Aus der Abteilung für Kardiologie der Klinik für Innere Medizin
der Universität Rostock
Direktor: Professor Dr. med. H. Ince

Interventionelle Therapie der komplizierten Aortendissektion vom Typ B. Vergleich von 2 unterschiedlichen Behandlungsstrategien nach einem Jahr

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

Vorgelegt von
Mohamad Aboukoura
Geboren am 02.08.1982 in Damaskus/Syrien
Rostock, 2020

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004430

Dekan:

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hüseyin Ince; Universität Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Nienaber; Royal Brompton Hospital

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Liebold; Universität Ulm

Jahr der Einreichung: 2020

Jahr der Verteidigung: 2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis V
1 Einleitung 1
1.1 Anatomie der Aorta 2
1.2 Ätiologie der Aortendissektion 3
1.3 Klassifikation der Aortendissektion 5
1.4 Symptomatik der Aortendissektion 7
1.5 Komplikationen der Aortendissektion 8
1.6 Klinische Diagnostik bei Verdacht auf Aortendissektion 9
1.7 Bildgebende Diagnostik bei Aortendissektion 10
1.8 Therapie der Aortendissektion 12
1.8.1 Medikamentöses Vorgehen 12
1.8.2 chirurgische Therapie 13
1.8.3 Interventionelle Verfahren 13
2 Ziel der Studie 17
2.1 Material, Methoden und Studiendesign 18
2.2 Patientenauswahl 19
2.3 Verfahren und Geräte 19
2.4 Verfahren 21
2.5 Folgeprotokoll 21
2.6 Bildanalyse 21
2.7 Datenmanagement und statistische Analyse 22
3 Ergebnisse 24
3.1 Kohortenmerkmale 24
3.2 Verfahrensdetails 25
3.3 Analyse der Aortendimensionen 27
3.4 Thrombose und Remodelling des falschen Lumens 31
4 Ergebnis- und Überlebensanalyse 35
5 Diskussion 36
5.1 Einschränkungen 39
6 Fazit 40
7 Kurzfassung 41
8 Thesen 42
Literatur- und Quellenverzeichnis 44
Danksagung 55
Eidesstattliche Erklärung 56

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: DeBakey und Standford Klassifikation……..……..…5

Abbildung 2: Aortenpathologien (Varianten der Dissektion) ……..…6

Abbildung 3: Mechanismen der Seitenastobstruktion……..……..…8

Abbildung 4: Endovaskuläre Stentimplantation……..…14

Abbildung 5: CT Bilder im Verlauf - a) Vor Stentimplantation, b) drei Monate nach, c) ein Jahr nach Implantation……..…16

Abbildung 6: Falscher Lumenstatus auf unterschiedlicher Ebene und zu unterschiedlichen Zeiten in TEVAR + E-XL® Group……..…33

Abbildung 7: CT-Bilder eines Falls aus der ASSIST-Gruppe……..34

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurvenschätzung…….....35

.

Tabelle 1: Vortestwahrscheinlichkeit bei Verdacht auf Aortendissektion ……9

Tabelle 2: Endoleaktyoen…….....15

Tabelle 3: Kohortenmerkmale…….....25

Tabelle 4: Prozedurale und postprozedurale Ereignisse……..27

Tabelle 5: Analyse des Aortendurchmessers…….....31

Tabelle 6: Falsche Lumenthrombose (CTA)…….....32

1 Einleitung

Die durch den Körper verlaufende Aorta ist das größte Gefäß des menschlichen Körpers und somit eines der wichtigsten Organe des Menschen. Durchschnittlich zirkulieren 7000 Liter Blut pro Tag durch die Aorta, wobei ihre primäre Funktion darin besteht, die Verbindung von Herz und den Organsystemen zu gewährleisten und somit den Organen sauerstoffreiches Blut zu zuführen. Diese lebenswichtige Aufgabe ist physiologisch recht kompliziert, weil der Bedarf an sauerstoffreiches Blut sehr schwanken kann. Viele verschiedene physiologische Prozesse sind diesbezüglich involviert, wobei die Aorta an sich, ähnlich wie kleinere Arterien, über die Möglichkeit zur Dehnung verfügt. Dieses schafft sie durch dehnbare Kollagenfasen in der Gefäßwand. In der Systole fängt diese Dehnbarkeit den Druckanstieg auf, erweitert sich im Durchmesser und „speichert" das Blut. Während der Diastole, in der das Herz kein Blut in die Aorta pumpt, wird das Blut weitertransportiert indem die Aorta sich wieder zusammenzieht. Dies gilt für die Aorta und alle nachgeschalteten Arterien und gewährleistet über den Mechanismus einen gleichbleibenden Fluss bis in die Peripherie. Diese Wechselwirkung von Diameterzugewinn (in der Austreibungsphase) sowie der darauffolgenden Diameterregression auf normal Weite, wird als die Windkesselfunktion bezeichnet.

Im Laufe des Lebens ist die Aorta verschiedenen Einflüssen wie hohen Blutdruck (mechanische Belastung), Noxen wie Nikotin und erhöhten Cholesterin (Arteriosklerose) und vielen mehr ausgesetzt. Deshalb funktioniert diese Windelkesselfunktion bei vielen Patienten mit zunehmendem Alter nicht mehr adäquat. Im weiteren Verlauf können sich Krankheitsbilder entwickeln, die direkt die Aorta betreffen und dann aufgrund der Bedeutung der Aorta eine hohe Letalität aufweisen.

Grundsätzlich sind wichtige Einflussfaktoren auf die Funktion der Aorta, neben dem Alterungsprozess, auch angeborene und genetische Erkrankungen, sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Das akute Aorten-Syndrom, als plötzliche symptomatische Aortenerkrankung, umfasst folgenden Einzeldiagnosen:

- Akute Aortendissektion,
- Intramurales Hämatom,
- Penetrierende Aortenulkus und
- Die (gedeckte) Aortenruptur. (27)

Letztlich können diese Erkrankungen auch chronisch und / oder asymptomatisch vorliegen.

Die akute Aortendissektion, als durch Einriss provozierte Ablösung der Gefäßwand bis hin zur Tunica Externa, ist zwar inzident selten (3-6 Fällen/100000 Einwohner/ Jahr) aber bei ca. 1000 letal Verlaufende Fällen pro Jahr in Deutschland, als lebensbedrohliche Erkrankung, mit einer Mortalitätsrate von 27,4 %, einzustufen. (28,29,30).

1.1 Anatomie der Aorta

Die ungefähr 60 cm lange Aorta, ist die Hauptschlagader des menschlichen Körpers. Sie wird je nach Lage im Körper in folgende Bereiche unterteilt:

- Aorta ascendens
- Aortenbogen
- Aorta descendens
- Suprarenale Aorta und
- Infrarenale Aorta

Die Aorta ascendens beginnt am Bulbus aortae, einer Aufweitung direkt hinter der Aortenklappe. Sie ist nur wenige Zentimeter lang, aber im Vergleich der diameterstärkste Bereich der Aorta. Aus dem nachfolgenden Aortenbogen geht als erster Gefäßabgang der Truncus brachiocephalicus, gefolgt von der Arteria carotis communis sinistra und Arteria subclavia ab.

Diese drei Gefäße sorgen für die Versorgung der Arme und des Kopfes mit Blut. Der nachfolgende Isthmus aortae ist eine anatomische Engstelle der Aorta aufgrund einer intrathorakalen Befestigung der Aorta und ist häufig der Ausgangspunkt einer thorakalen Typ B Dissektion. Bis zum Hiatus aortae, dem Zwerchfelldurchtritt, wird der Bereich als Pars descendens aortae bezeichnet. Ab dem Hiatus aortae, bis zu den Abgängen der Nierenarterien, spricht man vom Pars suprarenalis abdominalis aortae. Der nun folgende Bereich, der infrarenale Teil, zieht sich bis zur Bifurkation der Aorta in die linke und rechte Arteria iliaca communis auf Höhe des Lendenwirbelkörpers 4. Im Querschnittsaufbau ist die Aorta, wie die anderen Arterien auch, von innen nach außen durch

- Tunica intima
- Tunica media und
- Tunica externa (sog. Adventitia)

Die Intima besteht aus dem Endothel und hat Aufgaben im Rahmen der Blutgerinnung, sowie des direkten Stoffaustauschs. Die Media ist eine Muskelschicht, die mit ihrer Wandstärke Auswirkungen auf das Gefäßlumen haben kann. Die Externa, ist mit dem umliegenden Gewebe verankert und enthält die Vasa vasorum, ein Gefäßgeflecht welches der Eigenversorgung (Nährstoffe, Sauerstoff) der Aorta dient.

1.2 Ätiologie der Aortendissektion

Die **typische Aortendissektion** ist ein Einriss der Tunica intima, welcher als Entrypoint des Blutflusses dient und dadurch zu einer Separation zwischen der Intima und Media führt, welches bei Dissektionen das falsche Lumen bildet.

Dieses falsche Lumen kann sich sowohl antegrad als auch retrograd fortsetzen und dadurch im schlimmsten Fall zum Kollaps und damit zum kompletten Verschluss des wahren Lumens führen. Kommt es zu einer derartig komplizierten Form einer Dissektion, ist eine Ischämie der nachgeordneten Organe im Zuflussgebiet wahrscheinlich. Sollte über diesen

Mechanismus eine Malperfusion eines Organs oder einer Extremität hervorgerufen werden und über längere Zeit bestehen, besteht eine erhöhte Gefahr für bleibende Organschäden oder das Überleben. Regelmäßig kommt es jedoch auch durch die Druckerhöhung im falschen Lumen zu einem zweiten Intima-Einriss, der als Re-Entry Point zum wahren Lumen eine distale Verbindung zwischen den Lumina herstellt und zum Druckausgleich führt und somit beide Lumina entlastet (64,65).

Das **intramurale Hämatom**, ist der Nachweis einer Einblutung in die Media ohne das ein Blutfluss dort nachgewiesen werden kann und den Umfang von mindestens 5 mm aufweist. Eine Sonderform des penetrierenden Aortenulkus (PAU), ist eine Ulzeration eines Aortenplaques, welches bis zur Tunica Media reicht (31).

Wenn man sich die Entstehung und die Ursache einer Dissektion näher betrachtet, erkennt man, dass zahlreiche Risikofaktoren das Entstehen begünstigen. Vergleicht man diese, erkennt man, dass es keine isolierten Faktoren gibt, sondern hier die typischen Risikofaktoren für Herz und Gefäßerkrankungen, wie Nikotinabusus, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus, genetische Disposition und arterielle Hypertonie zu finden sind.

Die arterielle Hypertonie spielt eine wichtige Rolle, da der Hypertonus bei ca. 70% der Patienten pathogenetisch beteiligt ist (32). Hierbei wird die Versorgung der Vasa vasorum als direkte Folge der arteriellen Hypertonie eingeschränkt, welche nachfolgend zu Nekrosen der Tunica media führen kann. Dadurch wird die Aorta in ihrer Elastizität eingeschränkt und „versteift“, womit die Scherkräfte auf die Intima erhöht werden und somit den Einriss provoziert wird (33).

Neben diesen beeinflussbaren Risikofaktoren gibt es auch genetische Erkrankungen, die eine entscheidende Rolle spielen können. Hierbei führend ist das Marfan-Syndrom zu nennen, eine klassische Bindegewebserkrankung, die relativ häufig zu einer Dissektion der Aorta führt. Dies betrifft bereits relativ junge Patienten unter 40 Jahren (34). Außerdem kann der Konsum von Toxinen, die hier eine hypertensive Krise begünstigen und dadurch die Dissektion induzieren, verantwortlich für eine Aortendissektion sein (35/36/37). Ebenso führen Entzündungen der Aorta zu Dissektionen

und weiterhin sind auch Krafteinwirkung von außen (Trauma / Unfälle) oder chirurgische Eingriffe an der Aortenklappe als mögliche Ursache zu nennen (38 /39/40/45).

1.3 Klassifikation der Aortendissektion

International werden Aortendissektionen nach zwei etablierten Klassifikationen eingeteilt.

- DeBakey-Klassifikation unterteilt die Dissektion in Typ I bis III
    - Typ I sind sowohl die Aorta ascendens als auch die Aorta descendens betroffen
    - Typ II nur die Aorta ascendens
    - Typ III nur die Aorta descendens.
- Die klinisch relevantere Stanford-Klassifikation unterscheidet nur Typ A und B. (siehe Abb. 1) [11]
    - Typ A Dissektion betrifft die Aorta ascendens
    - Typ B nur die Aorta descendens distal des Abgangs der Arteria subclavia sinistra

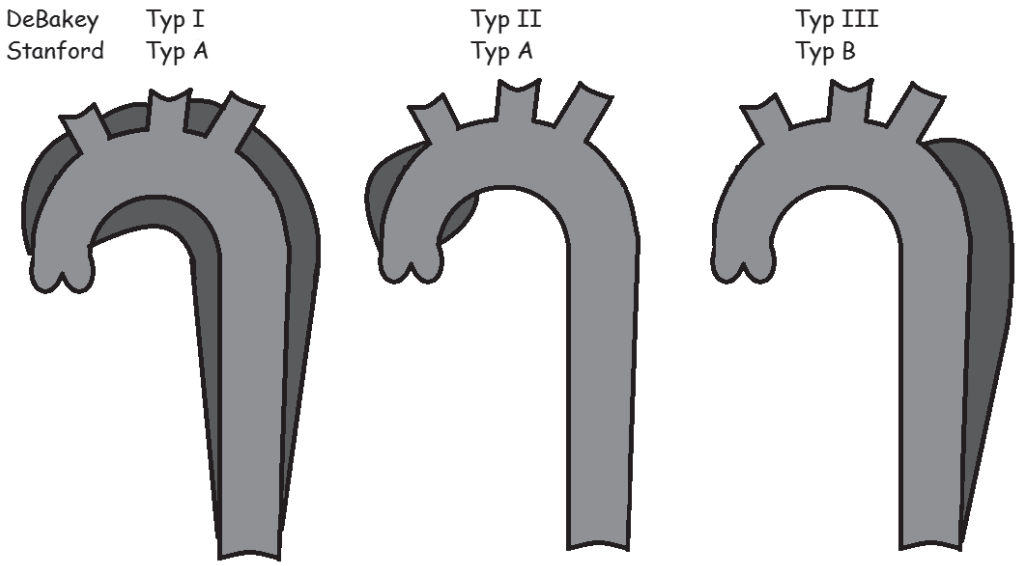

Abbildung 1: DeBakey und Standford Klassifikation

Neben dieser Klassifikation nach Lokalisation, kann man die Aortendissektion auch nach morphologischen Kriterien unterteilen, was nur nach sehr guter Bildgebung möglich ist (siehe Abb. 2) (41).

Klasse 1	Klassische Aortendissektion mit wahrem und falschem Lumen
Klasse 2	Intramuralem Hämatom
Klasse 3	Begrenzte Aortendissektion mit Vorwölbung der Aortenwand
Klasse 4	Penetrierendes Aortenulkus
Klasse 5	Iatrogen oder traumatische Dissektion

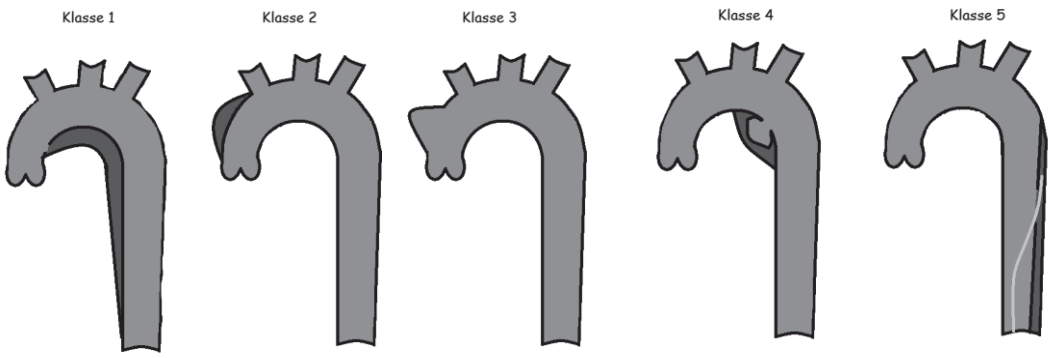

Abbildung 2: Aortenpathologien (Varianten der Dissektion)

Schließlich gibt es auch eine Einteilung nach dem zeitlichen Verlauf der Dissektion, was für die Therapie einer Dissektion von Bedeutung sein kann. Hier wird nach Wochen unterteilt

- Akut (< 2 Wochen)
- Subakut (2-12 Wochen) sowie
- Chronisch (> 12 Wochen). (3)

Mit der Verfügbarkeit von endovaskulären Therapieverfahren hat sich seit 2013 eine neue deskriptive Beschreibung einer Aortendissektion in Fachkreisen verbreitet, die eine Hilfe bei dir Wahl der Behandlung bieten soll unter dem Akronym DISSECT (42). Hierbei steht jeder einzelne Buchstabe für ein Informationsdetail, das für die Therapiewahl von Relevanz ist:

Duration	=	Dauer, also Zeit zwischen Einriss/Symptom und Therapiebeging
Intimal tear	=	Ort des Einrisses der Intima
Size	=	axialer Durchmesser des Entry's in Millimeter
Segmental Extent	=	Ausmaß der Dissektion von proximal nach distal
Clinical complications	=	Angabe von Komplikationen (oder unkompliziert)
Thombosis	=	Thrombosierung des falschen Lumen (42)

1.4 Symptomatik der Aortendissektion

Der abrupt einsetzende Schmerz im Thoraxbereich, ist das am häufigsten geäußerte Hauptsymptom. Damit gehört die Aortendissektion zur wichtigsten Differenzialdiagnose zum akuten Koronarsyndrom und der Lungenembolie. Allein durch die Schmerzäußerung, lässt sich keine hinreichende Aussage zur Lokalisation der Dissektion durchführen. Ähnlich wie bei den o.g. Differenzialdiagnosen, kann der Schmerz in den Hals, zwischen die Schulterblätter, in den Rücken oder in den Bauch ausstrahlen (43).

Zusätzlich zum Hauptsymptom „Schmerz", ist eine Synkope oder andere plötzlich auftretende neurologische Symptome, in Verbindung mit Schmerzen, ein wichtiges klinisches Diagnosekriterium. Neurologische Symptome treten vermehrt auf, wenn die Dissektion die Abgänge der hirn-

versorgenen Arterien einbezieht. Neurologische Symptome variieren zwischen Parästhesien der Extremitäten über intermittierende Bewusstseinsstörungen/Synkope bis hin zur anhaltenden Vigilanzstörung mit Koma (44).

1.5 Komplikationen der Aortendissektion

Die auftretenden Komplikationen sind manchmal nicht direkt der Aortendissektion zu zuordnen. So treten Funktionsverluste der durch Malperfusion schadennehmenden nachfolgenden Organe und Körperbereiche auf. Ein Extremfall ist, das Leriche-Syndrom, als komplette Behinderung der unteren Extremität.

Bei den viszeralen Organen ist sicherlich das akute Nierenversagen, sowie der Verschluss von anderen Teilorganssystemen (Darm / Blase) als Komplikation zu nennen (44). Hierbei gibt es zwei Varianten, die zur Malperfusion führen, die dynamische und die statische Obstruktion (siehe Abbildung 2). Dynamisch bedeutet, die Dissektionsmembran verlegt durch Kollaps das falsche Lumen des betroffenen Gefäßabgangs. Demgegenüber geht die Dissektion in der Aorta bis in das abgehende Gefäß und verlegt dieses bei der statischen Obstruktion.

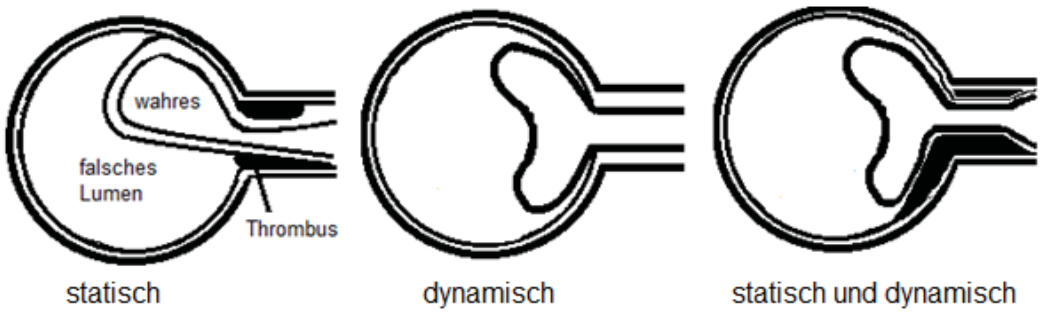

Abbildung 3: Mechanismen der Seitenastobstruktion

Der gleiche Mechanismus trifft bei der Typ A Dissektion zu, die dann zu einer Myokardischämie durch Verlegung oder Kompression der Koronarien führt. Die Typ A Dissektion dilatiert dabei die Aortenwurzel soweit,

dass nachfolgend die Funktion der Aortenklappe stark beeinträchtigt sein kann. Ebenso kann eine Perikardtamponade entstehen, diese Ruptur, gedeckt oder frei, führt zur Einblutung in den Herzbeutel und beeinträchtigt dadurch die Pumpleistung beider Ventrikel so sehr, dass dies in kurzer Zeit zum Schock bis hin zur Reanimationsnotwendigkeit führen kann (44).

1.6 Klinische Diagnostik bei Verdacht auf Aortendissektion

Die American Heart Association (AHA) hat in ihren Guidelines einen Test veröffentlicht, der zur Wahrscheinlichkeitsermittlung einer Aortendissektion herangezogen werden kann. Hierbei werden die Risikofaktoren in Gruppen eingeteilt. Die Risikofaktoren werden aus der Anamnese, dem Schmerzcharakter sowie der klinischen Untersuchung gewonnen und sollen dabei helfen, durch den ermittelten Score, eine schnellere zielgerichtetere Bildgebung nachfolgen zu lassen. Als Vortestwahrscheinlichkeit wurde der Aortendissektions - Risikoscore mit 0-3 Punkten verwendet (Aortendissektion-Risikoscore nach ESC Guideline) (Tabelle 1)

Aortendissektion-Risikoscore		
Hochrisiko-Konstellation	**Hochrisiko-Beschwerden**	**Hochrisiko-Befunde**
▪ Marfansyndrom ▪ familiäre Aortenerkrankung ▪ bekannte Aortenklappenstörung ▪ kürzliche Aortenmanipulation ▪ bekanntes thorakales Aortenaneurysma	Brust-, Rücken- oder Bauchschmerzen mit ▪ plötzlichem Auftreten ▪ hohe Intensität ▪ stechend oder schneidend	Perfusionsdefizit? ▪ Pulsdefizit- oder ▪ Blutdruckunterschied, ▪ fokal neurologisches Defizit*, ▪ Aorteninsuffzienz*, ▪ Hypotension oder Schockzustand *neu und mit Schmerz

Tabelle 1: Vortestwahrscheinlichkeit bei Verdacht auf Aortendissektion

Bei 31,3 % der Patienten mit einer Aortendissektion ist das EKG als „normal“ einzustufen. Der Umstand, dass die geäußerte Schmerzsymptomatik ähnlich wie bei dem akuten Koronarsyndrom ist, erschwert die Diagnose und macht eine weitere bildgebende Diagnostik notwendig (45).

Aber auch einige Blutuntersuchungen können Hinweise auf die Diagnose liefern. Wenn die D-Dimere innerhalb von 24 Stunden, nach Beginn der Symptome, unter 500 ng/ml liegen und keine Kinetik aufweisen in Kombination mit einer geringen Vortestwahrscheinlichkeit, ist das Vorliegen einer Aortendissektion unwahrscheinlich (46). Als Laboruntersuchen mit diagnostischem Hinweis auf Malperfusion oder Organischämie sind Parameter wie ASAT /ALAL geeignet für die Erkennung einer Lebermalperfusion, ansteigendes Kreatinin für eine Nierenperfusionsstörung, die Laktatkonzentration für eine Darmischämie, sowie Troponin T oder I für eine Myokardischämie oder einen dissektionsbedingten Herzinfarkt.

Prospektiv könnten weitere Biomarker Einzug in die Diagnostik erhalten, nachdem die weitere Forschung diese zur Verbesserung evaluiert hat. Als aussichtsreiche Kandidaten gelten das Smooth muscle myosin heavy chain (SMHC) Protein, die Matrixmetalloproteinase 8, Calponin und/oder Tenascin-C. (72/26/69/53).

1.7 Bildgebende Diagnostik bei Aortendissektion

Aufgrund der hohen Letalität dieser Erkrankung bedarf es einer zügigen und zielgerichteten bildgebenden Diagnostik, um nachfolgend die richtige Therapie zu initiieren. Mit der Standardröntgenaufnahme des Thorax kann nicht selten eine Aussage über Erkrankungen des Brustkorbes und Veränderungen innerhalb des Mediastinums gemacht werden. Für die Erkennung einer Aortendissektion hat dieses Verfahren aber nur eine Sensitivität von 64% und eine Spezifität von 86%, was zur präzisen Diagnose nicht ausreicht. Daher gilt die Thoraxaufnahme lediglich als begleitende Bildgebung zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen und nicht als diagnostisches Verfahren (47).

Als weitere nicht-invasive Maßnahme ist die transthorakale Echokardiographie (TTE) zu nennen. Dieses Verfahren ist ebenfalls nicht akkurat und stark abhängig von der Anatomie des Patienten und der Expertise des Untersuchers (Körperbau des Patienten und Fähigkeit des Untersuchers). Insbesondere bei einer Typ B Dissektion ist das TTE nicht hilfreich, da dieses Verfahren die deszendierende Aorta nicht sicher beurteilen kann (51). Als sichere diagnostische Untersuchungen zur Detektion oder Ausschluss einer Aortendissektion eignen sich tomographische Verfahren wie MRT, CT und TEE gleichermaßen gut (48).

Die **transösophageale Echokardiographie (TEE)** bietet eine hohe Sensitivität und Spezifität. Anatomische Limitationen sind im Vergleich zum TTE kein Problem und es gelingt hervorragend die deszendierende Aorta abzubilden mit Nachweis des Entry's, dem ersten Einriss der Intima, und mit Dokumentation der Bewegung der Dissektionsmembran in Echtzeit. Die mit der Untersuchung einhergehenden Risiken, wie schwankender Blutdruck, sind aufgrund der treffsicheren Beurteilung der Aortendissektion in aller Regel vertretbar (49).

Die Kontrastmittel-gestützte **Computertomografie (CT)** gilt als sensitivste Methode zur Erkennung von Aortenerkrankungen, da sie mehrere entscheidende Faktoren auf sich vereint. Sie besitzt neben der hohen räumlichen Auflösung, eine hohe Verfügbarkeit und die beste Darstellung der Pathologien der supraaortalen Arterien. Obwohl das CT eine nicht- invasive Maßnahme ist, ist hier eine erhöhte Strahlenbelastung für den Patienten als Nachteil zu nennen (50). An EKG getriggerten CT´s, wird aktuell geforscht, um damit die flussbedingten Artefakte als Fehldiagnose zu verringern (51).

Die **Magnetresonanztomograpfie (MRT)** hat den Vorteil keine Strahlung zu brauchen, ist allerdings aufgrund der längeren Dauer der Untersuchung weniger für die Diagnostik der akuten Aortendissektion geeignet. Auch als Kontrollverfahren nach Stentimplantation ist es nicht geeignet, da es durch den Stent zu Artefakten kommen kann (52).

Die oben aufgeführten Verfahren, haben die **invasive Angiographie** als diagnostisches Verfahren abgelöst, was zum einen an der verbesserten

Technik liegt und zum Anderen es sich um eine Invasive Maßnahme handelt, mit allen möglichen Komplikationen. Lediglich kann eine Aortendissektion „zufällig“, bei anderen invasiven Maßnahmen (Koronarangiographie, Angiographie des Schädels) als Nebendiagnose gefunden werden.

1.8 Therapie der Aortendissektion

Die Basis in der Therapie der Aortendissektion ist eine initial medikamentöse Therapie. Da diese jedoch die Ursache nicht behebt, gibt es darüber hinaus zur definitiven Versorgung einer Aortendissektion verschiedene operativ-chirurgische oder interventionelle Behandlungsmethoden. Alle drei Verfahren- / Therapieoptionen sollen nachfolgend beschrieben werden.

1.8.1 Medikamentöses Vorgehen

Die Senkung des Blutdruckes und des Impulses auf die Aortenwand sind Hauptziele der medikamentösen Therapie. Gleiches Augenmerk muss auf die Senkung der Herzfrequenz und die Reduktion der initial empfunden Schmerzen liegen. Bei einer akuten nicht durch Malperfusion und andere Aspekte komplizierten Typ B Dissektion ist die medikamentöse Behandlung am Anfang sicherlich die Therapie der Wahl.

Als therapeutisches Ziel sollte der Blutdruckwert systolisch 110 mmHg idealerweise nicht überschreiten. Hierfür sind zu Beginn intravenös verabreichte Beta-Blocker und Morphinsulfate die Medikamente der Wahl. Sollte dieses nicht erfolgreich sein oder der Zielwert nicht erreicht werden, können weitere Blutdruckmedikamente unter Verwendung von Nitroprussiden und ACE-Hemmern kombiniert werden. Die vorherige Abklärung von Aortenklappenpathologien ist an dieser Stelle essentiell (54/ 44/ 55). Nach Einstellung des Blutdrucks kann eine kombinierte orale Medikation angepasst werden.

Bei einer Typ A Dissektion oder komplizierten Typ B Dissektion ist initial auch auf ein optimales Blutdruckmanagement zu achten. Anschliessend müssen aber unverzüglich weitere Maßnahmen eingeleitet werden zur definitiven chirurgischen Versorgung bei proximalen herznahen Dissektionen, oder zur interventionellen Stabilisierung mittels endovaskulären Stentverfahren, um die Mortalität zu senken (53).

Bei chronischen Aortendissektionen sollte generell präventiv eine antihypertensive Therapie eingeleitet werden mit Einstellung auf das niedigste tolerierte Blutdruckniveau, aber ein Druck von 140/90 mmHg nicht überschritten werden (56).

1.8.2 chirurgische Therapie

Bei einer akuten Typ A Dissektion führt kein Weg an der notfallmäßigen Operation vorbei. Dies ist die einzige Möglichkeit die drohenden Komplikationen wie Perikardtamponade, Aortenklappeninsuffizienz, Myokardischämie und Ruptur zu verhindern. Trotz notfallmäßiger Operation sinkt die 1- Jahres Mortalität nur von 90 % auf 30 % (57/44). Unterschiedliche chirurgische Verfahren stehen in spezialisierten Zentren zur Verfügung.

Die komplizierte Typ B Aortendissektion sollte vorrangig interventionell von erfahrenen interventionell tätigen Kollegen behandelt werden und nicht offen chirurgisch, um das Risiko für spinale Paraplegien und die assoziierte Mortalität möglichst gering zu halten (58/59).

1.8.3 Interventionelle Verfahren

Die Versorgung von unkomplizierten Typ B Dissektionen mittels endovaskulärem Stent- oder Stentgraft-System (Siehe Abb. 4) weist im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie oder zu einer offen chirurgischen Behandlung langfristig Vorteile auf und gilt heute als Standard (60). Bei einer komplizierten Typ B Dissektion wird daher die thorakale endovaskuläre Aortenreparatur (TEVAR) in nahezu allen Fällen bevorzugt. (61).

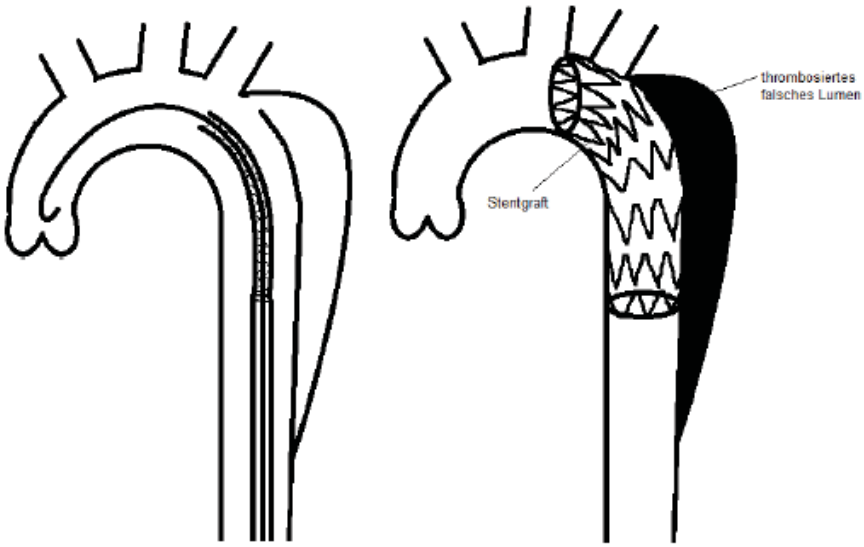

Abbildung 4: Endovaskuläre Stentimplantation

Folgende Komplikationen sind als Indikatoren anerkannt und liefern eine Indikation für eine endovaskuläre Behandlung:

1. Kritische Größezunahme des falschen Lumens > 10 mm / Jahr
2. Drohende Ruptur bei Durchmesser > 55 mm.
3. Gedeckte Ruptur
4. Malperfusionssyndrom
5. Therapierefraktäre Hypertonie
6. Therapierefraktäre Schmerzsymptomatik (44).

Bei einer zu kurzen „Landingzone“ oder wenn die Gefäße des Zugangsweges zu schmalkalibrig sind, ist diese interventionelle Option in seltenen Fällen technisch nicht durchführbar. Dann muss in Ausnahmefällen eine chirurgische Intervention erfolgen mit deutlich höherem Risiko. Eine Behandlung mit Stentgrafts ist immer dann erfolgreich, wenn ein Verschluss der proximalen Eintrittsstelle der Dissektion erreicht werden kann und eine Thrombosierung des falschen Lumens einsetzt, als Voraussetzung für ein anschließendes Remodelling der dissezierten Aorta. Seltene Komplikationen können gefäßassoziierte und kardiale Verletzungen sein bei unsachgemäßem Vorgehen, zudem zerebrale Embolien, distale Thrombosen oder eine retrograde Typ A Dissektion, was in erfahrenen Zentren inzwischen eher selten vorkommt. Man kann von einer technischen Komplika-

tion sprechen, wenn ein sogenanntes Endoleak verbleibt, also eine nicht vollständig abgedeckte Entry-Läsion, die ein erweitertes Vorgehen oder einen Zweitintervention erfordert. Das Zeichen für eine insuffiziente Platzierung einer Endoprothese ist eine verbliebene Perfusion des falschen Lumens. In Tabelle 2 ist eine Übersicht über verschiedene Formen des Endoleaks aufgeführt. Relevante Endoleaks sind die Typen 1-3. Von einem Typ 1a Endoleak spricht man, wenn eine antegrade Perfusion des falschen Lumens von proximal aus erkennbar ist. Die Typ 1b Endoleak Läsion unterscheidet sich von 1a darin, daß die Perfusion von distal ausgeht. Eine retrograde Füllung des falschen Lumens über die überstentete Arteria subclavia wird als Endoleak vom Typ 2 eingestuft. Ein Typ 3 Endoleak ist bei einem Defekt des Aortenstentes gegeben (62/63).

Endoleak-Typ	Charakterisierung	Therapie
I	Perfusion des falschen Lumens	immer
a	proximal des Stents	
b	distal des Stents	
II	Perfusion des falschen Lumens durch Seitenarterien	manchmal
III	Defekt des Aortenstents	immer

Tabelle 2: Endoleaktyoen

Um solche Komplikationen frühzeitig zu erkennen und rechtzeitig darauf reagieren zu können, sollte nach 6 Monaten, 12 Monaten und dann jährlich nach der Implantation eine Kontrolle erfolgen, am besten durch ein Kontrastmittel gestützte Computertomographie (Abbildung 5).

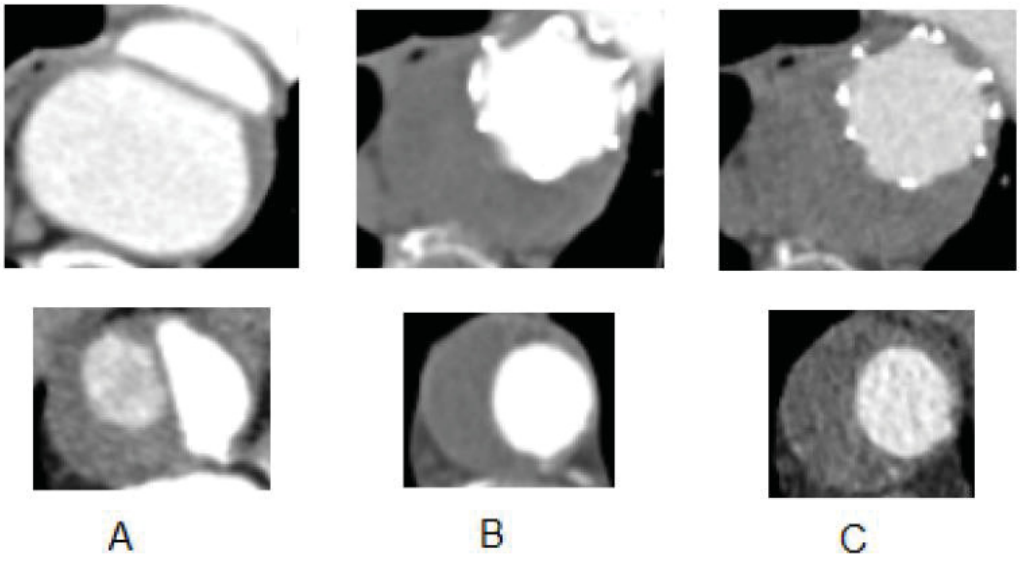

Abbildung 5: CT Bilder im Verlauf a) Vor Stentimplantation b) drei Monate nach und c) ein Jahr nach Implantation. Jeweils am Beginn der deszendierenden (obere Reihe) und abdominiellen (untere Reihe) Aorta

2 Ziel der Studie

Mit der ASSIST-Studie sollen 2 Behandlungsstrategien einer komplizierten Aortendissektion vom Typ B mit Blick auf die 1-Jahresergebnisse hinsichtlich Morbidität und Mortalität analysiert werden, sowie die morphologischen Veränderungen des echten und falschen Lumens verglichen werden, in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie:

Eingeschlossen wurden Patienten mit komplizierter Dissektion (inklusive und überwiegend Malperfusion). In der Referenzgruppe wurde die klassische TEVAR (Stentgraft-Platzierung) verwendet, während in der Studiengruppe eine Kombination aus klassischen Stentgraft mit distaler Verlängerung durch einen offenen Stent über die Abgänge der Abdominalgefässe gewählt wurde.

Trotz erfolgreicher, frühzeitiger Sicherstellung der Perfusion der Aortenäste und Verhinderung von Rupturen kann TEVAR allein, auftretende Probleme wie die Perfusion des retrograden falschen Lumen durch distale Wiedereintritte, unvollständiges Remodeling der distalen / abdominalen Aorta und distale aneurysmatische Degeneration, nicht lösen. (4-6)

Es hat sich gezeigt, dass die zusätzliche Implantation eines Bare-Metall-Stents distal zum Stentimplantates bei der Behandlung von Malperfusionen der viszeralen, renalen oder unteren Extremitäten im Rahmen einer komplizierten Dissektion von Vorteil ist. (7-10).

Allerdings ist die Auswirkung des Bare-Metall-Stents auf die Entwicklung des falschen Lumens und auf den Prozess der distalen Remodeling weithin unbekannt.

Während frühere Berichte über die Verwendung distaler Rekonstruktionstechniken (distal Realignment techniques) wie PETTICOAT (8) , STABLE (9) und STABILSE (10) vielversprechend erschienen, ist ASSIST der erste systematische Vergleich zwischen einer Standard-TEVAR-Strategie und einem selbstexpandierenden Bare-Metall-Stent-Konzept, zusätzlich zu TEVAR bei komplizierter Typ-B-Dissektion im Hinblick auf die Verfahrenssicherheit, Aortenremodelling, und 1-Jahres-Ergebnissen.

2.1 Material, Methoden und Studiendesign

ASSIST ist eine multizentrische, prospektiv angelegte Studie, in der klinische und bildgebende Daten von 39 konsekutiven Patienten (59,4 ± 13 Jahre), die TEVAR und den offenen selbstexpandierbaren JOTEC E-XL®-Stent erhielten mit Patienten verglichen werden, die mit ausschliesslich TEVAR behandelt wurden. Ein unabhängiges Institut (Köhler, eClinical; Freiburg) hat die klinischen Daten gesammelt und statistisch aufbereitet; serielle CT-Bilder wurden anonymisiert, verblindet und einer entsprechenden Analyse in einem zentralen Corlab (Ospedale Regionale, Div. Radiologia in Lugano, CH) unter Verwendung von TERARECON Software (Aquarius iNtution, Foster City, CA) unterzogen.

ASSIST ist eine multizentrische prospektiv angelegte einarmige Studie an sechs Zentren in Europa zwischen 2012 und 2014, die 39 Patienten mit kompliziertem Typ-B-Aortendissektion und Nachweis einer Malperfusion (durch klinische und / oder radiologische Kriterien) umfasst, die mit der zusätzlichen Implantation eines E-XL-Stent nach konventioneller TEVAR im gleichen Verfahren behandelt wurden. Patienten in allen Zentren erhielten das gleiche Follow-up-Protokoll mit CT-Angiographie bei Entlassung, 3 Monate und 1 Jahr nach dem Eingriff. Endpunkte der Studie waren Verfahrenssicherheit, Geräteleistung, Früh- und Ein-Jahres-Ergebnisse, sowie die Entstehung einer falschen Lumenthrombose und das Remodeling auf der Grundlage von seriellen CT-Angiogrammen in der arteriellen Phase, die durch eine verblindete Kernlaboranalyse bewertet wurden.

Die Ergebnisse wurden mit einer Kohorte von 39 propensity-score basierenden Matching-Kontrollen (11) (aus einer multi-institutionellen Datenbank), die mit kommerziellen Stent-Grafts behandelt wurden, verglichen.

Die Kriterien basierten auf dem klinischen Aufnahmebild, der Dimension der Aortendissektion, dem Alter und dem Anteil männlicher Patienten.

Patienten mit ähnlichen propensity-score wurden unter Verwendung einer 1:1-Übereinstimmung ausgewählt.

Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki II durchgeführt; die ethische Zulassung wurde von der jeweiligen Ethikkommission jeder teilnehmenden Klinik eingeholt und alle Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung (von der Ethikkommission genehmigte Ausnahmegenehmigung für Prüfmittel (IDE); ClinicalTrials.gov; NCT01407159).

2.2 Patientenauswahl

Als “kompliziert” wurden Patienten nach festgelegten Kriterien eingestuft (12), mit dem Nachweis einer Malperfusion der unteren Exteeremitäten oder Endorgane, mit Bauchschmerzen, die in keinem Verhältnis zu körperlicher Untersuchung stehen und/oder radiologischer Hypoperfusion von Mesenterialarterien oder mit Laktatazidose; Nierenhypoperfusion mit beeinträchtigter Nierenfunktion (steigender Kreatinin- oder Harnstoff) oder radiologische Beeinträchtigung des Nierenarterienblutflusses.

Die Hypoperfusion der unteren Extremitäten wurde durch abnormale Pulsuntersuchungen in Verbindung mit Beinschmerzen, oder mit Blässe, Parästhesien oder Lähmungen definiert. Eine veränderte oder reduzierte motorische Funktion wurde auf eine mögliche Ischämie des Rückenmarks zurückgeführt.

2.3 Verfahren und Geräte

Alle Eingriffe wurden in einer mit moderner Bildgebungstechnologie ausgestattete Katheterlabor oder einem Hybridtheater unter Vollnarkose und mechanischer Beatmung durchgeführt.

Die Liquordrainage oder Drucküberwachung des Liquors wurden nicht routinemäßig angewendet. Alle endovaskulären Eingriffe wurden sowohl durch Röntgen-Durchleuchtung als auch durch transösophageales Ultraschall gesteuert.

In den meisten Fällen wurde ein A. femoralis für den Zugang benutzt, und die Stentimplantation wurde unter einer kurzen, rechtsventrikulären Schrittmacher-Stimulation bei 180 Schlägen pro Minute durchgeführt.

Größe und Länge der Stent wurden nach Ermessen jedes Operateurs ausgewählt, nachdem eine ausführliche Bildanalyse durchgeführt wurde. Eine Überdimensionierung von > 10 Prozent wurde vermieden.

Post-Balloning wurde nur in ausgewählten Fällen angewendet, wenn auf der Grundlage einer begleitenden transösophagealen Ultraschalluntersuchung ein Endoleak oder eine inkorrekte Lage des Stents an der Aortenwand nachgewiesen wurde. Die distale Erweiterung des endovaskulären True-Lumen-Scaffolding wurde durch Platzierung eines zusätzlichen Nitinol-basierten, selbstexpandierenden single-flared E-XL-Stent oder von zwei E-XL-Stent erreicht. Die Länge der offenen Extension sollte das wahre Lumen der distalen thorakalen und abdominallen Aorta einrüsten, um ein Kollaps und eine Malperfusion des wahren Lumens zu verhindern, ohne den Fluss der viszeralen Seitenästen zu behindern.

Patienten aus der Datenbank wurden nur mit CE-gekennzeichneten Geräten nach TEVAR-Standardverfahren behandelt. Das offene E-XL-Stentsystem (JOTEC GmbH, Hechingen, Deutschland) ist selbst expandierend, auf Nitinol-Basis in verschiedenen Längen und Durchmessern erhältlich; es kann in Verbindung mit jedem handelsüblichen Stentgraft als additive Komponente verwendet werden, wobei derselbe Führungsdraht verwendet wird, wie für das primäre Stenttransplantat.

Die Auswahl der Größe und Länge des E-XL lag im Ermessen des Anwenders, basierend auf der Planung vor dem Eingriff und der Analyse vor Ort. Bei dem Versuch, das wahre Lumen zu rekonstruieren, wurde eine Übergröße von maximal 10 Prozent des Stentgrafts und des distalen offenen Stents zugelassen.

2.4 Verfahren

Nach der Platzierung eines proximalen Stent-Grafts zur Abdeckung des Eintrittsrisses wurde anschließend der E-XL®-Stent mit einer Überlappung von 3 cm eingesetzt, um das wahre Lumen der Aorta über die abdominellen Gefäße und sogar bis zur Aortenbifurkation zu stützen. Eine Nachballonierung wurde weder beim Stentgraft noch für den E- XL®- Stent durchgeführt, da erwartet wird, dass sich Nitinol automatisch vollständig und atraumatisch entfaltet. Die Implantation von Stents in viszerale Seitenäste lag nach Abschluss der Angiographie im Ermessen des Operators.

2.5 Folgeprotokoll

Ein kontrastmittelgestütztes CT wurde bei Entlassung, 3 Monate später und 1 Jahr in Verbindung mit einer seriellen klinischen Beurteilung geplant und durchgeführt. Die Outcome-Parameter umfassten Mortalität und Morbidität über 30 Tage und 1 Jahr (Anzeichen und Symptome von Malperfusion, Re-Interventionen), sowie radiologische Nachweise für Thrombose und Remodelling, die die gesamte thorako-abdominale Aorta über 1 Jahr umfassten.

2.6 Bildanalyse

Alle CT-Bilder wurden im Zentrallabor (Radiologische Abteilung der Ospedale Regionale Civico, Lugano, Schweiz) durch zwei erfahrene kardiovaskuläre Radiologen analysiert; die Patientenidentität und das Datum der Bildaufnahme wurden anonymisiert, um objektive Messdaten der gesamten Aorta mit Beurteilung der falschen Lumenthrombose und des Remodellings zu bekommen (13).

Die Analyse wurde unter Verwendung einer im Handel erhältlichen Analysesoftware TERARECON® (Aquarius Intuition, Foster City, CA) durchgeführt.

Das Remodelling der Aortendissektion (dissected Aorta) wurde anhand der Dimensionsänderungen des falschen Lumens, des wahren Lumens und des Gesamtlumens, sowie anhand der Veränderung des Thrombosezustands des falschen Lumens zwischen den Scans vor und nach dem Eingriff bis zu einem Jahr beurteilt.

Die maximalen Aortendurchmesser des wahren Lumens, die Dicke des falschen Lumens und das Gesamtlumen wurden gemäß der Mittellinie des Flusses unter Verwendung von halbautomatischen Segmentierungstechniken bewertet, wobei die Mittellinie gegebenenfalls manuell bearbeitet wurde.

Die Aorta wurde im CT in 3 Segmente unterteilt: die thorakale Aorta von der linken Arteria subclavia bis zum distalen Ende des mit dem Stent transplantierten Segments; von dort bis zum Truncus celiacus und vom Truncus celiacus bis zur aortoiliacalen Bifurkation. Die Aortendimensionen in der absteigenden Aorta thoracica und abdominalis wurden manuell ermittelt, indem die Aortendimensionen auf jeder Schichtebene des CT-Angiogramms für das wahre Lumen, das falsche Lumen und den Gesamtaortendurchmesser unter Verwendung von TERARECON® bestimmt wurden. Diese Werte wurden analog zu anderen Studien gewählt um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

2.7 Datenmanagement und statistische Analyse

Alle klinischen und morphologischen Daten wurden von teilnehmenden medizinischen Zentren (auf CNI-Formularen) von einem unabhängigen CRO (Auftragsforschungsinstitut; Koehler eClinical GmbH, D-79108 Freiburg, Deutschland) gesammelt.

Statistische Analysen wurden von der CRO unter Verwendung einer geeigneten SAS-Software für Windows (Release 9.2 oder höher; SAS Insti-

tute, Cary, NC) oder mit einer anderen Standardsoftware durchgeführt. Eine Kaplan-Meier-Analyse wurde verwendet um die mit überlebensrate über 1 Jahr abzuschätzen.

Die Analyse des Aortenremodelling wurde unter Verwendung eines allgemeinen linearen Modells (general linear model) durchgeführt. Paired t-test und der McNemar-Test wurden verwendet, um die Studiengruppe mit 1:1-Scores zu vergleichen, die mit den Kontrollen übereinstimmten (14). Änderungen in den Durchmesser-Messungen über die Zeit wurden unter Verwendung eines gemischten Modells analysiert, dass alle verfügbaren Daten enthielt und Änderungen innerhalb der Patienten berücksichtigte, wodurch ein Vergleich zwischen den Zeitpunkten möglich wurde. Kontinuierliche beschriebende Variablen, werden als Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben, sofern nicht anders angegeben, und kategoriale Variablen wurden als Prozentsätze angegeben; ein p-Wert <0,05 wurde als signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Kohortenmerkmale

Die basale Demografie, Komorbiditäten und klinischen Merkmale zwischen den ASSIST-Patienten (n = 39), die TEVAR- und E- XL®- Stenting bekommen haben, und den nur mit TEVAR behandelten Matched Controls (n = 39) waren ähnlich (Tabelle 3). Während alle Patienten als komplizierte Typ-B- Dissektion mit mindestens einem Risikofaktor sich darstellten, wurde bei 27/39 ASSIST-Patienten und bei 16/39 Kontrollpatienten eine klinische Malperfusion beobachtet (p = 0,04). Der Charlson Comorbidity Index dokumentiert Ähnlichkeiten zwischen beiden Gruppen.

	TEVAR	TEVAR + E-XL	P
Alter (in Jahre)	63.0±12	59.4±13	0.208
Männeranteil	30 (76.9%)	30 (76.9%)	0.999
weißhäutig	38 (97.4%)	38 (97.4%)	0.999
Nicht weißhäutig	1 (2.6%)	1 (2.6%)	
Raucher	12 (30.1%)	13 (33.3%)	0.808
Kokaingebrauch	1 (2.6%)	2 (5.2%)	0.559
COPD	11 (28.2%)	10 (25.6%)	0.799
Hypertonie	37 (94.9%)	36 (92.3%)	0.646
Hyperlipidämie	22 (56.4%)	23 (59.0%)	0.819
Herzinsuffizienz	1 (2.6%)	1 (2.6%)	0.999
Diabetes mellitus II	5 (12.8%)	8 (20.5%)	0.362
KHK	10 (25.6%)	11 (28.2%)	0.799

Niereninsuffizienz	8 (20.5%)	5 (12.8%)	0.362
pAVK	2 (5.2%)	3 (7.7%)	0.646
Charlson-Komorbiditäts Index	5.5±3.0	5.6±3.1	0.908
Hochrisikomerkmale			
frühzeitig Expansion	19 (48.7%)	16 (41.1%)	0.495
Malperfusion, klinisch	30 (76.9%)	30 (76.9%)	0.999
Wiederkehrende Schmerzen	26 (66.7%)	30 (76.9%)	0.314
drohende Ruptur	23 (59.0%)	16 (41.0%)	0.113
Refraktäre Hypertonie	23 (59.0%)	16 (41.0%)	0.113
Mindestens ein Risikomerkmal	39 (100%)	39 (100%)	0.999
Maximaler Durchmesser der Aorta descendens	5.4±1.0	5.3±0.9	0.644

Tabelle 3: Kohortenmerkmale

3.2 Verfahrensdetails

Die Dauer des Eingriffs war ähnlich (96,9 ± 46,1 Minuten in TEVAR gegenüber 90,1 ± 29,4 Minuten in TEVAR+ E-XL; p = 0,31), obwohl der zusätzliche Einsatz des E-XL-Stents bei ASSIST-Patienten etwas komplexer war. (Tabelle 2) Alle Verfahren wurden unter Vollnarkose durchgeführt und durch schnelle Stimulation während der TEVAR-Verabreichung unterstützt. Zusätzliche Interventionen waren gleichmäßig verteilt (p = 0,761): Subclavia-Bypass in 7/39 bei TEVAR-Patienten im Vergleich zu 6/39 bei ASSIST-Patienten. Bei den ASSIST-Patienten zeichnete sich im Vergleich zu den Kontrollen eine Verkürzung der Intensiv- und Krankenhausaufenthalte ab. Frühe post-interventionelle Ereignisse innerhalb von 24 Stunden

waren vorübergehend oder erforderten ein Seitenast-Stenting bei 2 Kontrollen und 1 ASSIST-Patienten, waren jedoch im allgemeinen gleichmäßig verteilt. (Tabelle 4)

	TEVAR	TEVAR + E-XL	P
Vorgangszeit (Haut zu Haut) (min)	96.9±46.1	90.1±29.4	0.440
Allgemeinanästhesie	39 (100%)	39 (100%)	0.999
Rapid pacing zum Stent-Abwurf	39 (100%)	39 (100%)	0.999
Blutverlust (ml)	350±39	198±36	<0.001
Kontrastmittel (ml)	210±75	170±66	0.015
zusätzlich Prozeduren			
Seitenast-Stenting	2 (5.2%)	1 (2.6%)	0.999
LSA bypass	7 (17.0%)	6 (15.4%)	0.761
LSA occlusion mit vascular plug	2 (5.2%)	2 (5.2%)	0.999
Fensterungsoperation	1 (2.6%)	0	0.999
cerebrospinaler Abfluss	2 (5.2%)	1 (2.6%)	0.999
Aufenthalt auf der Intensivstation (durchschnittlich) (d)	5.9±11.6	3.2±2.98	0.166
Aufenthalt auf der Intensivstation (median) (d)	3, (0-71)	2, (0-14)	/
Hospitalaufenthalt (durchschnittlich)	21.3±17.6	16±10.4	0.111
Hospitalaufenthalt (median)	16.5, (5-113)	10.5, (2-45)	/
Frühe postprocedurale Ereignisse (innerhalb von 24 Stunden)			
Hämatom beim Zugang	1 (2.6%)	2 (5.2%)	0.999
Stentgraft Migration	0	1 (2.6%)	0.999
obere/ untere Extremität Ischämie	1 (2.6%)	1 (2.6%)	0.999

Arrhythmie	0	2 (5.2%)	0.494
akutes Nierenversagen	0	1 (2.6%)	0.999
Aorto-venöse Fistel	1 (2.6%)	0	0.999
Spät postprocedurale Ereignisse (nach 24 Stunden)			
Aortenruptur	0	1 (2.6%)	0.999
Lymphozele	0	1 (2.6%)	0.999
30 Tage Mortalität	2 (5.2%)	1 (2.6%)	0.999
Notwendigkeit einer erneuten Intervention / Chirurgie (mit 1 Jahr)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	0.999
1 Jahres-Mortalität	7 (17.9%)	3 (7.7%)	0.176
2 Jahres-Mortalität	7 (17.9%)	3 (7.7%)	0.176

Tabelle 4: Prozedurale und postprozedurale Ereignisse

3.3 Analyse der Aortendimensionen

Analyse des wahren Lumens: Ein gemischtes Modell wurde verwendet, um Änderungen der Lumendimensionen innerhalb jeder Gruppe zu bewerten. Auf der Ebene der thorakalen Aorta zeigten beide Gruppen einen signifikanten Anstieg des wahren Lumendurchmesser von vor dem Eingriff bis 30 Tage nach dem Eingriff und von 30 Tagen bis 1 Jahr (Tabelle 5).

Auf Höhe des Turnus coeliacus war die Zunahme des wahren Lumendurchmesser mit TEVAR weniger ausgeprägt (von 10,6 mm ± 6,33 mm auf 14,1 ± 4,88 mm nach 30 Tagen und 17,9 ± 15,09 mm nach 1 Jahr) als mit TEVAR + E-XL (von 13,8 ± 5,11 bis 25,0 ± 4,28 mm nach 30 Tagen und 26,8 ± 6,11 mm nach 1 Jahr). Die Ausdehnung des wahren Lumens

auf dieser Höhe war mit 25,0 ± 4,28 mm bei ASSIST besser als 14,1 ± 4,88 mm bei TEVAR nach 30 Tagen (p <0,0001) und blieb bei 26,8 ± 6,11 mm bei 1 Jahr gegenüber 17,9 ± 15,09 mm nur mit TEVAR (p <0,0001).

Analyse des falschen Lumens: Auf der Ebene der thorakalen Aorta zeigten beide Gruppen eine signifikante Abnahme der Falschlumenstärke nach 30 Tagen mit einer weiteren Schrumpfung nach 1 Jahr nach den jeweiligen Eingriffen. Die Wirkung auf das falsche Lumen war bei ASSIST-Patienten ausgeprägter, die nach einem Jahr einen falschen Lumendurchmesser von 3,9 ± 6,06 mm in der oberen thorakalen Aorta und von 5,0 ± 7,05 mm in der unteren thorakalen Aorta erreichten (was auf ein thorakales Remodeling hindeutet); dies ist im Vergleich zu TEVAR günstig, das respektiv nach 1 Jahr 13,9 ± 13,53 mm bzw. 13,1 ± 12,67 mm erreichte (p = 0,0007 und p = 0,008). Interessanterweise verringerte sich die Dicke des falschen Lumens auf der Ebene des Turnus coeliacus in ASSIST nach 30 Tagen auf 9,1 ± 6,59 mm, gegenüber 18,0 ± 6,56 mm mit TEVAR (p <0,0001) und sogar weiter auf 7,5 ± 7,45 mm, gegenüber 19,2 ± 7,15 mm mit TEVAR nach 1 Jahr (p <0,0001). (Tabelle 5)

Abmessungen der gesamten Aorta: Der Gesamtdurchmesser der dissezierten Aorta auf Höhe der linken Arteria subclavia war sowohl, zu Studienbeginn, als auch während der Nachuntersuchung geringfügig kleiner als bei den Kontrollen. Ein solcher Unterschied wurde nicht in der Mitte des Thorax und auf der Höhe des Turnus celiacus beobachtet und ist möglicherweise auf Unterschiede bei der Analyse der Aortenmorphologie auf dieser Ebene zwischen Lesegeräten vor Ort und Kernlabor zurückzuführen. Die ASSIST-Gruppe zeigte zwar über 1 Jahr einen unveränderten Gesamtaortendurchmesser, sowohl auf der distalen thorakalen als auch auf der oberen abdominellen Ebenen, während die TEVAR-Gruppe mit einer Erweiterung des Gesamtdurchmessers auf 35,1 ± 5,68 mm von basalen 30,4 ± 10,1 mm auf Höhe der Truncus coeliacus einherging (p = 0,006).

	TEVAR	P intra	TEVAR + E-XL	P intra	P
Der Durchmesser des Wahren Lumens (mm, mean±SD)					
proximale Stent-graft-Ebene (LSA)					
Baseline	16.5±9.1	<0.0001 *	18.1±7.17	<0.0001 *	0.473
30 Tage	29.4±5.63	0.0002 **	28.0±4.52	<0.0001 **	0.106
1 Jahr	33.3±4.68	<0.0001 ***	32.7±4.57	<0.0001 ***	0.532
distale Stentgraft-Ebene					
Baseline	13.9±7.42	<0.0001 *	16.0±5.63	<0.0001 *	0.12
30 Tage	25.6±5.22	<0.0001 **	27.5±3.86	<0.0001 **	0.048
1 Jahr	29.5±4.75	<0.0001 ***	30.9±5.36	0.0003 ***	0.445
Truncus coeliacus eben					
Baseline	10.6±6.33	<0.0001 *	13.8±5.11	<0.0001 *	0.018
30 Tage	14.1±4.88	0.0018 **	25.0±4.28	<0.0001 **	<0.0001
1 Jahr	17.9±15.09	0.136 ***	26.8±6.11	0.005 ***	<0.0001
Der Durchmesser des Falschen Lumens (mm, mean±SD)					
Proximale Stent-graft- Ebene (LSA)					
Baseline	28.6±9.98	0.001 *	20.9±5.78	<0.0001 *	0.0004

30 Tage	21.6±13.26	0.001 **	13.7±6.42	<0.0001 **	0.004
1 Jahr	13.9±13.53	0.001 ***	3.9±6.06	<0.0001 ***	0.0007
distale Stentgraft-Ebene					
Baseline	27.4±10.78	<0.0001 *	20.0±7.18	<0.0001 *	0.0007
30 Tage	17.5±10.85	<0.0001 **	11.4±7.18	<0.0001 **	0.0068
1 Jahr	13.1±12.67	0.015 ***	5.0±7.05	0.0035 ***	0.0081
Truncus coeliacus eben					
Baseline	20.9±9.74	0.007 *	19.5±6.74	<0.0001 *	0.409
30 Tage	18.0±6.56	0.067 **	9.1±6.59	<0.0001 **	<0.0001
1 Jahr	19.2±7.15	0.312 ***	7.5±7.45	0.692 ***	<0.0001
Der Durchmesser der gesamten Aorta (mm, mean±SD)					
Proximale Stent-graft-Ebene (LSA)					
Baseline	44.3±11.2	0.001 *	39.1±5.85	0.013 *	0.01
30 Tage	50.5±12.4	0.722 **	41.7±7.66	0.291 **	0.001
1 Jahr	44.6±15.46	0.015 ***	36.6±5.66	0.011 ***	0.001
distale Stentgraft-Ebene					
Baseline	38.7±10.23	0.445 *	36.3±4.49	0.008 *	0.15
30 Tage	39.8±12.15	0.408 **	38.6±7.56	0.574 **	0.516
1 Jahr	39.9±13.29	0.950 ***	34.4±9.29	0.108 ***	0.056
Truncus coeliacus eben					

Baseline	30.4±10.1	0.974 *	33.3±6.45	0.201 *	0.133
30 Tage	31.0±8.36	0.032 **	34.4±7.4	0.337 **	0.064
1 Jahr	35.1±5.68	0.006 ***	34.3±6.46	0.214 ***	0.709
***: Baseline vs 30 Tage, **: Baseline vs 1 Jahr, ***: 30 Tage vs 1 Jahr**					

Tabelle 5: Analyse des Aortendurchmessers

3.4 Thrombose und Remodelling des falschen Lumens

Tabelle 6 fasst den Status der Thrombose und Remodelling des falschen Lumens als Funktion der Zeit nach dem Eingriff und der anatomischen Lokalisation zusammen.

Während die Prävalenz der falschen Lumenthrombose zwischen Gruppen auf der Ebene der oberen und unteren thorakalen Aorta (thorakale Aorta, die mit einem Stent-Transplantat behandelt wurde) sowohl nach 30 Tagen als auch nach 1 Jahr nicht unterschiedlich war, fand sich auf der Ebene des Turnus celiacus einen Unterschied, in dem sich eine falsche Lumenthrombose in 16 von 39 ASSIST-Patienten (41 Prozent) gegenüber nur 5 von 39 TEVAR-Patienten (12,8 Prozent) nach 30 Tagen (p = 0,02), und einem Anstieg auf 21/39 (53,8 Prozent) gegenüber 7/39 (17,9) Prozent) nach 1 Jahr (p = 0,004) zeigten.

Die Prävalenz der vollständigen Thrombose, der teilweisen Thrombose und der anhaltenden Perfusion des falschen Lumens auf verschiedenen Ebenen der Aorta ist in Abbildung 6 zusammengefasst und zeigt einen Trend zu einer zunehmenden Inzidenz der vollständigen Thrombose des falschen Lumen mit ASSIST mit einer hohen Prävalenz der vollständigen Thrombose des falschen Lumen der oberen thorakalen Aorta; Abbildung 7 veranschaulicht diesen zeitlichen Verlauf bei einem einzelnen Patienten, der TEVAR + E-XL ausgesetzt war .

	TEVAR	P intra	TEVAR + E-XL	P intra	P
Proximale Stentgraft-Ebene (LSA)					
baseline	2 (5.1%)	<0.0001 *	3 (7.8%)	<0.0001 *	0.19
30 days	28 (71.8%)	<0.0001 **	29 (74.4%)	<0.0001 **	0.99
1 year	31 (79.5%)	0.453 ***	33 (84.6%)	0.179 ***	0.5
distale Stentgraft-Ebene					
baseline	0	<0.0001 *	0	<0.0001 *	/
30 days	25 (64.1%)	<0.0001 **	26 (66.7%)	<0.0001 **	0.99
1 year	26 (66.7%)	0.99 ***	31 (79.5%)	0.07 ***	0.39
Truncus coeliacus eben					
baseline	1 (2.6%)	0.125 *	0	<0.0001 *	0.99
30 days	5 (12.8%)	0.031 **	16 (41.0%)	<0.0001 **	0.02
1 year	7 (17.9%)	0.453 ***	21 (53.8%)	0.07 ***	0.004
***: Baseline vs 30 Tage, **: Baseline vs 1 Jahr, ***: 30 Tage vs 1 Jahr**					

Tabelle 6: Falsche Lumenthrombose (CTA)

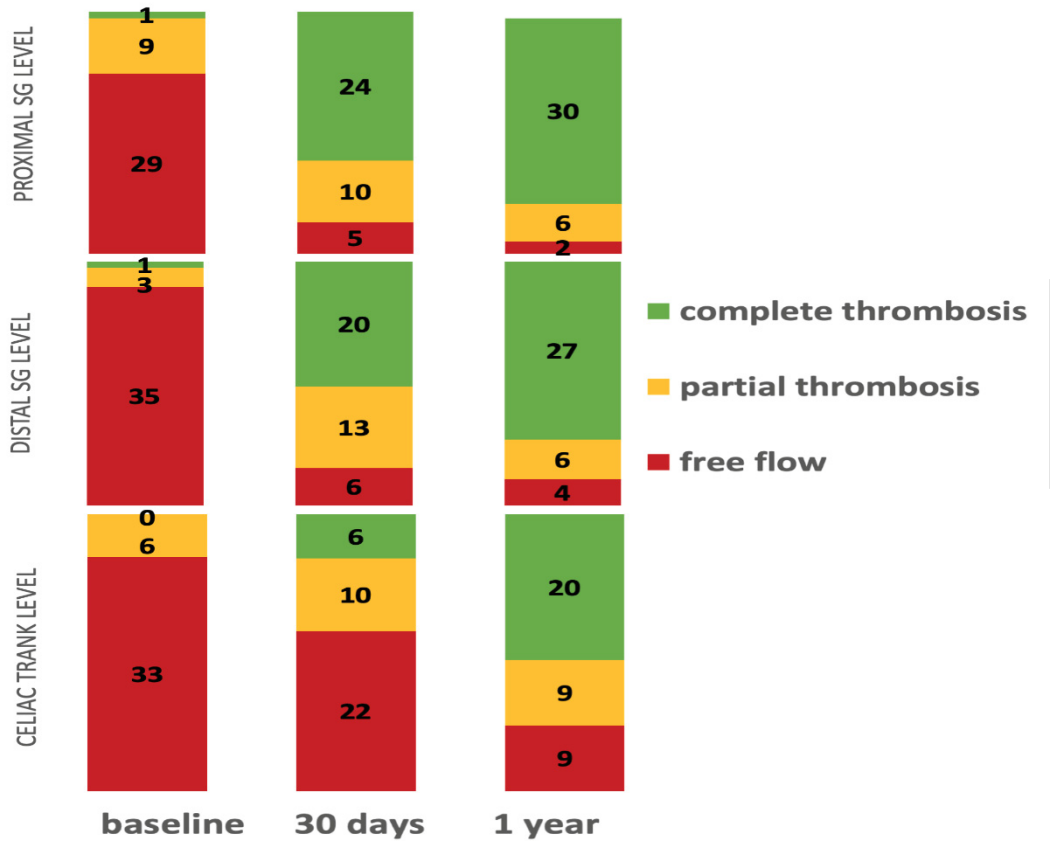

Abbildung 6: Falscher Lumenstatus auf unterschiedlicher Ebene und zu unterschiedlichen Zeiten in TEVAR + E-XL® group

Status des falschen Lumens in Bezug auf Thrombose vor, früh und spät nach dem Einsatz von TEVAR in Kombination mit einem offenen Stent auf Nitinol-Basis (E-XL)

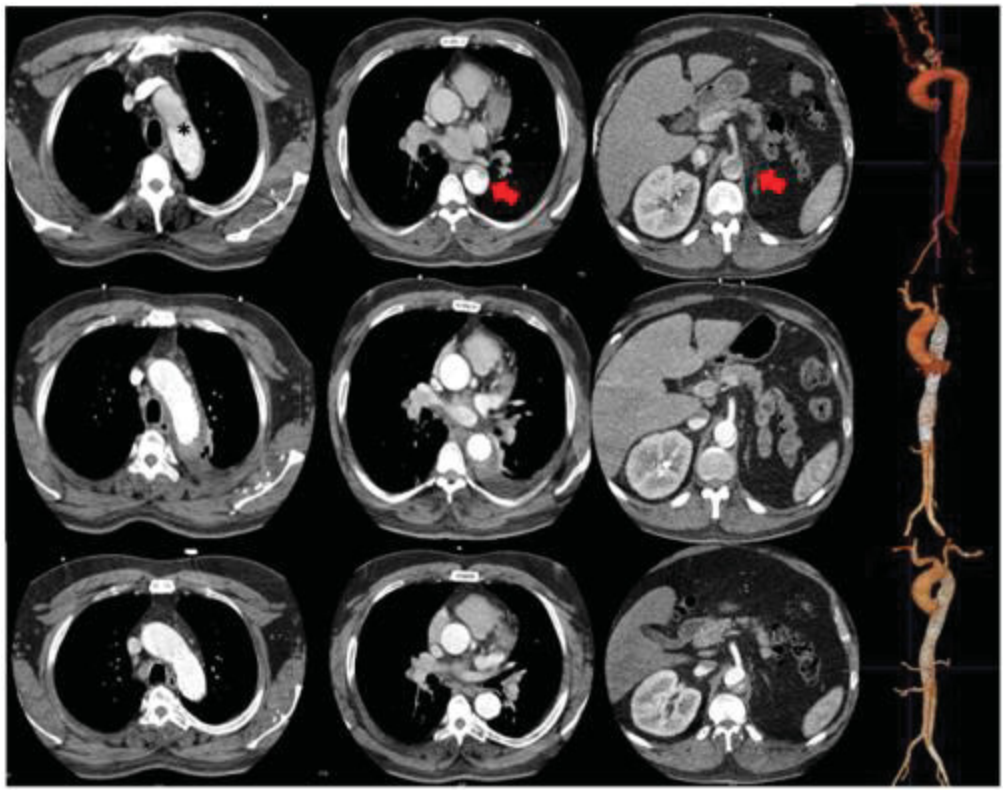

Abbildung 7: CT-Bilder eines Falls aus der ASSIST-Gruppe

Transversale und rekonstruierte CT-Tomogramme eines ASSIST-Patienten vor (obere Reihe), früh nach (mittlere Reihe) und spät nach (untere Reihe) TEVAR + E-XL. Beachten Sie die jeweilige anatomische Ebene der Aorta von links nach rechts. Alle Ebenen zeigen eine signifikante Umgestaltung mit falscher Lumenthrombose, Reabsorption und Reorganisation der Aorta dissektion.

4 Ergebnis- und Überlebensanalyse

Es gab keinen peri-interventionellen Todesfall oder signifikantes Ereignis.

Die geringe Anzahl von Ereignissen, nach dem Verfahren und im späteren Verlauf war gleichmäßig auf die Gruppen verteilt. (Tabelle 4) Kaplan-Meier-Überlebensschätzungen sind in Abbildung 8 dargestellt und zeigen einen Trend zur Verbesserung des Überlebens in ASSIST. Beide Behandlungsstrategien weisen auf eine frühe Gefährdungsphase hin, gefolgt von einem Plateau, das zu einem früheren Zeitpunkt in ASSIST erreicht wurde.

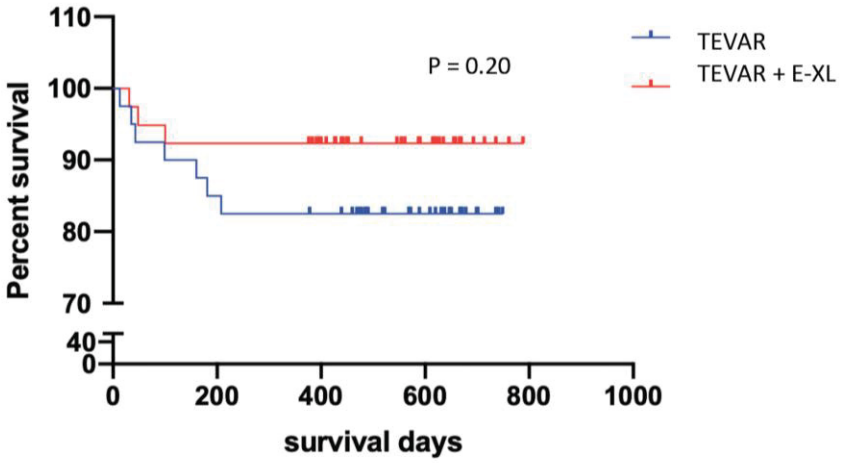

Abbildung 8:

Kaplan-Meier-Kurvenschätzung des Überlebens (aller Ursachen) in ASSIST (rot); Die Überlebensanalyse einer nur mit TEVAR behandelten Gruppe mit Neigungsbewertung ist ebenfalls blau dargestellt.

5 Diskussion

Die multizentrische, prospektive einarmige ASSIST-Studie untersuchte sowohl die Sicherheit; als auch die Wirksamkeit der Verwendung eines selbstexpandierenden, offenen, Nitinol-basierten E-XL-Stent als Erweiterung der klinisch üblichen Stentgraft-Implantation im Rahmen einer akuten, komplizierten Typ-B-Dissektion. Die klinischen Ergebnisse und der radiologische Nachweis von Aortenexpansion, Thrombose des falschen Lumens und Remodelling über 1 Jahr waren im Vergleich zu den TEVAR allein durchgeführten Kontrollen positiv und vorteilhaft.

Ohne peri-prozedurale Mortalität war die intraprozedurale Komplikationsrate niedrig, was sowohl auf erfahrene Operateure, als auch auf den sicheren Einsatz von Stents zurückzuführen ist; somit war die Implantation eines zusätzlichen offenen Stents nicht mit einem zusätzlichen kurzfristigen Risiko verbunden.

Die niedrige frühe Gesamtmortalität bei ASSIST war nicht unerwartet, da verfahrensbedingte retrograde Dissektionen, stentinduzierte Rupturen oder Seitenast-Verschlüsse nicht erwartet und beobachtet wurden, mit dem Einbringen eines weiteren distalen offenen Stents.

Die Gesamtmortalität lag bei 39 Patienten mit komplizierter Dissektion und Anzeichen einer Malperfusion nach einem Jahr bei nur 8 Prozent. Diese Mortalität ist gering im Vergleich zu ähnlichen TEVAR-Patienten mit einer Mortalität von 15 Prozent ($p = 0,20$), günstig und zeigt eine bessere Tendenz als die zuvor veröffentlichten Ergebnisse, wenn TEVAR allein in derselben Situation angewendet wurde. Cambria et al. berichteten über 50 Fälle von komplizierter distaler Dissektion (15) mit 12 % 1-Jahr-Mortalität, und die multizentrische US-IDE Valiant-Studie (16) zeigte 15% 1-Jahr-Mortalität. Im Gegensatz dazu ähneln die ASSIST-Daten den 1-Jahres-Ergebnissen von 51 kürzlich veröffentlichten Fällen mit einer 1-Jahres-Mortalität von 5,8%, aber mit einer Malperfusionsrate von weniger als der Hälfte und einer geringeren Rate an falschen Lumenthrombosen auf Höhe der thorakalen und abdominellen Aorta (17).

Am wichtigsten ist, dass die ASSIST Ergebnisse besser sind als die derzeitig geforderten Standards von 10,8% 30-Tage-Mortalität im Rahmen des Leistungsziel bei der Behandlung komplizierter Dissektionen, die von der Gesellschaft für Gefäßchirurgie festgelegt wurden (12).

ASSIST kann am besten mit der STABLE-Studie verglichen werden, in der ein spezieller Edelstahl-Stent als offenes Scaffolding distal zu einen Stent-Graft benutzt wurde, mit einer ähnlich niedrigen 30-Tage - Mortalität von 5,5% und 1-Jahres - Mortalität von 7,7%(9), aber mit einer höheren Rate an neurologischen Komplikationen und Re-Interventionen als bei ASSIST. In ASSIST gab es keine anhaltenden neurologischen (zerebrale oder spinalen) Ereignisse.

Die konzeptionell attraktiven Ansätze von STABLE und ASSIST ähneln sich insofern, dass beide auf die doppelten Vorteile der Behandlung von Malperfusionen in den Seitenasten und der Förderung von falschen Lumenthrombosierung abzielen.

Die Eigenschaften der in diesen Trials verwendeten Bare-Stents sind jedoch unterschiedlich. Ein selbstexpandierender, single-flared Nitinol-basierter Stent scheint weniger traumatisch und letztendlich vorteilhaft für die Neuausrichtung der distalen / abdominalen Dissektionslamelle zu sein, da die Bewegung der Dissektionslamelle fixiert wird, ohne den Zugang zu Seitenästen zu beeinträchtigen.

Während Patienten im STABLE vom kombinierten Stents (Zenith TX2 profitiert mit Stent-Graft und Zenith Dissection Stent; Cook Medical, Bloomington, IN) in Bezug auf die Linderung von Malperfusion und frühen Überleben profitierten (9), wurde keine wesentliche Wirkung bei der Förderung der falschen Lumenthrombosierung oder des Remodelling des falschen Lumens nach 1 Jahr gesehen (19/20).

Bei ASSIST wurde allerdings unter Verwendung eines selbstexpandierenden Nitinol-basierten Single-Flared-Stents (E-XL ®, JOTEC GmbH, Hechingen, Deutschland) als Ergänzung zu einem kommerziellen Stenttransplantat bei 16 Patienten eine vollständige Thrombosierung des falschen Lumens dokumentiert (41,0%) nach 30 Tagen und bei 21 Patienten (53,8%) nach 1 Jahr.

Eine vollständige falsche Lumenthrombose in der oberen und unteren thorakalen Aorta lag nach einem Jahr bei 84,6% und 79,5% vor (Abbildung 8). Darüber hinaus wurde bei ASSIST keine späte Expansion im abdominellen Aorta festgestellt, wohingegen bei STABLE der Gesamtlumendurchmesser bei offenem Dissektionsstent 33,2 ± 6,6 mm betrug, verglichen mit 28,5 ± 7,0 mm (p = 0,003) bei TEVAR allein (9). Für die Beobachtung, dass etwa die Hälfte der Fälle bei ASSIST eine abdominale falsche Lumenthrombosierung aufwies, können verschiedene Erklärungen eine Rolle spielen.

- Erstens kann der Nitinol-basierte Bare-Metall-Stent eine bessere Ausrichtung und Stabilisierung der Lamelle bewirken.
- Zweitens kann ein engerer Abstand, zwischen den Nitinol-Streben und eine gleichmäßige Radialkraft dazu beitragen, das wahre Lumen besser auszudehnen und dadurch die Aorta zu stabilisieren.

Tatsächlich ahmen die funktionellen Merkmale von Nitinol wahrscheinlich das Konzept von STABILIZE (9) (Ballon-Relamination nach Implantation eines Dissektionsstent) nach, ohne wesentliche Radialkraft und ohne eine Ballon-Disruption der Dissektionslamelle (10) (Abbildung 7).

Während ASSIST eindeutig Sicherheit und günstige Langzeitergebnisse bei einer komplizierten Aortendissektion vom Typ B fand (sowohl im Vergleich zu den Kontrollen, als auch zu den früheren Berichten über die Vorteile von Stenttransplantat allein) nachgewiesen hat, zeigte sich zum ersten Mal, dass eine selbstexpandierende offene Stentkomponente zusätzlich zu TEVAR des Aortenremodelling zu einem späten Zeitpunkt fördern kann, ohne das Risiko einer erhöhten Komplikationsrate oder anderen Kompromissen.

Die ersten Erfahrungen mit ASSIST lassen sich gut mit den ersten Ergebnissen der STABILIZE-Technik vergleichen, die allerdings eine Ballon-Nachdilatation des offenen Dissektionsstent und eine Unterbrechung der Lamelle mit potenziell unbekannten Risiken erfordert (10).

Insgesamt bestätigte ASSIST, nicht nur das Konzept von PETTICOAT und STABLE bei der Malperfusion (8, 21, 22), sondern zeigte auch einen zusätzlichen Einfluss auf die Förderung der distalen falschen Lumenthrombosierung und des Remodeling, ohne das Risiko einer Verstopfung der Seitenästen oder einer Störung der Lamelle (23).

5.1 Einschränkungen

ASSIST bietet einen Vergleich mit Neigungsscore-angepassten Kontrollen (mit ähnlichen demografischen und klinischen Merkmalen), ist aber im Wesentlichen eine einarmige nicht randomisierte Studie, in der die ersten Erfahrungen in einer kleinen Patientenkohorte mit komplizierter Typ-B-Aortendissektion berichtet wird. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass ein randomisierter Ansatz umzusetzen ist, wenn man die geringe Inzidenz der Erkrankung und die damit verbundenen Schwierigkeiten bei der Randomisierung berücksichtigt. Darüber hinaus waren frühere randomisierte Studien zur Typ-B-Dissektion in Bezug auf die Endpunkte immer underpowered (24, 25). Stattdessen handelt es sich bei ASSIST im wesentlichen um eine Proof-of-Concept-Studie, die die Machbarkeit und Sicherheit der Kombination eines handelsüblichen Stent-Graft mit einem selbstexpandierenden Bare-Metall-Stent bei einer durch Malperfusion komplizierten Typ-B-Dissektion, mit positiven Auswirkungen auf die distale Remodellierung des Stents beweist.

Dieser vorteilhafte Effekt wurde durch Kernlaboranalysen der Dimensionen von wahrem und falschem Lumen und nicht durch differenziertere Flächen- oder Volumenanalysen nachgewiesen. Es wird erwartet, dass Volumen, Flächen und Dimensionen korrelieren und da her die messung der Dimensionen ausreicht (19, 21, 26), und durch verblindete Analysen im Corlab wahrscheinlich Verzerrungseffekte vermieden werden.

6 Fazit

Die ASSIST Studie hat gezeigt, dass ein thorakales Endo-grafting mit zusätzlicher distaler Bare-Stent-Extension (unter Verwendung eines selbstexpandierenden Nitinol-Stents) in der akuten Phase einer komplizierten Typ-B-Aortendissektion sicher und effizient ist und das Remodeling der thorakalen und abdominellen Aorta befördert. Der zusätzliche E-XL-Stent unterstützt die Erweiterung des distalen echten Lumens und die Regression des falschen Lumens zu Beginn und nach 1 Jahr und verbessert das distale Remodeling bei der Hälfte der Patienten. Aufgrund dieser Beobachtungsergebnisse scheint das Konzept eines selbstexpandierenden Stents, der distal zum Stenttransplantat implantiert wird, vorteilhafte frühe Effekte bei der Behandlung von Malperfusion und günstige späte Effekte bei der Förderung des distalen Remodeling zu haben. Dieses neue Konzept erfordert weitere Untersuchungen in kontrollierten randomisierten Studien.

Das TEVAR- Verfahren ist erwiesenermaßen für die akut komplizierte Typ B-Aortendissektion als sicher und wirksam anzusehen. Darüberhinaus fördert es den Umbau der Stent-gestützten thorakalen Aorta. Ein zusätzliches Scaffolding des wahren Lumens distal der Aortenendoprothese mit einem selbstexpandierenden Bare-Metal-Stent unterstützt die Lumenexpansion. Dazu kommt es im falschen Lumen zur Regression und Thrombosebildung mit Anzeichen einer verbesserten Remodeling nach 1 Jahr.

7 Kurzfassung

In der ASSIST-Studie wurden die klinischen Ergebnisse und die Entwicklung des wahren und des falschen Lumens, sowie das Remodeling über einen Zeitraum von 1 Jahr bei Patienten mit komplizierter Typ-B-Aortendissektion, die mit TEVAR in Kombination mit einem distalen selbstexpandierenden offenen Nitinol-Stent behandelt wurden, mit TEVAR allein verglichen.

Während sich sowohl TEVAR alleine, als auch eine TEVAR in Kombination mit Bare-Stent als sicher und wirksam für eine akute Malperfusion erwiesen haben, verbessert ein zusätzliches Scaffolding des wahren Lumens mit einem selbst expandierenden Bare-Metall-Stent die distale Expansion des wahren Lumens, die Regression des falschen Lumens und die Thrombose mit Anzeichen für eine bessere Heilung der Aortendissektion innerhalb eines Jahres.

8 Thesen

1. Das akute Aortensyndrom umfasst die Dissektion der Aorta, das intramurale Hämatom als Vorstufe und das penetrierende Aortenulkus mit gedeckter Ruptur.

2. Die distale oder Typ B Aortendissektion wird heute zunehmend interventionell durch endovaskuläre Prothesen behandelt (Aortenstents).

3. Bei einer Typ B Dissektion unterscheidet man zwischen einer komplizierten Form mit ungünstiger Prognose und einer mehr oder weniger unkomplizierten Form mit besserer Kurzzeitprognose.

4. Als Komplikationen gelten alle Formen der klinischen Malperfusion (oder Organ- und Extremitätenischämie) durch dynamische oder statischen Verschluß von Seitenästen der Aorta im Rahmen der Dissektion oder auch eine frühe Expansion des falschen Lumens mit Rupturgefahr.

5. Mit der endovaskulären Behandlung mit Stentgrafts im wahren Lumen der dissezierten Aorta wird die Symptomatik rasch beseitigt, die Organischämie behoben, und längerfristig die Prognose der betroffenen Patienten signifikant verbessert.

6. Die zusätzliche Platzierung von offenen selbst expandierenden Stents (aus Nitinol) distal eines Stentgrafts (PETTICOAT-Konzept) erlaubt eine Öffnung und Stabilisierung des wahren Lumens über die abdominellen Seitenäste der dissezierten Aorta hinaus, ohne das Risiko diese zu verschließen; das Konzept hat sich Option bei Malperfusionssyndrom im Kontext einer Aortendissektion bewährt.

7. Im Vergleich zwischen der Behandlung mit einem Stentgraft allein oder zusätzlich mit einer Verlängerung durch offenen Nitinol-Stent

nach distal wurde bisher ein vergleichbar gutes Sofortergebnis mit Blick auf Zeichen von Malperfusion nachgewiesen.

8. Die distale Verlängerung mit einem offenen Stent im wahren Lumen der Dissektion zeigte in meinem Vergleich zweier Kohorten eine bessere Rekonstruktion und nach 3 bis 12 Monaten ein verbessertes Remodelling der dissezierten Aorta und weniger aneurysmatischer Degeneration mit dem PETTICOAT-Konzept.

9. In den aktuellen Leitlinien der ESC hat die endovaskuläre Versorgung der komplizierten Typ B Dissektion eine I, C Indikation, also eine eindeutig empfohlene Strategie mit relativ geringer Evidenz (bei relativ wenig Studien und Daten).

10. Der zusätzliche Nutzen einer distalen Verlängerung durch offene Stents (PETTICOAT-Konzept) mit dem Effekt eines besseren Remodellings und weniger aneurysmatischer Degeneration im Langzeitverlauf sollte in größeren Registern zur Aortendissektion weiter untersucht werden.

OBJ

OBJ

Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Nienaber CA, Kische S, Rousseau H, et al. Endovascular repair of type B aortic dissection: long-term results of the randomized investigation of stent grafts in aortic dissection trial. Circ Cardiovasc Interv. 2013;6(4):407-16.

2. Nauta FJ, Trimarchi S, Kamman AV, et al. Update in the management of type B aortic dissection. Vasc Med. 2016;21(3):251-63.

3. Fattori R, Montgomery D, Lovato L, et al. Survival after endovascular therapy in patients with type B aortic dissection: a report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). JACC Cardiovascular interventions. 2013;6(8):876-82.

4. Faure EM, Canaud L, Agostini C, et al. Reintervention after thoracic endovascular aortic repair of complicated aortic dissection. J Vasc Surg. 2014;59(2):327-33.

5. Faure EM, El Batti S, Abou Rjeili M, Julia P, Alsac JM. Mid-term Outcomes of Stent Assisted Balloon Induced Intimal Disruption and Relamination in Aortic Dissection Repair (STABILISE) in Acute Type B Aortic Dissection. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018;56(2):209-15.

6. Nienaber CA, Kische S, Ince H, Fattori R. Thoracic endovascular aneurysm repair for complicated type B aortic dissection. J Vasc Surg. 2011;54(5):1529-33.

7. Hofferberth SC, Nixon IK, Boston RC, McLachlan CS, Mossop PJ. Stent-assisted balloon-induced intimal disruption and relamination in aortic dissection repair: the STABILISE concept. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2014;147(4):1240-5.

8. Nienaber CA, Kische S, Zeller T, et al. Provisional extension to induce complete attachment after stent-graft placement in type B aortic dissection: the PETTICOAT concept. J Endovasc Ther. 2006;13(6):738-46.

9. Lombardi JV, Cambria RP, Nienaber CA, et al. Prospective multicenter clinical trial (STABLE) on the endovascular treatment of complicated type B aortic dissection using a composite device design. J Vasc Surg. 2012;55(3):629-40 e2.

10. Alsac JM, Girault A, El Batti S, et al. Experience of the Zenith Dissection Endovascular System in the emergency setting of malperfusion in acute type B dissections. J Vasc Surg. 2014;59(3):645-50.

11. Lin J, Gamalo-Siebers M, Tiwari R. Propensity-score-based priors for Bayesian augmented control design. Pharm Stat. 2019;18(2):223-38.

12. White RA, Miller DC, Criado FJ, et al. Report on the results of thoracic endovascular aortic repair for acute, complicated, type B aortic dissection at 30 days and 1 year from a multidisciplinary subcommittee of the Society for Vascular Surgery Outcomes Committee. J Vasc Surg. 2011;53(4):1082-90.

13. Rodriguez JA, Olsen DM, Lucas L, Wheatley G, Ramaiah V, Diethrich EB. Aortic remodeling after endografting of thoracoabdominal aortic dissection. J Vasc Surg. 2008;47(6):1188-94.

14. Leyva F, Zegard A, Umar F, et al. Long-term clinical outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation: impact of the aetiology of cardiomyopathy. Europace. 2018;20(11):1804-12.

15. Cambria RP, Conrad MF, Matsumoto AH, et al. Multicenter clinical trial of the conformable stent graft for the treatment of acute, complicated type B dissection. J Vasc Surg. 2015;62(2):271-8.

16. Bavaria JE, Brinkman WT, Hughes GC, et al. Outcomes of Thoracic Endovascular Aortic Repair in Acute Type B Aortic Dissection: Results From the Valiant United States Investigational Device Exemption Study. The Annals of thoracic surgery. 2015;100(3):802-8; discussion 8-9.

17. Leshnower BG, Duwayri YM, Chen EP, et al. Aortic Remodeling After Endovascular Repair of Complicated Acute Type B Aortic Dissection. The Annals of thoracic surgery. 2017;103(6):1878-85.

18. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. Circulation. 2010;121(13):e266-369.

19. Lombardi JV, Cambria RP, Nienaber CA, et al. Aortic remodeling after endovascular treatment of complicated type B aortic dissection with the use of a composite device design. J Vasc Surg. 2014;59(6):1544-54.

20. Sobocinski J, Lombardi JV, Dias NV, et al. Volume analysis of true and false lumens in acute complicated type B aortic dissections after

thoracic endovascular aortic repair with stent grafts alone or with a composite device design. J Vasc Surg. 2016;63(5):1216-24.

21. Melissano G, Bertoglio L, Rinaldi E, et al. Volume changes in aortic true and false lumen after the "PETTICOAT" procedure for type B aortic dissection. J Vasc Surg. 2012;55(3):641-51.

22. Hofferberth SC, Newcomb AE, Yii MY, et al. Combined proximal stent grafting plus distal bare metal stenting for management of aortic dissection: Superior to standard endovascular repair? The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2012;144(4):956-62; discussion 62.

