. Transapical endovascular aortic repair to treat complex aortic pathologies. *The Annals of thoracic surgery*, 93(5), pp.1735–1737.
32. Welsch, U. & Deller, T., 2011. *Sobotta Lehrbuch Histologie*, Urban & Fischer

8. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Tilo Kölbel für die Themenstellung, Unterstützung und konstruktive Begleitung während des gesamten Projektes.

Frau PD Dr. med. Sabine Wipper danke ich ganz besonders für die umfangreiche, freundliche und engagierte Betreuung während des gesamten Projektes sowie im besonderen für die fachliche Unterstützung in der Durchführung der Großtierversuche und der experimentellen Folgeversuche.

Herrn Detlef Russ danke ich für die Bereitstellung der Infrastruktur im Institut für Lasertechnik in der Medizin und Messtechnik der Universität Ulm.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunde für die dauerhafte Unterstützung.

Meinem Bruder Felix Ahlbrecht danke ich für die Motivation Ziele zu erreichen.

Ich danke meiner Mutter Ilka Kohfeldt für die unendliche Unterstützung in der Umsetzung meiner Lebensträume und das Lektorat dieser Dissertation.

Meinem Vater Dr. med. Horst Ahlbrecht danke ich für die Unterstützung und das Wecken des Interesses für die Medizin.

Alexandra Backhaus danke ich für die Unterstützung und Geduld während der Anfertigung der Arbeit.

9. Lebenslauf

Curriculum vitae

Name: Oliver Ahlbrecht
Geboren: 08.01.1984 in Hamburg
Nationalität: Deutsch
Familienstand: Ledig
Anschrift: Süderfeldstraße 56
22529 Hamburg
Telefon: 0163/7023366
E-Mail: oahlbrecht@gmail.com



08/1994 - 07/2003 Gymnasium Blankenese, Hamburg
Allgemeine Hochschulreife
08/2003 - 12/2006 WfBM Elbwerkstätten Altona, Hamburg
Zivildienstleistender und Produktionshelfer Digitaldruckerei
Betreuung von Menschen mit körperlicher/geistiger Behinderung
09/2007-05/2014 Studium der Humanmedizin Universitätsklinikum Eppendorf,
Hamburg
seit 02/2012 Doktorand Universitäres Herzzentrum Hamburg
Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin
seit 07/2014 Assistenzarzt Klinik für Gefäß- und Endovaskuläre Chirurgie,
Albertinen Krankenhaus Hamburg

Wissenschaftliche Arbeiten:

2015 Wipper S., Lohrenz Chr., Ahlbrecht O., Carpenter S., Tsilimparis N., Kersten J., Detter Chr., Debus E.S., Kölbel T. Transcatheter Endograft Delivery for Endovascular Treatment of the Ascending Aorta A Feasibility Study in Pigs. Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists, 22(3), pp.375–384.

2013 Wipper, S., Ahlbrecht, O., Kölbel, T., Pflugradt, A., Kodolitsch, von, Y., & Debus, E. S. (2013). First implantation of Gore Hybrid Vascular Graft in the right vertebral artery for cerebral debranching in a patient with Loeys-Dietz syndrome. Journal of Vascular Surgery

2013 Wipper, S., Lohrenz, C., Ahlbrecht, O., Akkra, M., Carpenter, S.W., Tsilimparis, N., et al. (2013b). Antegrade Transapical Branched Aortic Arch Endograft – a Feasibility Study in Pigs. *Journal of the American College of Cardiology*

2013 Wipper, S., Lohrenz, C., Ahlbrecht, O., Diener, H., Carpenter, S. W., Detter, C., et al. (2013). Antegrade side branch access in branched aortic arch endografts: a porcine feasibility study. *Journal of Endovascular Therapy: an Official Journal of the International Society of Endovascular Specialists*

2012 Wipper, S., Lohrenz, C., Ahlbrecht, O., Larena-Avellaneda, A., Carpenter, S., Debus, E., & Kölbel, T. (2012). Antegrade-transseptal, Retrograde or Transapical Access to the Ascending Aorta Hemodynamic- a Comparison Study in a Porcine Model. *Journal of the American College of Cardiology*

Hamburg, im November 2017

Oliver Ahlbrecht

10. Eidesstattliche Versicherung

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

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

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

Unterschrift: