

Aus der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
des Deutschen Herzzentrums Berlin
Stiftung des bürgerlichen Rechts

DISSERTATION

**Zerebrale Perfusionsstrategien bei der operativen Versorgung von
akuten Aortendissektionen Typ A nach Stanford**

**Cerebral perfusion strategies in operative treatment of acute aortic
dissections Stanford type A**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Leonard Veith Pitts
aus Großburgwedel

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	IV
2. Abbildungsverzeichnis.....	VI
3. Tabellenverzeichnis.....	VII
4. Zusammenfassung.....	VIII
5. Abstract.....	X
6. Einleitung.....	1
6.1. Definition der akuten Aortendissektion	1
6.2. Klassifikation	1
6.3. Inzidenz und epidemiologische Daten.....	3
6.4. Risikofaktoren.....	4
6.5. Klinische Präsentation und Komplikationen	6
6.5.1. Penn-Klassifikation	9
6.6. Diagnostik.....	10
6.7. Therapie.....	13
6.7.1. Extrakorporale Zirkulation und zerebrale Protektion.....	18
6.7.2. Tiefer, hypothermer Kreislaufstillstand	22
6.7.3. Retrograde Kopferfusion.....	23
6.7.4. Antegrade Kopferfusion	24
6.7.5. Unilaterale und bilaterale antegrade Kopferfusion	25
6.8. Zielsetzung und Fragestellung.....	27
7. Material und Methoden.....	28
7.1. Beschaffung und Aufbewahrung der Daten.....	28
7.2. Ein- und Ausschlusskriterien	29
7.3. Definition verwendeter klinischer Parameter.....	31
7.3.1. Demographische Daten und Vorerkrankungen	31
7.3.2. Evaluation des präoperativen Status	31
7.3.3. Abschätzung einer präoperativen Malperfusion	33
7.3.4. Penn-Klassifikation	35
7.3.5. Echokardiographische Befunde.....	36
7.3.6. Operative Daten.....	36
7.3.7. Postoperative Daten.....	38
7.3.8. Mortalität.....	38
7.3.9. Definition des neurologischen Outcomes	39
7.4. Statistische Auswertung	40
7.5. Ethische und rechtliche Voraussetzungen.....	41
8. Ergebnisse.....	42
8.1. Demographische Daten und Vorerkrankungen.....	42
8.2. Präoperative Daten.....	43
8.3. Operative Daten.....	44
8.4. Postoperative Daten und Mortalität	46

8.4.1.	Neurologisches Outcome	47
8.5.	TriMatch: Propensity-Score-Matching für uACP vs. bACP vs. RCP.....	48
8.5.1.	Post-Match: Demographische Daten und Vorerkrankungen	55
8.5.2.	Post-Match: Präoperative Daten.....	56
8.5.3.	Post-Match: Operative Daten	57
8.5.4.	Post-Match: Postoperative Daten und Mortalität	58
8.5.5.	Post-Match: Neurologisches Outcome	59
9.	Diskussion	61
9.1.	Beurteilung der Ergebnisse.....	61
9.1.1.	Patientenkollektiv	61
9.1.2.	Operative Daten.....	65
9.1.3.	Pre-Match: Postoperativer Verlauf und neurologisches Outcome	70
9.1.4.	Post-Match: Postoperativer Verlauf und neurologisches Outcome	72
9.2.	Einflussfaktoren auf Mortalität und neurologisches Outcome	73
9.3.	Wirksamkeit der retrograden zerebralen Perfusion.....	81
9.4.	Antegrade zerebrale Perfusion mit moderater Hypothermie: die Methode der Wahl?	84
9.5.	Unilateral oder bilateral?	87
9.6.	Limitationen der Studie	89
9.7.	Fazit & Ausblick	93
10.	Literaturverzeichnis.....	95
11.	Eidesstaatliche Erklärung	115
12.	Anteilerklärung an erfolgter Publikation.....	116
13.	Publikationsliste	117
14.	Lebenslauf.....	118
15.	Danksagung.....	119
16.	Bescheinigung Statistik	120

1. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AAS	Akutes Aortensyndrom
ACP	Antegrade zerebrale Perfusion
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AKI	Acute Kidney Injury
AMDS®	Ascyrus Medical Dissection Stent®
ANOVA	Varianzanalyse
ANV	Akutes Nierenversagen
AoG	Aortographie
ATP	Adenosintriphosphat
bACP	Bilaterale antegrade zerebrale Perfusion
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Koronararterieller Bypass
cCT	Cranielle Computertomographie
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CT	Computertomographie
DHCA	Tiefer hypothermer Kreislaufstillstand
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ESC	European Society of Cardiology
ET	Elephant Trunk

EVAR	Endovaskuläre Aortenreparatur
FET	Frozen Elephant Trunk
FFP	Fresh Frozen Plasma
GERAADA	German Registry for Acute Aortic Dissection Type A
HCA	Hypothermer Kreislaufstillstand
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IRAD	International Registry of Acute Aortic Dissection
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCOS	Low-Cardiac-Output-Syndrome
MRT	Magnetresonanztomographie
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NPOND	Neues postoperatives neurologisches Defizit
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
O ₂	Sauerstoff
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
RCP	Retrograde zerebrale Perfusion
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
STS ACSD	Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TEVAR	Thorakale endovaskuläre Aortenreparatur
TK	Thrombozytenkonzentrat
TTE	Transthorakale Echokardiographie
uACP	Unilaterale antegrade zerebrale Perfusion
V.	Vena
VAD	Ventrikuläres Herzunterstützungssystem
VSRR	Valve-sparing Root Replacement
Z.n.	Zustand nach

2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation der Aortendissektion nach Stanford und DeBakey (6).....	2
Abbildung 2: Intraoperativer Befund einer Typ A Dissektion mit Wandhämatom in der Aorta ascendens.....	13
Abbildung 3: Intraoperative Darstellung des wahren und falschen Lumens in der Aorta ascendens.....	14
Abbildung 4: Suprakoronarer Ascendensersatz (92)	15
Abbildung 5: Wurzelersatz mit einem klappentragenden Conduit (92)	15
Abbildung 6: Darstellung der Invasivität bogenchirurgischer Maßnahmen (92)	16
Abbildung 7: Konventioneller Elephant Trunk (92)	17
Abbildung 8: Frozen Elephant Trunk (92)	17
Abbildung 9: Mögliche Anschlüsse an die HLM mit intraoperativer Anlage einer Aortenklemme	20
Abbildung 10: Schematische Darstellung der RCP (200).....	23
Abbildung 11: Schematische Darstellung der uACP (links) und der bACP (rechts) (200).....	26
Abbildung 12: Flowchart des Gruppenbildungsprozesses	30
Abbildung 14: Triangle-Plot vor dem Matching.....	48
Abbildung 15: Covariate-Balance-Plot der Effektgröße vor und nach Propensity-Score- Adjustierung	49
Abbildung 16: Balance Plots der demographischen Variablen I	50
Abbildung 17: Balance-Plots der demographischen Variablen II.....	51
Abbildung 18: Balance-Plots der Variablen des präoperativen Status	52
Abbildung 19: Balance-Plots der echokardiographischen Variablen	53
Abbildung 20: Balance-Plots der operativen Variablen.....	53
Abbildung 21: Triangle-Plot nach dem Matching.....	54

3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für das Auftreten einer Aortendissektion; modifiziert nach (4, 6, 31, 34-36)	4
Tabelle 2: Systematik der Penn-Klassifikation; modifiziert nach (62)	10
Tabelle 3: Bildgebende Verfahren zur Diagnose einer akuten Aortendissektion; modifiziert nach (6, 71, 73-76).....	12
Tabelle 4: Stufen der Hypothermie mit Temperaturgrenzen und tolerierbarer zerebraler Ischämiezeit; modifiziert nach (130).....	21
Tabelle 5: Verwendete Parameter für demographische Daten und Vorerkrankungen.....	31
Tabelle 6: Definition der verwendeten präoperativen Befunde in der Echokardiographie.....	36
Tabelle 7: Verwendete operative Daten und Parameter	37
Tabelle 8: Baseline-Charakteristika der drei Perfusionsgruppen	42
Tabelle 9: Präoperativer Status, Malperfusion und echokardiographische Befunde der drei Perfusionsgruppen	43
Tabelle 10: Operative Daten der drei Perfusionsgruppen	44
Tabelle 11: Postoperativer Verlauf und Mortalität der drei Perfusionsgruppen	46
Tabelle 12: Neurologisches Outcome der drei Perfusionsgruppen	47
Tabelle 13: Baseline-Charakteristika der drei Perfusionsgruppen nach dem Matching	55
Tabelle 14: Präoperativer Status, Malperfusion und echokardiographische Befunde der drei Perfusionsgruppen nach dem Matching	56
Tabelle 15: Operative Daten der drei Perfusionsgruppen nach dem Matching	57
Tabelle 16: Postoperativer Verlauf und Mortalität der drei Perfusionsgruppen nach dem Matching.....	58
Tabelle 17: Neurologisches Outcome der drei Perfusionsgruppen nach dem Matching	59
Tabelle 18: Überblick über die aktuelle Literatur bezüglich zerebraler Protektion und neurologischem Outcome bei der Versorgung akuter Typ A Dissektionen; modifiziert nach (198, 256).....	75

4. Zusammenfassung

Einleitung: Bei der akuten Aortendissektion Typ A nach Stanford handelt es sich um ein lebensgefährliches Krankheitsbild, welches einer sofortigen operativen Therapie bedarf. Um das Risiko perioperativer Schlaganfälle zu reduzieren, existieren verschiedene selektive Perfusionsstrategien wie die retrograde- (RCP) und antegrade zerebrale Perfusion (ACP), wobei letztere unilateral (uACP) oder bilateral (bACP) erfolgen kann. Ziel dieser Arbeit ist es, die Perfusionstechniken anhand des neurologischen Outcomes, gemessen an der Inzidenz neuer postoperativer neurologischer Defizite (NPOND), miteinander zu vergleichen.

Methodik: In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 824 Patienten/innen mit akuter Typ A Dissektion analysiert, die im Zeitraum 2000 - 2019 operativ mit einer offenen, distalen Anastomose unter Verwendung einer selektiven zerebralen Perfusion am DHZB versorgt wurden und die weiteren Einschlusskriterien erfüllten. Die Patienten/innen wurden anhand der Perfusionstechniken in drei Gruppen eingeteilt, mittels Propensity-Score-TriMatch unter Bildung von Triplets 1:1:1 gematcht und davor sowie danach mittels ANOVA und Chi²-Test verglichen. Der primäre Endpunkt wurde als OP-assoziiertes zerebrales NPOND definiert.

Ergebnisse: Vor dem Matching lag die Inzidenz von OP-assoziierten zerebralen NPOND in der uACP-Gruppe (n=198) bei 7.1%, in der bACP-Gruppe (n=95) bei 13.7% und in der RCP-Gruppe (n=531) bei 5.6% (p=0.018). Im Rahmen des Matchingprozesses ergaben sich Triplets zu je 62 Patienten/innen pro Gruppe. Die Inzidenz nach dem Matching lag bei jeweils 12.9%, 11.3% und 12.9% in der uACP-, bACP- und RCP-Gruppe (p=0.952). Auch die 30-Tages-Mortalität von jeweils 14.5%, 17.7% und 17.7% in der uACP-, bACP- und RCP-Gruppe unterschied sich nicht signifikant voneinander (p=0.857). Hierbei war jedoch die RCP-Gruppe unter tiefer Hypothermie mit der signifikant längsten Operations- (p<0.001) und Perfusionszeit (p<0.001) sowie dem höchsten Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten (p<0.001) und Fresh-Frozen-Plasma-Einheiten (p<0.001) assoziiert.

Schlussfolgerung: Beim Vergleich der drei zerebralen Perfusionsstrategien nach dem Matching konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des neurologischen Outcomes und der Mortalität beobachtet werden. Dieses Ergebnis bestätigt, dass jede der drei zerebralen Perfusionsstrategien sicher anwendbar bei der chirurgischen Versorgung von akuten Typ A Dissektionen ist, wobei der Einsatz der ACP in Kombination mit moderater Hypothermie

hinsichtlich Operations- und Perfusionszeit sowie dem Transfusionsbedarf vorteilhaft erscheint. Die Durchführung eines Propensity-Score-TriMatch stellt eine adäquate Vergleichsmethode dar und verdeutlicht die schwierige Vergleichbarkeit der zerebralen Perfusionsstrategien.

5. Abstract

Introduction: Acute type A aortic dissection is a life-threatening event that requires immediate surgical treatment. To reduce the risk of perioperative stroke, different selective cerebral perfusion strategies have been developed, such as retrograde (RCP) and antegrade cerebral perfusion (ACP), whereas the latter can be performed as unilateral (uACP) or bilateral antegrade cerebral perfusion (bACP). The aim of this study is to compare the three cerebral perfusion techniques in terms of neurological outcome based on the incidence of new postoperative neurological deficits (NPOND).

Methods: In this retrospective study a total of 824 patients with acute type A aortic dissection were analyzed who received surgical treatment with an open, distal anastomosis in combination with a selective cerebral perfusion technique at the German Heart Center Berlin between 2000 and 2019 and met the inclusion criteria. Patients were divided into three groups based on the cerebral perfusion technique. This was followed by a propensity-score-TriMatch of the three perfusion groups with formation of patient triplets 1:1:1. Before and after matching, the three perfusion groups were compared using ANOVA and Chi²-test. The primary endpoint of the study was defined as operation-related cerebral NPOND.

Results: Before matching, the incidence of operation-related cerebral NPOND was 7.1% in the uACP group (n=198), 13.7% in the bACP group (n=95) and 5.6% in the RCP group (n=531) (p=0.018). The matching process resulted in triplets of 62 patients per group. The incidence after matching was 12.9%, 11.3% and 12.9% in the uACP, bACP and RCP group, respectively (p=0.952). Similarly, there was no significant difference in 30-day mortality of 14.5%, 17.7% and 17.7% in the uACP, bACP and RCP group, respectively (p=0.857). Here, the RCP group was associated with significantly longest operation (p<0.001) and cardiopulmonary bypass time (p<0.001) as well as highest transfusion requirements of red blood cell concentrates (p<0.001) and fresh frozen plasma units (p<0.001).

Conclusion: The comparison of the three cerebral perfusion strategies after matching did not show any significant differences in neurological outcome and mortality. This result confirms that each of the three cerebral perfusion strategies can be safely applied in the surgical management of acute type A dissections, while the use of ACP in combination with moderate hypothermia appears to be advantageous in terms of operative and cardiopulmonary bypass times as well as transfusion

requirements. Performing a propensity-score-TriMatch represents an adequate method of comparison and highlights the difficult comparability of cerebral perfusion strategies.

6. Einleitung

6.1. Definition der akuten Aortendissektion

Die menschliche Aorta besteht von innen nach außen aus drei Schichten: aus der dünnen, endothelbedeckten Tunica intima, der prominenten, größtenteils aus glatter Muskulatur bestehenden Tunica media in der Mitte und außen aus der bindegewebigen Tunica adventitia. Bei der akuten Aortendissektion kommt es zu einer Ruptur der Tunica intima mit konsekutiver Einblutung in die Tunica media. Durch die Progression der Blutung entsteht eine Längsspaltung innerhalb der Tunica media entlang der Aorta, was der Dissektion entspricht (1). Dies geschieht meist antegrad in Richtung des Blutstroms, kann aber in selteneren Fällen auch retrograd erfolgen (2). Dabei entstehen zwei voneinander getrennte Lumina, welche durch die Dissektionsmembran separiert werden: ein wahres Lumen, welches dem ursprünglichen physiologischen Lumen der Aorta entspricht, und ein falsches Lumen, welches blind endet oder aber an einer anderen Stelle wieder Verbindung zum wahren Lumen herstellen kann. Der Anfang bzw. der Eintritt der Dissektion wird als „Entry“ bezeichnet, die mögliche erneute Verbindung des falschen zum wahren Lumen als „Re-Entry“ (3, 4). Die Expansion des falschen Lumens ist individuell und kann zur partiellen oder gar vollständigen Verdrängung des wahren Lumens führen. Zusätzlich kann sich die Dissektion auch auf abgehende Gefäße ausweiten, was zum Auftreten von Ischämien führen kann. Allerdings muss das nicht immer der Fall sein, da in einigen Fällen auch eine suffiziente Perfusion über das falsche Lumen möglich ist. Dabei muss der Beginn der Dissektion nicht immer ein Einriss der Tunica intima sein. Reißen die Vasa vasorum der Aorta ein, die sich in der Tunica adventitia befinden und die Wandschichten der Aorta mit Blut versorgen, so kann dies ebenfalls über eine intramurale Hämatombildung eine Aortendissektion verursachen (5). Eine Ruptur oder fortschreitende Ulzeration eines arteriosklerotischen Plaques der Aorta kann auch zur Ausbildung einer Dissektion führen. Kommt es in Folge einer Aortendissektion zur Ruptur aller drei Wandschichten, also auch der Tunica adventitia, so spricht man von einer Aortenruptur (6, 7).

6.2. Klassifikation

Die akute Aortendissektion gehört zum Spektrum des akuten Aortensyndroms (AAS), zu dem ebenfalls noch das intramurale Hämatom sowie das penetrierende Aortenulcus gehören, die sich in ihrem klinischen Erscheinungsbild ähneln und aus denen sich ebenfalls eine Aortendissektion

entwickeln kann (6, 7). Das AAS umfasst neben diesen drei Pathologien außerdem die Aortenruptur sowie die traumatische und iatrogene lokalisierte Aortendissektion (8, 9). Die akute Aortendissektion ist der häufigste Grund für ein AAS (10). Es existieren zwei Klassifikationssysteme für die Aortendissektion: Die gebräuchlichste Klassifikation ist die Klassifikation nach Stanford, bei der die Dissektion in eine Typ A- oder eine Typ B Dissektion eingeteilt wird. Ist die Aorta ascendens von der Dissektion betroffen, so handelt es sich um eine Typ A Dissektion, unabhängig von ihrer Länge. Bleibt sie ausgespart, so liegt eine Typ B Dissektion vor (11). Die etwas ältere und weniger verwendete Klassifikation nach DeBakey unterteilt hingegen in drei Subtypen: Bei der Dissektion nach DeBakey Typ I sind sowohl Aorta ascendens sowie descendens betroffen, wohingegen bei einer DeBakey Typ II Dissektion nur die Aorta ascendens und bei einer DeBakey Typ III Dissektion nur die Aorta descendens disseziiert sind (12). Damit entsprechen die DeBakey Typ I und II Dissektionen rein formell einer Typ A Dissektion und die DeBakey Typ III Dissektion einer Typ B Dissektion nach Stanford.

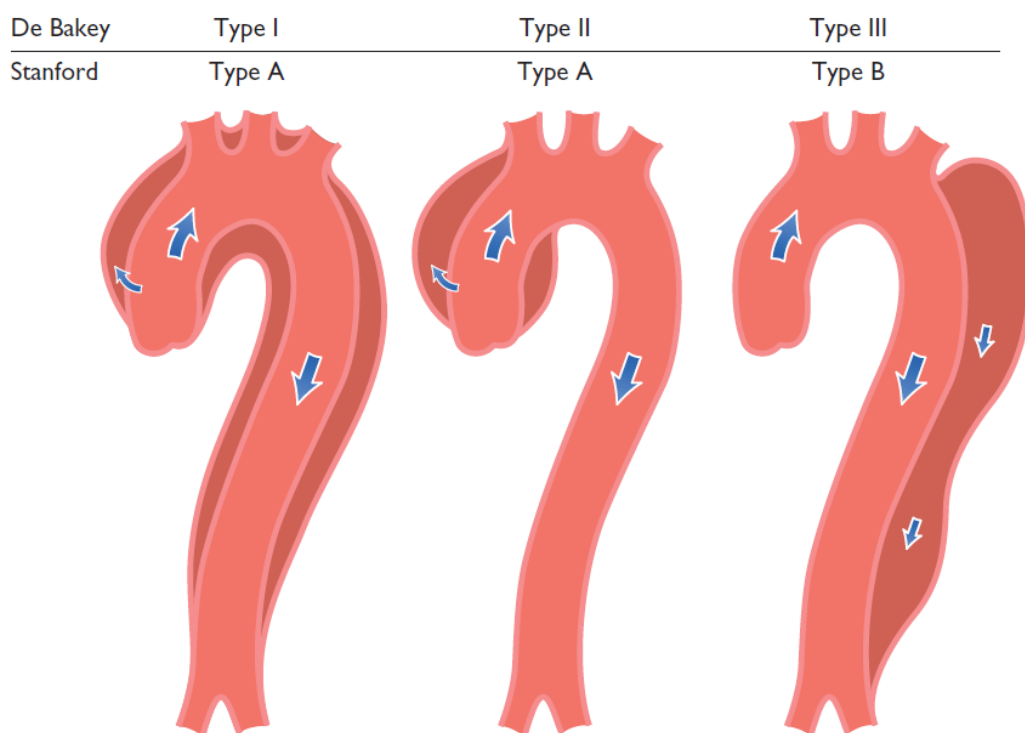


Abbildung 1: Klassifikation der Aortendissektion nach Stanford und DeBakey (6)

6.3. Inzidenz und epidemiologische Daten

Die Inzidenz der Typ A Dissektion unterscheidet sich in verschiedenen Studien. Mészáros et al. beschreiben eine Inzidenz von 2,9/100.000 Einwohner/innen pro Jahr, Pacini et al. von 4,7/100.000 pro Jahr, die Oxford Vascular study beispielsweise 6/100.000 pro Jahr und eine Studie von Kurz et al. untersuchte die Inzidenz in der Region Berlin und Brandenburg und kam auf 11,9/100.000 pro Jahr (13-16). Generell stellt die Typ A Dissektion also ein eher seltenes Krankheitsbild dar. Die Erfassung einer genauen Inzidenz erweist sich allerdings als schwierig, da etwa 40-50% der Betroffenen versterben, bevor sie ein Krankenhaus erreichen (15, 17). Daher ist die Dunkelziffer an nicht-diagnostizierten Typ A Dissektionen wahrscheinlich höher als bislang angenommen und erreicht laut Wundram et al. bis zu 50% (18). Prozentual ist die Typ A Dissektion mit etwa 71% aller Dissektionen deutlich häufiger als die Typ B Dissektion mit 29% (15).

Das Risiko einer Aortendissektion steigt mit zunehmendem Lebensalter an, wobei Männer deutlich häufiger betroffen sind als Frauen (19). In einem internationalen Aortendissektionsregister, dem „International Registry of Acute Aortic Dissection“ (IRAD), sind rund zwei Drittel der Personen männlich mit einem durchschnittlichen Alter von 63 Jahren und ein Drittel weiblich mit durchschnittlich 67 Jahren (20). Analog dazu existiert ebenfalls ein deutsches Register, das sog. „German Registry for Acute Aortic Dissection Type A“ (GERAADA). Hier kann eine sehr ähnliche Alters- und Geschlechterverteilung beobachtet werden. Das Durchschnittsalter beträgt hier 60 Jahre und 63% sind männlich (21). Das Geschlechterverhältnis verschiebt sich jedoch mit zunehmendem Alter. Während in den jüngeren Altersgruppen unter 75 Jahren wesentlich mehr Männer betroffen sind, ist das Verhältnis von Männern zu Frauen ab 75 Jahren mit 49% zu 51% das erste Mal umgekehrt. Im IRAD sind nur noch 29% der Männer mit einer Typ A Dissektion 70 Jahre oder älter, während sich knapp 50% der Frauen in dieser Altersgruppe befinden (22).

Zusätzlich lässt sich ein saisonales Verteilungsmuster von Aortendissektionen beobachten. Die meisten Dissektionen ereignen sich demnach in den Wintermonaten, wobei der Januar oftmals einen Häufigkeitsgipfel darstellt (23-26).

Wie bedrohlich eine Typ A Dissektion ist, wird von ihrer Mortalität und Prognose verdeutlicht: Die initiale Mortalität, oftmals bedingt durch eine Aortenruptur, liegt bei etwa 40%. Pro Stunde versterben ca. 1-2 % der unbehandelten Patienten/innen (13, 17, 27, 28). Eine definitive Aussage

über die Gesamtmortalität erweist sich als schwierig, da sich die Prognose einer konservativen Therapie zu einer operativen Therapie massiv unterscheidet (29). Zusätzlich unterliegt die perioperative Mortalität einer großen Anzahl von abhängigen und unabhängigen Risikofaktoren. Als Orientierungshilfe können die aktuellen Ergebnisse einiger Register dienen. Die 30-Tages-Mortalität aller operierten Patienten/innen im GERAADA beträgt 16.9%, im IRAD ergibt sich eine perioperative Mortalität von 18% und im nordamerikanischen Register „Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database“ (STS ACSD) liegt sie bei 17.4 % (30-32). Im IRAD konnte außerdem festgestellt werden, dass Frauen, auch wenn sie insgesamt weniger oft betroffen sind als Männer, eine höhere Mortalitätsrate aufweisen, was auf die „atypische“ Symptomatik und dadurch oftmals verzögerte Diagnosestellung zurückgeführt wird (6, 31, 33).

6.4. Risikofaktoren

Es existieren eine Vielzahl an bereits identifizierten Risikofaktoren, die das Auftreten einer Aortendissektion begünstigen. Diese sollen im Folgenden in Tabelle 1 aufgeführt werden:

Tabelle 1: Risikofaktoren für das Auftreten einer Aortendissektion; modifiziert nach (4, 6, 31, 34-36)

-
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren und daraus resultierende Arteriosklerose:
 - Arterielle Hypertonie; oft unzureichend eingestellt und länger bestehend
 - Dyslipidämie
 - Rauchen

 - Höheres Alter

 - Männliches Geschlecht

 - Drogen: Kokain- oder Amphetaminabusus

 - Schwangerschaft

 - Idiopathische sowie non-syndromale, familiäre Aortenaneurysmata und -ektasien ohne bislang bekannten genetischen Ursprungs

 - Idiopathische, zystische Mediadegeneration Erdheim-Gsell

 - Hereditäre Bindegewebserkrankungen:
 - Marfan-Syndrom
 - Turner-Syndrom
 - Ehlers-Danlos-Syndrom
 - Loyes-Dietz-Syndrom
-

-
- Hereditäre Vaskulopathien:
 - Bikuspidale Aortenklappe
 - Aortenisthmusstenose

 - Inflammatorische Vaskulopathien:
 - Autoimmunerkrankungen: Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis, systemischer Lupus erythematodes, rheumatische Aortitis, Morbus Ormond, Morbus Behçet
 - Infektionserkrankungen: Syphilis, Tuberkulose, mykotische und andere bakterielle Aortitiden

 - Traumatische Risikofaktoren:
 - Dezelerationstraumata wie z.B. Autounfälle
 - Stürze aus größerer Höhe

 - Iatrogene Risikofaktoren:
 - Interventionelle, katheterbasierte Verfahren:
 - Koronarangiographie
 - Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)
 - Komplikation nach erfolgter (thorakaler) endovaskulärer Aortenreparatur (TEVAR/EVAR)
 - Intraoperative Manipulationen an der Aorta oder Zustand nach kardiochirurgischen Eingriffen:
 - Kanülierung der Aorta im Rahmen des Anschlusses an die Herz-Lungen-Maschine
 - Partielles oder totales Klemmen der Aorta
 - Aortotomie, Graft-Anastomosen
-

Der häufigste und bedeutsamste kardiovaskuläre Risikofaktor für das Entstehen einer Aortendissektion ist die arterielle Hypertonie, sie ist laut IRAD bei bis zu 75% der Betroffenen vorhanden (31). Übergewicht als klassischer kardiovaskulärer Risikofaktor ist hierbei vor allem mit einem Auftreten in jüngeren Jahren sowie einem prolongierten und teils komplikationsreicheren postoperativen Verlauf assoziiert (37-40). Beim Diabetes mellitus, ebenfalls einem klassischen kardiovaskulären Risikofaktor, verhält es sich paradoxerweise genau umgekehrt. In einigen Studien konnte beobachtet werden, dass Patienten/innen mit Diabetes ein geringeres Risiko für das Entstehen einer Aortendissektion hatten (41, 42).

Die Genese einer Aortendissektion ist demnach multifaktoriell. Zusammenfassend lassen sich die oben genannten Risikofaktoren zwei pathophysiologischen Mechanismen didaktisch zuordnen: Während Faktoren wie die arterielle Hypertonie, eine bikuspidale Aortenklappe oder eine chirurgische Manipulation den Stress auf die Tunica intima erhöhen und dadurch einen Einriss begünstigen, verringern hereditäre Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom, eine inflammatorische Degeneration wie bei der cystischen Mediadegeneration oder ein zunehmendes Alter die Resistenz und Integrität der Tunica media der Aorta (34-36).

6.5. Klinische Präsentation und Komplikationen

Plötzlich einsetzende stechende Brustschmerzen mit maximaler Intensität bilden das häufigste Symptom einer Typ A Dissektion. Rücken- und Bauchschmerzen sind ebenfalls häufige Symptome, werden aber häufiger in Zusammenhang mit einer Typ B Dissektionen beobachtet (31). Eine wandernde, reißende Schmerzqualität, die oftmals spezifisch einer Aortendissektion aufgrund ihrer Pathophysiologie zugeordnet wird, wird insgesamt deutlich weniger beobachtet, als man vermutet, gilt jedoch als prädiktiver Faktor für eine Dissektion (10, 43). Das Auftreten einer Synkope oder von Pulsdefiziten an Extremitäten oder den Carotiden sind ebenfalls häufige Symptome (44, 45). Die neurologische Symptomatik ist sehr variabel und häufig transient. Sie ist oftmals durch eine zerebrale, spinale oder periphere Malperfusion bedingt, kann aber auch Ausdruck von Embolien oder genereller Hypotension sein. Mögliche Symptome reichen von einer somnolenten, soporösen oder komatösen Bewusstseinslage über fokalneurologische Defizite wie Hemiparesen und -plegien, Paraplegien, Par- und Dysästhesien sowie eher unspezifischen Symptomen wie einer Anisokorie, Krampfanfällen, Dysarthrien, Amnesien oder Visusverlusten (46, 47). Initial können sich Patienten/innen mit einer Typ A Dissektion hyperten präsentieren, wobei eine hypertone Kreislaufsituation bei einer Typ B Dissektion wesentlich häufiger anzutreffen ist (44). Den größten Anteil bilden normotensive Verläufe. Etwa ein Viertel der Betroffenen mit einer Typ A Dissektion ist hämodynamisch kompromittiert (systolischer Blutdruck $< 100\text{mm Hg}$), davon befindet sich etwa die Hälfte im Schock (10). Ein relativ spezifisches Zeichen für eine Aortendissektion ist eine systolische Blutdruckdifferenz $> 20\text{mmHg}$ in beiden Armen, was ein einfaches und schnelles, differentialdiagnostisches Tool darstellt (48).

Die große Bandbreite an Komplikationen, die bei einer Aortendissektion möglich sind, kann die Diagnose genauso erleichtern wie erschweren, vor allem dann, wenn kein typischer Thoraxschmerz auftritt (46, 49). Die Malperfusion von diversen Organsystemen, welche ein spezifisches Merkmal der Aortendissektion darstellt und bei etwa einem Drittel der Patient/innen auftritt, maskiert das Krankheitsbild zu Teilen nicht nur, sondern ist darüber hinaus laut Czerny et al. ein wichtiger Prognosefaktor für das Outcome (50). Die Komplikationen werden im Folgenden abgehandelt:

- **Aortenruptur:** Kommt es in Folge der Dissektion zum Einriss der Tunica adventitia und somit aller Wandschichten der Aorta, spricht man von einer Aortenruptur. Sie ist die Haupttodesursache bei einer Aortendissektion, führt in der Regel zum Einsetzen eines fulminanten hypovolämischen Schocks und ist für eine prähospitalen Mortalität von bis zu 40%

verantwortlich (6, 17). Daneben sind ebenfalls Verläufe mit einer gedeckten Aortenruptur möglich, bei der die Blutung durch Kompression umliegenden Gewebes sistiert und die Betroffenen somit hämodynamisch vorerst stabil bleiben (6). Patienten/innen mit rupturierter Typ A Dissektion, die noch chirurgisch versorgt werden, unterliegen trotzdem einer höheren perioperativen Mortalität im Gegensatz zu nicht-rupturierten Typ A Dissektionen (51).

- Perikarderguss und Perikardtamponade: Bei Dissektion und partieller Ruptur der Aortenwurzel kann das falsche Lumen Anschluss an den Perikardraum erhalten. Dadurch kann es zur Ausprägung eines Perikardergusses und - falls dieser hämodynamisch relevant wird - zu einer Perikardtamponade kommen. Eine Perikardtamponade kann in den Daten des IRAD bei knapp 19% der Fälle beobachtet werden und ist dort mit einer Verdopplung der Mortalität assoziiert (52).
- Aortenklappeninsuffizienz: Eine Insuffizienz der Aortenklappe (AI) tritt sehr häufig bei einer Typ A Dissektion auf. Jex et al. beispielsweise beschreiben in ihrer Kohorte eine Inzidenz von 58% (53). Der Mechanismus der AI bei einer Aortendissektion ist vielfältig. Dabei spielen die Erweiterung der Aortenwurzel und des -anulus, der Integritätsverlust der Klappe bzw. einzelner Segel oder sogar das Unvermögen eines suffizienten Klappenschlusses aufgrund der hineinragenden Dissektionsmembran eine große Rolle. Die AI ist ein häufiger Teilfaktor für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei einer Typ A Dissektion, da sie zur kardialen Dekompensation führen und im Vollbild eines kardiogenen Schocks münden kann (6). Eine orientierende Auskultation zur Erfassung eines diastolischen Strömungsgeräusches kann somit ein wichtiger Hinweis sein. Im IRAD kann dieses bei 44% der Patienten/innen mit einer Typ A Dissektion detektiert werden (10).
- Schock und Reanimation: Aufgrund einer Aortenruptur, einer AI, einer Tamponade oder myokardialen Ischämie kann die Typ A Dissektion initial zum Vollbild eines hypovolämischen oder kardiogenen Schocks führen, was sich in einer deutlich höheren Komplikationsrate und Mortalität widerspiegelt (54). Dasselbe gilt für den Fall einer notwendigen präoperativen kardiopulmonalen Reanimation, bei der der Unterschied sogar noch deutlicher ausfällt (55).
- Myokardiale Ischämie: Wie auf alle anderen abgehenden Gefäße der Aorta kann sich die Dissektion auch auf die Koronargefäße ausweiten. Teilweise kommt es auch zum Abriss eines oder beider Ostien oder zur Verlegung dieser durch die Dissektionsmembran. Dies kann zu einer koronaren Malperfusion führen, die sich in den typischen myokardialen Ischämiezeichen

bemerkbar machen und im schlimmsten Falle zu fulminanten Links- oder Rechtsherzinfarkten führen kann (56). Eine koronare Malperfusion tritt bei ca. 10-15% der Fälle auf und stellt darüber hinaus einen unabhängigen Risikofaktor für erhöhte Mortalität dar (50, 57).

- **Zerebrale Ischämie:** Durch die Dissektion der supraaortalen Gefäße oder Verlegung dieser durch die Dissektionsmembran, insbesondere des Truncus brachiocephalicus und der beiden Aa. carotides communes, kann es zu einer zerebralen Malperfusion kommen, die sich in den o.g. Symptomen äußern und schlimmstenfalls zu irreversiblen, ischämischen Schäden führen kann. Etwa 11% der operativ versorgten Patienten/innen des GERAADA sind davon betroffen (50). Eine präoperative, zerebrale Malperfusion, die sich beispielsweise in einer Apoplexsymptomatik äußern kann, erhöht signifikant das Risiko für bleibende zentrale, neurologische Defizite und steigert nachweislich die Morbidität und Komplikationsrate (47, 50, 58).
- **Spinale Ischämie:** Bei Ausweitung der Dissektion auf Spinalarterien, die aus der Aorta abgehen, wie zum Beispiel der A. radicularis magna, oder konsekutiver Minderperfusion anderer, rückenmarksversorgender Arterien, wie der A. spinalis anterior, kann es zur Ausprägung einer spinalen Malperfusion kommen. Diese kann sich abhängig von der Segmenthöhe in einer akuten Querschnittssymptomatik, einer Paraplegie, Blasen- und Mastdarmfunktionsstörungen oder Hypästhesien äußern. Sie tritt in 1-2% der Fälle vergleichsweise selten auf, ist aber signifikant mit einer Erhöhung der Mortalität sowie der Persistenz von postoperativen, ischämischen Schäden des Myelons verbunden (46, 50).
- **Viszerale Ischämie:** Sind der Truncus coeliacus und/oder die Mesenterialarterien von der Dissektion betroffen oder deren Abgänge verlegt, kann es zur Ausbildung einer viszeralen Malperfusion kommen, die bis hin zur Ausprägung eines akuten Abdomens führen kann. Patienten/innen mit viszeraler Malperfusion präsentieren sich deutlich häufiger mit abdominellen Schmerzen (59). Zwar tritt eine viszerale Malperfusion mit 4-6% vergleichsweise selten auf, ist aber ein starker unabhängiger Risikofaktor für eine Erhöhung der Mortalität sowie dem Auftreten postoperativer, viszeraler Ischämien (50, 59).
- **Renale Ischämie:** Durch die Dissektion kann es ebenfalls zu einer renalen Malperfusion kommen, die aber auch Folge einer länger anhaltenden Hypotension oder eines akuten Schockgeschehens sein kann. Sie äußert sich häufig in einem prä- bzw. perioperativen, akuten Nierenversagen (ANV) und wird in der Literatur mit einer etwas breiteren Inzidenz von 9-23%

angegeben (50, 59-61). Eine präoperative, renale Malperfusion erhöht signifikant das Risiko für die Entwicklung einer postoperativ eingeschränkten Nierenfunktion (50).

- Periphere Ischämie: Reicht die Dissektion bis in die Peripherie oder werden die Abgänge der arm- oder beinversorgenden Arterien durch die Dissektionsmembran verschlossen, kann es zur Ausprägung einer peripheren Malperfusion kommen, die sich schlimmstenfalls im Vollbild einer Extremitätenischämie bemerkbar machen kann. Dabei sind Verläufe singulärer Extremitätenischämien bis hin zur Ausprägung eines Leriche-Syndroms möglich, bei dem es zum totalen Verschluss der Aorta abdominalis distal der Aa. renales kommt. Die Symptome entsprechen oftmals denen eines akuten, arteriellen Gefäßverschlusses. Ein Pulsdefizit, welches ebenfalls ein unabhängiger Prädiktor für erhöhte Mortalität bei einer Typ A Dissektion darstellt, kann hierbei häufig Hinweis auf das Vorliegen einer peripheren Malperfusion sein, sollte jedoch nie als einziges Kriterium herangezogen werden, da Pulsdefizite auch Ausdruck einer Zentralisierung im Rahmen eines Schockgeschehens sein können (45).

6.5.1. Penn-Klassifikation

Die Mortalität und Prognose einer Typ A Dissektion werden maßgeblich durch das Vorliegen bzw. die Abwesenheit von Ischämien beeinflusst. Diese resultieren entweder aus der direkten Malperfusion von Organen oder sind Ausdruck einer systemischen Ischämie aufgrund kardialer Dekompensation oder Zusammenbruch der Hämodynamik. Aus diesem Grund führten Augoustides et al. an der Universität Pennsylvania eine prospektive Beobachtungsstudie durch, bei der alle Patienten/innen, die bei einer Typ A Dissektion standardmäßig operativ versorgt wurden, präoperativ anhand des Vorliegens oder der Abwesenheit von Ischämien evaluiert und dann in eine von vier „Penn-Klassifikations-Gruppen“ eingeteilt wurden (62):

Tabelle 2: Systematik der Penn-Klassifikation; modifiziert nach (62)

Penn-Klassifikation	Definition
Penn Aa – „No ischemia“	<ul style="list-style-type: none"> • Typ A Dissektion in Abwesenheit einer Ischämie
Penn Ab – „Localized ischemia“	<ul style="list-style-type: none"> • Typ A Dissektion mit Malperfusion und daraus resultierender, lokaler Ischämie eines einzelnen Organsystems oder einzelner Organsysteme (koronar, zerebral, spinal, peripher, viszeral, renal)
Penn Ac – „Generalized ischemia“	<ul style="list-style-type: none"> • Typ A Dissektion mit Zusammenbruch der Hämodynamik und konsekutiver, systemischer Ischämie mit oder ohne kardiale Beteiligung
Penn Abc – „Combined ischemia“	<ul style="list-style-type: none"> • Typ A Dissektion mit lokaler und systemischer Ischämie

Die durchschnittliche perioperative Mortalität lag bei 12.7 %, während sie sich in den einzelnen Subgruppen signifikant davon unterschied: In der Penn Aa-Gruppe lag sie bei 3.1%, in der Penn Ab-Gruppe bei 25.6%, in der Penn Ac-Gruppe bei 17.6% und in der Penn Abc-Gruppe bei 40%. Das Vorliegen einer Ischämie erhöht demnach das Risiko an der Typ A Dissektion zu versterben um das 8,3-fache und ist in 85.7% der Fälle mit dem Tod des Betroffenen assoziiert (62). Anhand der Penn-Klassifikation lässt sich somit eine validierte, präklinische Prognose zur Einschätzung der Mortalität bei Patienten/innen stellen, die operativ bei einer Typ A Dissektion versorgt werden. Sie wird seitdem in vielen klinischen Studien standardmäßig benutzt. Ihre Aussagekraft sowie ihr Trend konnten mehrmals bestätigt werden, wobei sich die Prognosen bezüglich Penn Ab und Penn Ac manchmal unterscheiden (63-66).

6.6. Diagnostik

Da pro Stunde etwa 1-2% der unbehandelten Patienten/innen an einer Typ A Dissektion versterben, ist eine unverzügliche Durchführung der Diagnostik essenziell (13, 27, 28). Aufgrund der vielen unterschiedlichen Symptome, die eine Aortendissektion verursachen kann, kommt es daher nicht selten zu Fehldiagnosen, was den diagnostischen Prozess verlängern und sich daher ungünstig auf das Outcome auswirken kann (33, 67). Das beste Beispiel hierfür ist das akute Koronarsyndrom (ACS): Durch die viel höhere Inzidenz des ACS im Gegensatz zu einem AAS bzw. einer Typ A Dissektion und der teils ähnlichen Symptomatik mit akut einsetzenden

Thoraxschmerzen oder gar positiver myokardialer Ischämieparameter wie erhöhter Troponine oder ST-Streckenhebungen im Elektrokardiogramm (EKG), stellt die Diagnose des ACS die häufigste Fehldiagnose einer akuten Aortendissektion dar (67-70). Die Anamnese, eine präzise und schnelle körperliche Untersuchung sowie die laborchemische Diagnostik können bei der Diagnosefindung entscheidende Hinweise liefern. Den größten Stellenwert in der Diagnostik bei einer akuten Aortendissektion nehmen jedoch bildgebende Verfahren ein, allen voran die kontrastmittelgestützte Computertomographie (CT), die den aktuellen Goldstandard zur Diagnosestellung darstellt (6, 71). Diese sollte außerdem EKG-getriggert erfolgen, um das Risiko für Artefakte und Fehldiagnosen zu reduzieren (72). Die anderen wichtigsten Verfahren sind die transösophageale (TEE) und die transthorakale Echokardiographie (TTE). Die Magnetresonanztomographie (MRT), das Röntgen oder die Aortographie (AoG) spielen eher eine untergeordnete Rolle in der akuten Diagnostik. Die Bildgebung liefert nahezu alle relevanten Informationen, die für eine definitive Diagnosestellung benötigt werden, und bietet darüber hinaus essenzielle Hilfestellung bei der Auswahl unterschiedlicher chirurgischer Therapieoptionen. Zu den wichtigsten Informationen zählen u.a. die Darstellung der Dissektionsmembran, die Ausdehnung der Dissektion und damit die Möglichkeit zur Klassifizierung, die Identifikation des wahren und des falschen Lumens, die Lokalisation des „Entrys“ und ggf. des „Re-Entrys“, die Bestimmung und Quantifizierung einer vorliegenden AI, einer Perikardtamponade oder eines Perikardergusses, die Ausdehnung auf abgehende Gefäße und damit verbundene Malperfusion und Ischämien von einzelnen Organen sowie die Detektion von periaortalen oder mediastinalen Einblutungen, wie es beispielsweise bei einer Aortenruptur der Fall sein kann (6). Die unterschiedlichen, bildgebenden Verfahren, die dabei zur Auswahl stehen, werden im Folgenden in Tabelle 3 zusammengefasst:

Tabelle 3: Bildgebende Verfahren zur Diagnose einer akuten Aortendissektion; modifiziert nach (6, 71, 73-76)

Bildgebendes Verfahren	<input type="checkbox"/> Sensitivität <input type="checkbox"/> Spezifität	Vorteile	Nachteile	Empfehlungsgrad ^a und Evidenzlevel ^b nach Leitlinie (6)
CT	<input type="checkbox"/> >95% <input type="checkbox"/> 98%	<ul style="list-style-type: none"> Schnelle Durchführung Darstellung der kompletten Aorta bis hin zur 3D-Rekonstruktion 	<ul style="list-style-type: none"> Ionisierende Strahlung Ggf. Exposition von Kontrastmittel 	I C: Goldstandard
TEE	<input type="checkbox"/> 99% <input type="checkbox"/> 89 %	<ul style="list-style-type: none"> Gut durchführbar bei instabilen Patienten/Innen Darstellung der Dissektionsmembran möglich sowie exakter Flussbestimmungen 	<ul style="list-style-type: none"> Semi-invasiv Erfordert Sedierung und Monitoring Nicht immer durchführbar (Ösophagusstenosen, etc.) Untersucherabhängig Keine Darstellung der kompletten Aorta 	I C: bei instabilen Patienten/Innen IIa C: bei stabilen Patienten/Innen
TTE	<input type="checkbox"/> 77-80% <input type="checkbox"/> 93-96%	<ul style="list-style-type: none"> Schnelle Durchführung Darstellung der Dissektionsmembran möglich Überall verfügbar Nicht invasiv 	<ul style="list-style-type: none"> Nicht immer durchführbar (Emphysem, Adipositas, etc.) Untersucherabhängig Keine Darstellung der kompletten Aorta 	I C: als initiales, diagnostisches Verfahren bei Verdacht
MRT	<input type="checkbox"/> 98% <input type="checkbox"/> 98%	<ul style="list-style-type: none"> Höchste Sensitivität und Spezifität von allen Verfahren Darstellung der kompletten Aorta 	<ul style="list-style-type: none"> Längere Untersuchungsdauer Unzureichende Verfügbarkeit Nicht geeignet für instabile Patienten/Innen oder bei metallhaltigen Implantaten 	I C: nur für stabile PatientInnen
AoG	<input type="checkbox"/> 77-88% <input type="checkbox"/> 87-94%	<ul style="list-style-type: none"> Direkte Visualisierung der Dissektionsmembran möglich Anschließende endovaskuläre Intervention möglich 	<ul style="list-style-type: none"> Zu geringe Sensitivität und Spezifität in Anbetracht des Zeitaufwands und der Invasivität Unnötige Verzögerung bis zur Operation bei einer Typ A Dissektion 	III C: veraltet
Röntgen	<input type="checkbox"/> 67% <input type="checkbox"/> 70%	<ul style="list-style-type: none"> Schnell, einfach, kostengünstig und nicht invasiv 	<ul style="list-style-type: none"> Zu geringe Sensitivität und Spezifität Mangel an relevanten Informationen 	IIb C

a Empfehlungsgrad:

- I: Wird empfohlen und ist indiziert
- IIa: Sollte in Betracht gezogen werden
- IIb: Kann in Betracht gezogen werden
- III: Ist nicht empfohlen und möglicherweise sogar schädlich

b Evidenzlevel:

- A: Daten stammen aus mehreren randomisierten kontrollierten Studien (RCT) oder Meta-Analysen
- B: Daten stammen aus einer einzelnen RCT oder großen, nicht randomisierten Studien
- C: Daten stammen aus retrospektiven Studien, Registern, kleinen Studien oder sind Expertenmeinung

6.7. Therapie

Unabhängig davon, welche Therapie im Einzelfall erfolgt, sind eine intensivmedizinische Überwachung, eine adäquate Analgesie sowie die Kontrolle der hämodynamischen Situation bei jeder Typ A Dissektion essenziell. Aufgrund aktueller Evidenzlage ist die offene herzchirurgische Operation die kausale Therapie der Wahl und wird demnach von der Leitlinie empfohlen (6).

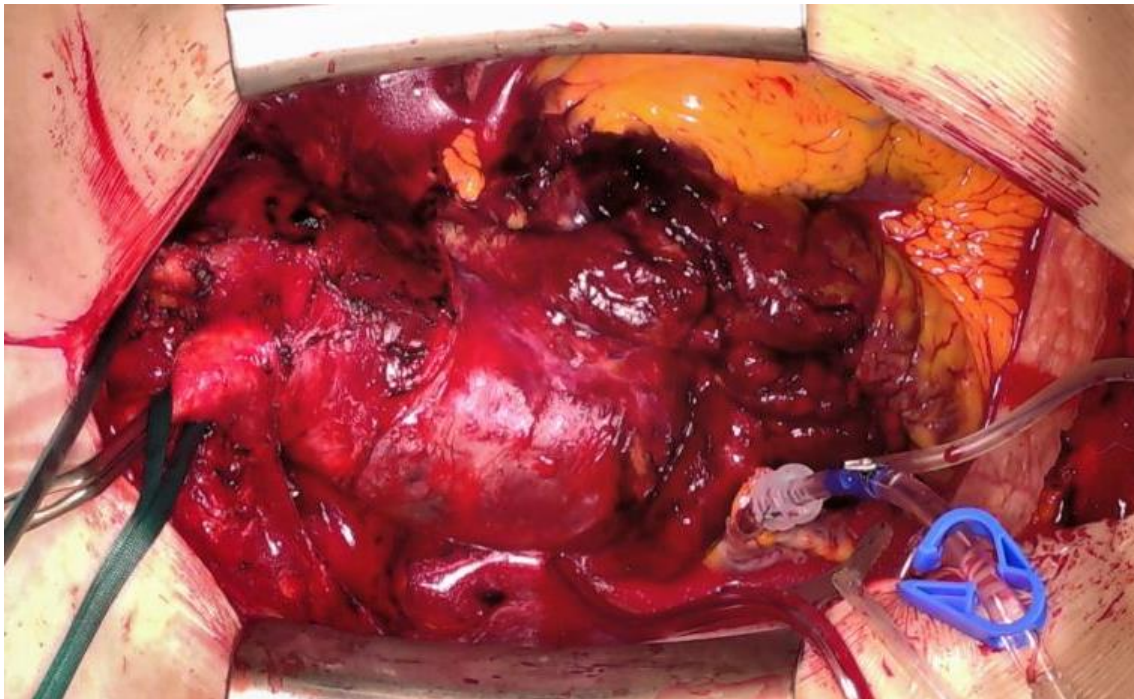


Abbildung 2: Intraoperativer Befund einer Typ A Dissektion mit Wandhämatom in der Aorta ascendens

Im Gegensatz zu einer Typ B Dissektion, die wesentlich häufiger rein medikamentös behandelt werden kann und dadurch eine deutlich bessere Prognose aufweist, stellt die konservative Therapie einer Typ A Dissektion eher eine Ausnahme dar: innerhalb der ersten 24 Stunden versterben 28% der rein medikamentös-konservativ behandelten Patienten/innen. Nach zwei Wochen leben nur noch etwa 43% (29). Die chirurgische Therapie senkt die 30-Tages-Mortalität von 90% auf 30% und je nach Klinik sogar noch weiter (6).

Die Grundlage der Operation beinhaltet den Verschluss des Entry in der Aorta, um eine Aortenruptur zu vermeiden, die weitere Expansion des falschen Lumens zu verhindern und den physiologischen Fluss im wahren Lumen wiederherzustellen.

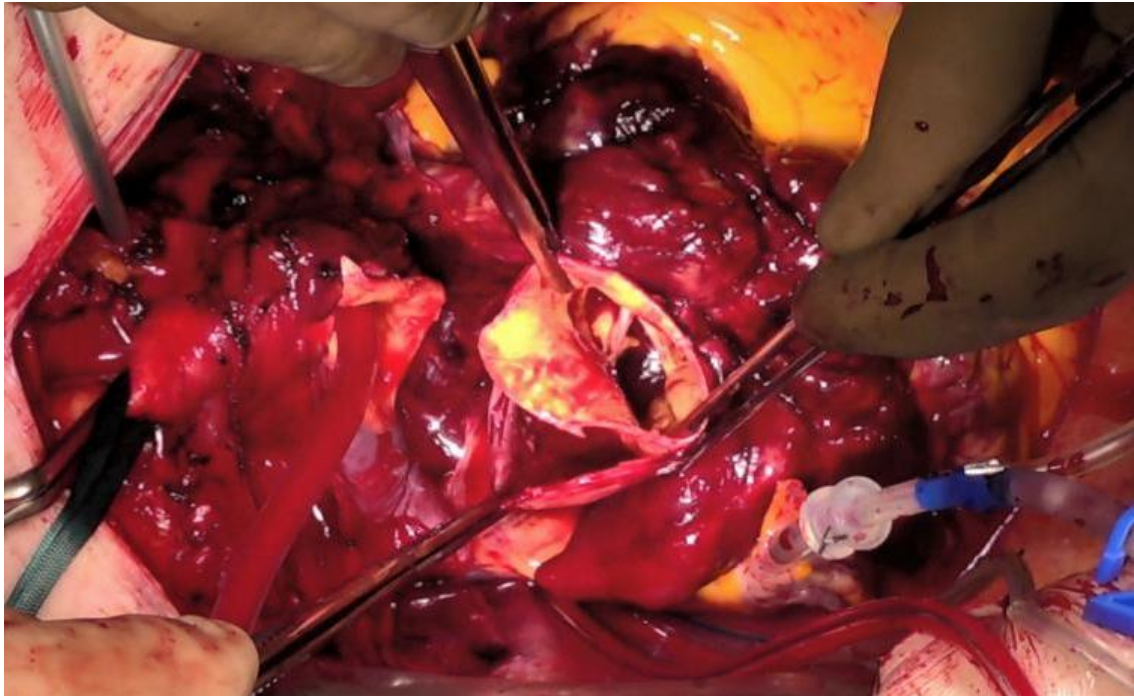


Abbildung 3: Intraoperative Darstellung des wahren und falschen Lumens in der Aorta ascendens

Der Standardzugang ist hierbei die mediane Sternotomie. Der Eingriff erfolgt unter Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation (EKZ) mittels Herz-Lungen-Maschine (HLM) (1, 3). Die am häufigsten durchgeführte Operation ist der suprakoronare Ascendensersatz mit offener, distaler Anastomose, bei der die Aorta ascendens, welche am häufigsten Lokalisation des Entry ist, mittels einer Gefäßprothese ersetzt wird (6, 34, 77, 78). Sind die Aortenwurzel und die Aortenklappe ebenfalls von der Dissektion betroffen bzw. in ihrer Funktion beeinträchtigt, gibt es abhängig vom intraoperativen Befund verschiedene therapeutische Möglichkeiten: Besteht die Möglichkeit zur Rekonstruktion, so kann die Aortenwurzel mit Verwendungen von Patches, diverser Nahttechniken unter Einsatz von Teflonfilzstreifen und/oder biologischem Kleber rekonstruiert werden (6, 79-83). Die Aortenklappe kann ebenfalls durch eine Re-Suspension der Kommissuren repariert und somit erhalten oder im Rahmen eines standardisierten Aortenklappenersatzes (AKE) ersetzt werden (84, 85). Andere aufwendigere, klappenerhaltende Techniken sind die Operation nach Yacoub und nach David, welche insgesamt seltener angewandt werden und sich bislang bezogen auf die Mortalität nicht signifikant voneinander unterscheiden, jedoch den großen Vorteil bieten, dass auf die Implantation einer Aortenklappenprothese verzichtet werden kann (86-89). Kommt ein wurzelrekonstruierendes, klappenerhaltendes

Verfahren nicht in Frage, empfiehlt es sich, einen kombinierten Wurzel- und Klappenersatz im Gegensatz zu einem alleinigen suprakoronaren Ascendensersatz durchzuführen, um das Risiko einer Klappeninsuffizienz und möglichen Re-Operationen zu senken (6). Häufige Indikationen für einen Wurzelersatz sind hierbei eine massive Destruktion der Aortenwurzel ohne Möglichkeit zur Rekonstruktion, eine Erweiterung der Wurzel $\geq 4.5\text{cm}$ oder das Vorliegen einer bekannten hereditären Bindegewebserkrankung (90). Das gängigste Verfahren hierfür ist die Implantation eines klappentragenden Conduits mittels Reimplantation der Koronarien nach Bentall-de Bono (88, 91, 92).

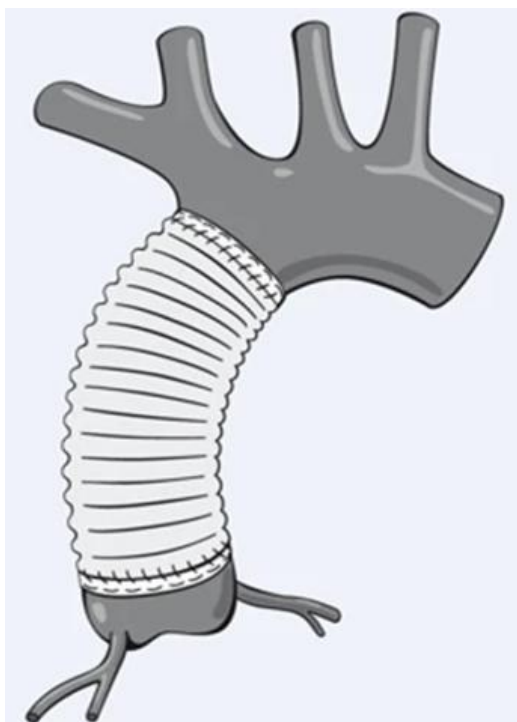


Abbildung 4: Suprakoronarer Ascendensersatz (92)

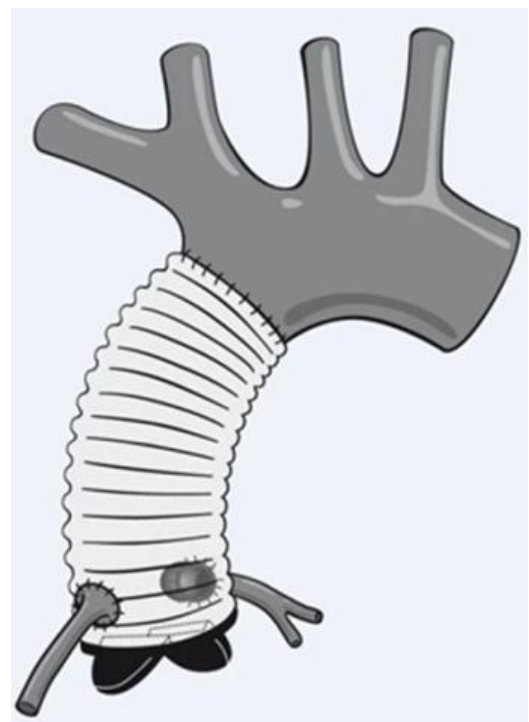


Abbildung 5: Wurzelersatz mit einem klappentragenden Conduit (92)

Situationsbedingt kann beispielsweise bei Vorliegen einer ausgeprägten koronaren Herzkrankheit (KHK) oder massiver Koronardestruktion mit konsekutivem Links- oder Rechtsherzversagen eine zusätzliche operative Myokardrevaskularisation mittels einer oder mehrerer koronararterieller Bypässe (CABG) erfolgen (32). Ebenfalls abhängig von der Ausdehnung und Destruktion durch die Aortendissektion ist das Maß an Invasivität bogenchirurgischer Maßnahmen. Reicht die Dissektion bzw. das Entry tiefer in den Aortenbogen hinein, so wird statt eines alleinigen Ersatzes der Aorta ascendens ein Teilbogen-, partieller oder sogar vollständiger Bogenersatz durchgeführt

(92-94). Die supraaortalen Äste können im Falle eines vollständigen Bogenersatzes entweder als gemeinsame Insel oder einzeln in die Bogenprothese reimplantiert werden (95).

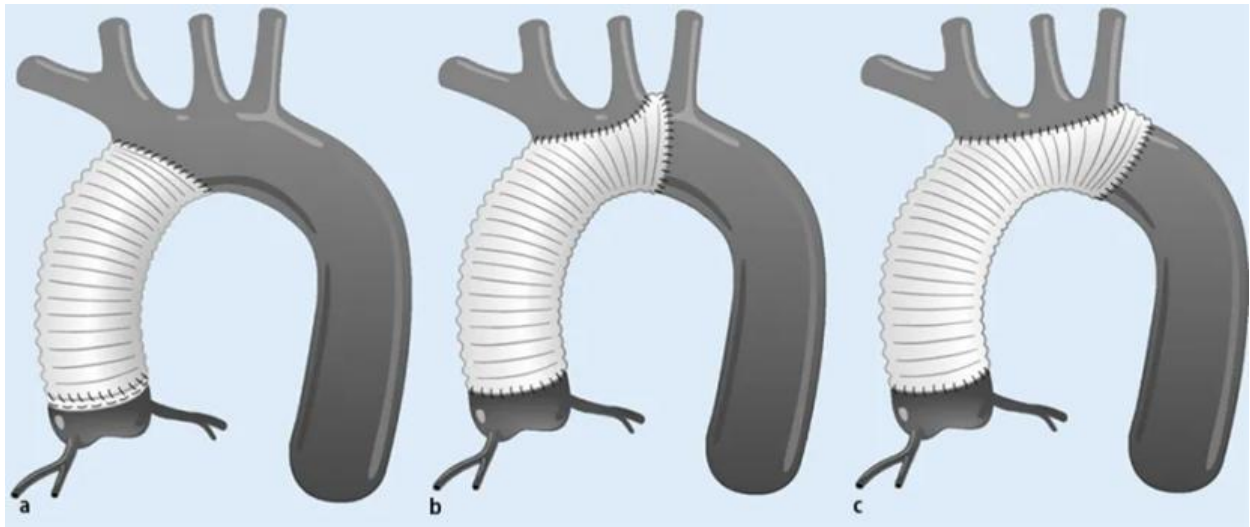


Abbildung 6: Darstellung der Invasivität bogenchirurgischer Maßnahmen (92)

a) Suprakoronarer Ascendensersatz

b) Partieller Bogenersatz

c) Vollständiger Bogenersatz mit Implantation der supraaortalen Gefäße als gemeinsame Insel

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, bei langstreckigen Dissektionen, die bis in die Aorta descendens hineinreichen und beispielsweise zu einer viszeralen oder renalen Malperfusion führen, einen Bogenersatz mit einer distalen Verlängerung der Prothese zu verwenden, bei dem diese in die Aorta descendens eingeführt wird (6, 96). Diese als „Elephant Trunk“ (ET) bezeichnete Technik wurde über die Jahre modifiziert und wird heutzutage oft als „Frozen Elephant Trunk“ (FET) durchgeführt (97). Beim FET handelt es sich um eine Hybrid-Prothese, bei der das distale Ende einer konventionellen Bogenprothese mit einem selbstexpandierenden Stentgraft verbunden ist. Der Sinn beider Verfahren liegt in der Schaffung einer sicheren Landezone für chirurgische bzw. interventionelle Folgeeingriffe zur Behandlung der residualen Dissektion, falls diese mit einer Malperfusion der Abdominalorgane verbunden ist. Der große Vorteil des FET gegenüber dem ET ist hierbei ein mögliches einzeitiges Vorgehen, da in der gleichen Sitzung die interventionelle Implantation eines Stents in die Aorta descendens erfolgen kann und der Folgeeingriff somit keine elektive Re-Operation darstellt (98, 99). Die Verwendung eines FET als Kombinationsverfahren aus konventioneller und endovaskulärer Aorten Chirurgie hat sich im Rahmen des notfallmäßigen Eingriffs bei einer Typ A Dissektion mittlerweile als standardisiertes Verfahren etabliert und führt insbesondere im Hinblick auf die Expansion des wahren Lumens sowie Thrombosierung des falschen Lumens zu guten Langzeitergebnissen (100-

102). Die Komplexität der Operation mittels FET führt jedoch zu längeren Operationszeiten, was das neurologische Outcome verschlechtern kann (103).

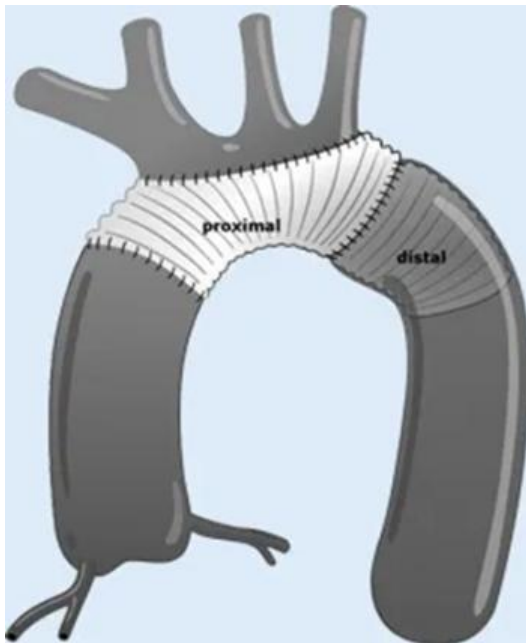


Abbildung 7: Konventioneller Elephant Trunk (92)

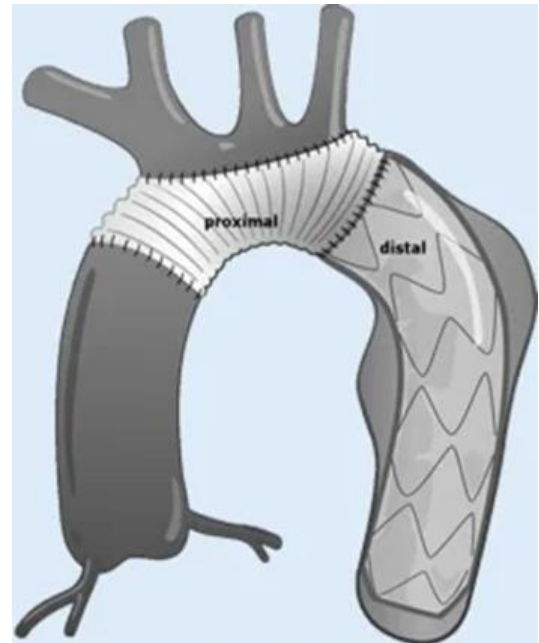


Abbildung 8: Frozen Elephant Trunk (92)

Mindestens genauso wichtig wie die operative Therapie sind die postoperative intensivmedizinische Überwachung und Nachsorge, die bei einer Typ A Dissektion aufgrund oftmals prolongierter intensivmedizinischer Verläufe eine besondere Bedeutung zu kommt (104, 105). Eine große Rolle hierbei spielen eine schnelle Entwöhnung von Katecholaminen, Sedativa und der invasiven Beatmung (106). Patienten/innen, die postoperativ wegen eines „Low-cardiac-output-Syndroms“ (LCOS) auf invasive, kreislaufunterstützende Systeme wie einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) oder ventrikulären Herzunterstützungssystemen (VAD) sowie Oxygenierungshilfen bei Lungenversagen wie z.B. einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) angewiesen sind, unterliegen oftmals einem komplizierten Verlauf mit hoher Mortalität (106-108). Nach der Operation besteht das Risiko einer Nachblutung mit Ausbildung einer Perikardtampnade, welche umgehend mittels Re-Thorakotomie entlastet werden sollte (106). Darüber hinaus kann bei absehbarer, prolongierter Beatmungszeit eine perkutane Dilatationstracheotomie durchgeführt werden. Diese erleichtert die Entwöhnung der invasiven Beatmung, soll das Risiko für eine Re-Intubation reduzieren und verkürzt somit die Beatmungsdauer (109, 110). Das Auftreten eines postoperativen Delirs bei einer Typ A Dissektion ist eine häufige Komplikation und sollte ebenfalls adäquat medikamentös behandelt werden, um den Intensivaufenthalt so kurz wie möglich zu gestalten (106, 111).