23. Melissano G, Bertoglio L, Rinaldi E, et al. Satisfactory short-term outcomes of the STABILISE technique for type B aortic dissection. J Vasc Surg. 2018;68(4):966-75.

24. Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H, et al. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the INvestigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial. Circulation. 2009;120(25):2519-28.

25. Brunkwall J, Kasprzak P, Verhoeven E, et al. Endovascular repair of acute uncomplicated aortic type B dissection promotes aortic remodelling: 1 year results of the ADSORB trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014;48(3):285-91.

26. Lavingia KS, Larion S, Ahanchi SS, et al. Volumetric analysis of the initial index computed tomography scan can predict the natural history of acute uncomplicated type B dissections. J Vasc Surg. 2015;62(4):893-9.

27 *Nienaber C*. Aortendissektion. Dtsch med Wochenschr 2012; 137(45): 2323–2326

28 Clouse WD, Hallett JW, Schaff HV et al. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. Mayo Clinic proceedings 2004; 79(2): 176–180

29 *Howard, Dominic P J, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM*. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. Circulation 2013; 127(20): 2031–2037

30 *Statistisches Bundesamt*. Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland - Ausführliche vierstellige ICD10-Klassifikation: Tiefgegliederte Todesursachendaten (Datensatzstruktur), Berichtsjahr 2012; 2013

31 *Evangelista A, Mukherjee D, Mehta RH et al.* Acute intramural hematoma of the aorta: a mystery in evolution. Circulation 2005; 111(8): 1063–1070

32 *Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al.* 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology,American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons,and Society for Vascular Medicine. Journal of the American College of Cardiology 2010; 55(14): e27-e129

33 *Angouras D, Sokolis DP, Dosios T et al.* Effect of impaired vasa vasorum flow on the structure and mechanics of the thoracic aorta: implications for the pathogenesis of aortic dissection. European journal of cardio-thoracic surgery official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2000; 17(4): 468–473

34 *Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R et al.* Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). Journal of the American College of Cardiology 2004; 43(4): 665–669 69

35 *Dean JH, Woznicki EM, O'Gara P et al.* Cocaine-related aortic dissection: lessons from the International Registry of Acute Aortic Dissection. The American journal of medicine 2014; 127(9): 878–885

36 *Hsue PY, Salinas CL, Bolger AF, Benowitz NL, Waters DD*. Acute aortic dissection related to crack cocaine. Circulation 2002; 105(13): 1592–1595

37 *Singh S, Trivedi A, Adhikari T, Molnar J, Arora R, Khosla S*. Cocaine-related acute aortic dissection: patient demographics and clinical outcomes. The Canadian journal of cardiology 2007; 23(14): 1131–1134

38 *Jost D, Schachner T, Czuprin C, Richter G, Hupp T*. Traumatische Aortenruptur mit begleitender Typ-B-Aortendissektion nach Skiunfall. Der Unfallchirurg 2014; 117(1): 72–74

39 *Lambelin M, Janssens L, Haenen L*. Iatrogenic Ascending Aorta Dissection during Diagnostic Coronary Angiography: Rare but Life-Threatening. Case reports in cardiology 2014; 2014: 809398

40 *Narayan P, Angelini GD, Bryan AJ*. Iatrogenic intraoperative type A aortic dissection following cardiac surgery. Asian cardiovascular & thoracic annals 2015; 23(1): 31–35

41 *Svensson LG, Labib SB, Eisenhauer AC, Butterly JR*. Intimal tear without hematoma: an important variant of aortic dissection that can elude current imaging techniques. Circulation 1999; 99(10): 1331–1336

42 *Dake MD, Thompson M, van Sambeek M, Vermassen F, Morales JP*. DISSECT: a new mnemonic-based approach to the categorization of aortic dissection. European journal of vascular and endovascular surgery the official journal of the European Society for Vascular Surgery 2013; 46(2): 175–190

43 *Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM et al.* The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. JAMA 2000; 283(7): 897–903

44 *Erbel R, Aboyans V, Boileau C et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adultThe Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal 2014; 35(41): 2873–2926

45 *Wu H, Tai Y, Hou M, Mandell MS, Tsou M*. A rare and potentially fatal complication of endoscopic submucosal dissection: iatrogenic type B aortic dissection. Endoscopy 2014; Suppl 1 UCTN: E596-7

46 *Suzuki T, Distante A, Zizza A et al.* Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience. Circulation 2009; 119(20): 2702–2707

47 *Kodolitsch Y von, Nienaber CA, Dieckmann C et al.* Chest radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome. The American journal of medicine 2004; 116(2): 73–77

48 *Shiga T, Wajima Z, Apfel CC, Inoue T, Ohe Y*. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: systematic review and meta-analysis. Archives of internal medicine 2006; 166(13): 1350–1356

49 *Erbel R, Börner N, Steller D et al.* Detection of aortic dissection by transoesophageal echocardiography. British heart journal 1987; 58(1): 45–51

50 *Sommer T, Fehske W, Holzknecht N et al.* Aortic dissection: a comparative study of diagnosis with spiral CT, multiplanar transesophageal echocardiography, and MR imaging. Radiology 1996; 199(2): 347–352

51 *Roos JE, Willmann JK, Weishaupt D, Lachat M, Marincek B, Hilfiker PR*. Thoracic aorta: motion artifact reduction with retrospective and prospective electrocardiography-assisted multi-detector row CT. Radiology 2002; 222(1): 271–277

52 *Holloway BJ, Rosewarne D, Jones RG*. Imaging of thoracic aortic disease. The British journal of radiology 2011; 84 Spec No 3: S338-54

53 *Eggebrecht H*. Diagnostik und Therapie von Aortenerkrankungen. Herz 2014; 39(8): 931–940

54 *Nienaber CA, Eagle KA*. Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and
management: Part I: from etiology to diagnostic strategies. Circulation 2003; 108(5): 628–635

55 *Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA et al.* Type-selective benefits of medications in treatment of acute aortic dissection (from the International Registry of Acute Aortic Dissection [IRAD]). The American journal of cardiology 2012; 109(1): 122–127

56 *Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of hypertension 2013; 31(7): 1281–1357 70

57 *Nienaber CA, Eagle KA*. Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management: Part II: therapeutic management and follow-up. Circulation 2003; 108(6): 772–778

58 *Xenos ES, Minion DJ, Davenport DL et al.* Endovascular versus open repair for descending thoracic aortic rupture: institutional experience and meta-analysis. European journal of cardio-thoracic surgery official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2009; 35(2): 282–286

59 *Fattori R, Tsai TT, Myrmel T et al.* Complicated acute type B dissection: is surgery still the best option?: a report from the International Registry of Acute Aortic Dissection. JACC. Cardiovascular interventions 2008; 1(4): 395–402

60 *Nienaber CA, Kische S, Rousseau H et al.* Endovascular repair of type B aortic dissection: long-term results of the randomized investigation of stent grafts in aortic dissection trial. Circulation. Cardiovascular interventions 2013; 6(4): 407–416

61 *Fattori R, Montgomery D, Lovato L et al.* Survival after endovascular therapy in patients with type B aortic dissection: a report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). JACC. Cardiovascular interventions 2013; 6(8): 876–882

62 *Grabenwöger M, Alfonso F, Bachet J et al.* Thoracic Endovascular Aortic Repair (TEVAR) for the treatment of aortic diseases: a position statement from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). European heart journal 2012; 33(13): 1558–1563

63 *Stavropoulos SW, Charagundla SR*. Imaging techniques for detection and management of endoleaks after endovascular aortic aneurysm repair. Radiology 2007; 243(3): 641–655

64 *Divchev D, Najjar T, Tillwich F, Aboukoura M, Rehders T, Nienaber CA*. Neue Risikobewertung der akuten Aortendissektion. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 2014; 139(39): 1947–1951

65 *Williams DM, Lee DY, Hamilton BH et al.* The dissected aorta: percutaneous treatment of ischemic complications--principles and results. Journal of vascular and interventional radiology JVIR 1997; 8(4): 605–625

Publications

1. Improved Remodeling with TEVAR and Distal Bare-Metal Stent in Acute Complicated Type B Dissection

   Nienaber CA, Yuan X, Aboukoura M, Blanke P, Jakob R, Janosi RA, Lovato L, Riambau V, Trebacz J, Trimarchi S, Zipfel B, van den Berg JC; ASSIST study group.

2. Thoracic Endovascular Aortic Repair (TEVAR) in Proximal (Type A) Aortic Dissection: Ready for a Broader Application?
   Nienaber CA, Sakalihasan N, Clough RE, Aboukoura M, Mancuso E, Yeh JS, Defraigne JO, Cheshire N, Rosendahl UP, Quarto C, Pepper J.

3. Intravaskuläre Bildgebung bei akutem Koronarsyndrom
   B. Mrevlje, J. Legutko, F. Tillwich, J. Jakala, D. Dudek, M. Noč, L. Rzeszutko, P. Kleczynski, R. Birkemeyer, M. Aboukoura, C.A. Nienaber

4. Management beim akuten Aortensyndrom
   M. Aboukoura, T. Najjar, I. Akin, T.C. Rehders, B. Mrevlje, M. Weinrich, Prof. Dr. C.A. Nienaber

5. Optische Kohärenztomographie der Koronararterien
   B. Mrevlje, J. Legutko, J. Jąkała,M. Noč,D. Dudek,R. Birkemeyer,M. Aboukoura,C. Nienaber

6. Risk evaluation of type B aortic dissection. Importance for treatment of acute aortic syndrome
   Divchev D, Aboukoura M, Weinrich M, Rehders T, Tillwich F, Richartz B, Clough RE, Nienaber CA.

7. Risk assessment of acute aortic dissection

Divchev D, Najjar T, Tillwich F, Aboukoura M, Rehders T, Nienaber CA.

8. [Optical coherence tomography of coronary arteries - a novel intravascular imaging modality.]
   Mrevlje B, Legutko J, Jąkała J, Noč M, Dudek D, Birkemeyer R, Aboukoura M, Nienaber C.

9. Mechanolytic Management of Transcatheter Aortic Valve Thrombosis
   Sharif-Yakan A, Aboukoura M, Nienaber CA.

10. TAVI bei isolierter Aortenklappeninsuffizienz und kongenitaler bikuspider Aortenklappe
    Chatterjee T, Chatterjee A, Rehders T, Aboukoura M, Nienaber CA

11. Real-world experience comparing two common left atrial appendage closure devices
    Fastner C, Hoffmann L, Aboukoura M, Behnes M, Lang S, Borggrefe M, Akin I, Nienaber CA.

12. Predictors of colonization with Staphylococcus species among patients scheduled for cardiac and orthopedic interventions at tertiary care hospitals in north-eastern Germany-a prevalence screening study
    S Neidhart 1, S Zaatreh 2, A Klinder 3, S Redanz 4, R Spitzmüller 5, S Holtfreter 6, P Warnke 4, A Alozie 3, V Henck 6, A Göhler 7, M Ellenrieder 1, M AbouKoura 8, D Divchev 8, D Gümbel 5, M Napp 5, G Steinhoff 3, C Nienaber 8, A Ekkernkamp 5, W Mittelmeier 1, C Güthoff 9, A Podbielski 4, D Stengel 9, R Bader 1

13. Longer-term recurrence rate after low versus high dose radioiodine ablation for differentiated thyroid Cancer in low and intermediate risk patients: a meta-analysis

I Vardarli 1, F Weidemann 2, M AboukouraK Herrmann 3, I Binse 3, R Görges 3

Referenzen

Medizin

Prof. Dr. med. Frank Weidemann
Chefarzt Abt. Kardiologie
Medizinische Klinik I, Klinikum Vest GmbH
Dorstener Str. 151
45657 Recklinghausen
Weidemann.frank@klinikum-vest.de

Medizin

Prof. Dr. med Hüseyin Ince
Direktor Abt. Kardiologie
Universität Rostock
Ernst-Heyemann-Str. 6
18057 Rostock
hueseyin.ince@med.uni-rostock.de

Medizin

Prof. Dr. med. Christoph A. Nienaber
Direktor Abt. Kardiologie
Universität Rostock
Ernst-Heyemann-Str. 6
18057 Rostock
Christoph.nienaber@med.uni-rostock.de

Danksagung

Die vorliegende Dissertation wäre nicht zusammengekommen, wenn ich nicht breite Unterstützung und Hilfe erhalten hätte.

Die vorliegende Arbeit entstand an der Universität Rostock unter der Leitung von Prof. Dr. med. C. Nienaber. Ich danke für die interessante Themenstellung und für seinen Glauben an meine wissenschaftlichen Fähigkeiten und die Unterstützung.

Meinem besonderen Dank gilt Prof. Dr. med. H. Ince für die große Unterstützung während meiner Weiterbildung und meiner Doktorarbeit. Besonderer Dank auch für seine ausgezeichnete Betreuung.

Prof. F. Weidemann sei gedankt für die vielen Ratschläge.

Meiner Familie danke ich für die finanzielle und moralische Unterstützung während meines Studiums und der Erstellung dieser Doktorarbeit. Ohne Euch wäre das hier nicht möglich gewesen.

Martina und Markus danke ich für die wertvollen Tipps beim Schreiben der Arbeit.

Zum Schluss sei meinen Freunden für die Geduld, Unterstützung während der Arbeit gedankt.

Der Uni Rostock möchte ich für die Hilfe und Zusammenarbeit danken. Hierbei sei die Kardiologie besonders angesprochen.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass keine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades vorliegt.

Bochum, Oktober 2020

Mohamad Aboukoura