Im Rahmen eines engmaschigen, intensivmedizinischen Monitorings kommt der regelmäßigen Evaluation des neurologischen Status der Patienten/innen eine große Bedeutung zu (106). Neben den bereits präoperativ, durch die Dissektion entstandenen zerebralen und spinalen Ischämien, kann es auch im Rahmen der Operation zum Auftreten neuer zerebraler oder spinaler, ischämischer Läsionen kommen, die sich meist erst postoperativ bemerkbar machen (112). Aus diesem Grund sollte eine regelmäßige, neurologische Untersuchung nach der Operation durchgeführt werden. Dabei können das Auftreten einer Anisokorie, die Manifestation von fokal-neurologischen Defiziten, aber auch unspezifische Bewusstseinsminderungen bis hin zum Koma Hinweis auf eine zentrale Ischämie sein (106, 112). Der Ausschluss bzw. die Diagnose sollte unmittelbar per cranieller Computertomographie (cCT) erfolgen (106). Das Auftreten eines perioperativen Schlaganfalls bei klassischen herzchirurgischen Eingriffen wie Bypass- oder klappenchirurgischen Operationen ist mit maximal 2% relativ niedrig und wird primär auf Thromboembolien durch Manipulation an arteriosklerotischen Gefäßen oder Luftembolien durch die HLM zurückgeführt (113, 114). Das Schlaganfallrisiko bei bogenchirurgischen Eingriffen kann jedoch wesentlich höher liegen, da für den Eingriff am Aortenbogen ein Stillstand der Körperperfusion herbeigeführt werden muss (112). Um das menschliche Gehirn in dieser vulnerablen Phase der Operation vor ischämischen Schäden zu schützen, haben sich im Verlauf der Jahrzehnte verschiedene zerebrale Protektionsmechanismen entwickelt, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

6.7.1. Extrakorporale Zirkulation und zerebrale Protektion

Operative Eingriffe am offenen Herzen und großer herznaher Gefäße, wie es beispielsweise bei der Typ A Dissektion der Fall ist, wären ohne den Einsatz einer EKZ und die Erfindung der HLM nicht möglich. Bereits vor mehr als über 200 Jahren dachten LeGallois et al. über die Grundprinzipien einer EKZ nach (115). Seitdem beschäftigten sich Forscherinnen und Forscher auf der ganzen Welt mit einem Verfahren, Herz und Lunge vorübergehend in ihrer Funktion zu ersetzen (116). Im Jahre 1953 gelang es John Heysham Gibbon mit Hilfe eines kardiopulmonalen Bypass (CPB) erstmals einen Vorhofseptumdefekt offen unter Sicht zu verschließen: die Geburtsstunde der HLM (117). Auch wenn das Grundprinzip von damals das gleiche wie heute ist, unterscheidet sich die HLM von heute fundamental von ihren Vorgängern.

Die HLM ist die häufigste angewandte Form der EKZ und sorgt während der Operation für eine Aufrechterhaltung der Körperperfusion sowie für eine Oxygenierung des Blutes und Elimination von Kohlenstoffdioxid (CO₂). Bei der Standard-HLM wird das Blut über den venösen Schenkel drainiert und in einem venösen Reservoir gesammelt, welches sich etwa 40-70cm unterhalb des Herzniveaus befindet. Von dort wird es über eine Roller- oder Zentrifugalpumpe in einen Membranoxygenator weitergeleitet und schließlich über den arteriellen Schenkel dem menschlichen Kreislauf wieder zugeführt. Die Regulation der Körpertemperatur erfolgt am Oxygenator mittels Wärmeaustauscher. Zwischengeschaltete Blasenfallen und arterielle Filter eliminieren Luftbläschen und Mikropartikel und vermindern somit das Risiko für Embolien. Ein eingebauter Blender ermöglicht die gezielte Einstellung der Konzentration von Sauerstoff (O₂) und CO₂. Eingesetzte Sauger oder Vents sammeln Blut im Operationsgebiet und führen dieses ebenfalls dem venösen Reservoir zu, wobei Letzterer vorzugsweise in die rechte obere Pulmonalvene eingelegt wird und somit für blutleere Verhältnisse bei Eingriffen am linken Herzen sorgt. Ein zusätzliches separates System ermöglicht die Applikation von Kardioplegielösung, deren Gabe ante- oder retrograd erfolgen kann und neben der Hypothermie einen essenziellen Bestandteil der Myokardprotektion bildet, indem der O₂-Verbrauch des Herzmuskels auf einen Bruchteil reduziert wird und somit längere kardiale Ischämiezeiten toleriert werden. Während der EKZ ist eine strikte Vollheparinisierung notwendig, die am Ende mit Protamin antagonisiert wird, da es sonst aufgrund des Kontakts zwischen Blut und Fremdoberfläche der HLM zur Thrombenbildung kommen würde (116). Der arterielle und venöse Anschluss über die Kanülen an die HLM kann peripher und/oder zentral erfolgen, wobei der Standardzugang bei Typ A Dissektionen am DHZB heutzutage arteriell über die rechte A. axillaris und venös über den rechten Vorhof erfolgt (118). Weitere Anschlussmöglichkeiten der arteriellen Linie sind die A. femoralis, die A. subclavia dextra, der Truncus brachiocephalicus oder der Aortenbogen selbst (119-122). Venös können ebenfalls die V. femoralis oder die V. cava superior et inferior kanüliert werden, wobei die femo-femorale Kanülierung oftmals in Notfallsituationen bei Typ A Dissektionen und eine bicavale Kanülierung bei Eingriffen am rechten Herzen durchgeführt werden (116, 123). Bei einer Typ A Dissektion ist nach Aufnahme der EKZ und vor Eröffnung der Aorta ascendens unter Umständen die Klemmung der Aorta notwendig. Dafür erfolgt die Anlage einer Aortenklemme in der Regel unmittelbar proximal des Abgangs vom Truncus brachiocephalicus.

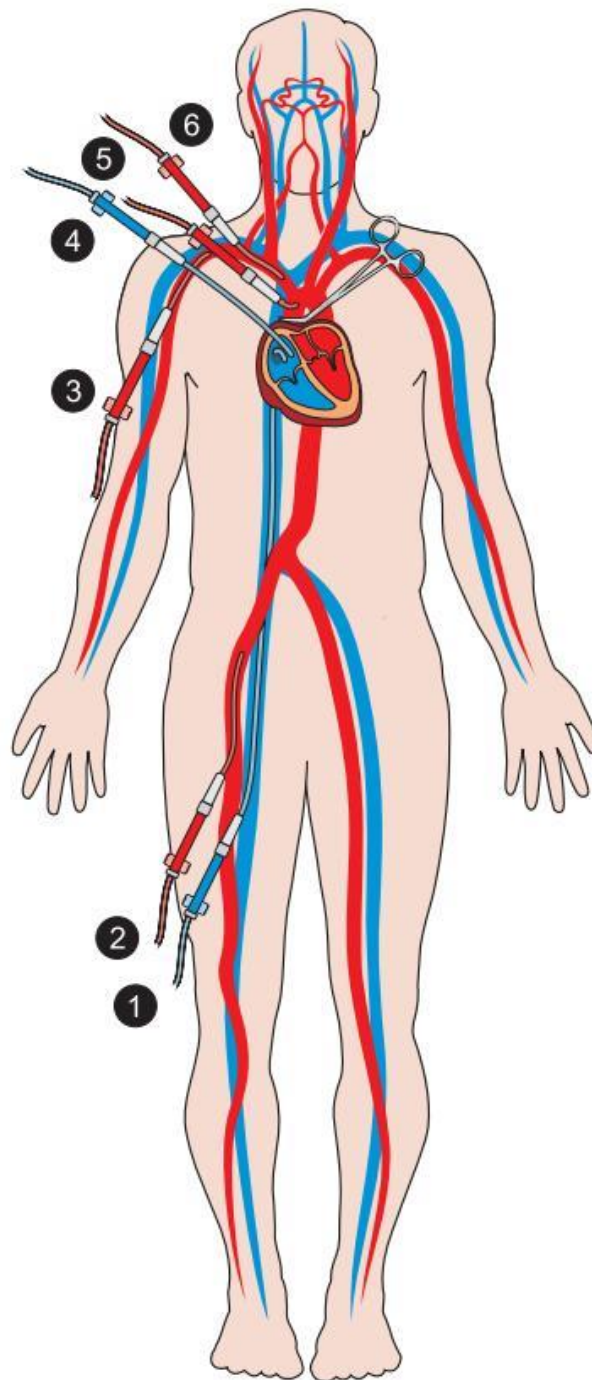


Abbildung 9: Mögliche Anschlüsse an die HLM mit intraoperativer Anlage einer Aortenklemme
 Position 1 und 2 zeigen die femorale Kanülierung der A. und V. femoralis, Position 3 die Kanülierung der A. axillaris, Position 4 die venöse Kanülierung des rechten Vorhofs, Position 5 die zentrale Kanülierung der Aorta ascendens unmittelbar hinter der Aortenklemme und Position 6 die Kanülierung des Truncus brachiocephalicus.

Die Aorta ascendens kann dann gefahrenlos eröffnet, Kardioplegie appliziert und ein suprakoronarer Ascendensersatz sowie eventuelle Klappen- oder Wurzelinterventionen durchgeführt werden, während der Rest des Körpers durch die HLM perfundiert wird (124). Die Durchführung bogenchirurgischer Maßnahmen oder einer offenen, distalen Anastomose hingegen

erfordert eine Eröffnung der Aortenklemme, was nur unter Pausierung der EKZ durchgeführt werden kann und somit zu einem totalen Stillstand führt. Bereits nach fünf Minuten würde dies bei normothermen Bedingungen zu irreversiblen ischämischen Schäden des Gehirns sowie anschließenden Re-Perfusionsschäden bei Wiederaufnahme der EKZ führen (125, 126). In diesem Zeitfenster ist die Durchführung komplexer bogenchirurgischer Maßnahmen demnach nicht möglich. Analog zur Myokardprotektion durch Absenken der Temperatur nutzt man die systemische Hypothermie, gesteuert über die HLM, auch für die zerebrale Protektion während der Operation. Ein Absenken der Körpertemperatur um 10°C reduziert den Zellmetabolismus um 50%, je tiefer also die Temperatur ist, desto länger ist die zerebrale Ischämietoleranz (127, 128). Für die Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) sorgt u.a. der Mechanismus der zerebralen Autoregulation, der bei Blutdruckschwankungen zwischen 50 und 150mmHg den CPP konstant hält und nur bei extrem niedrigen Temperaturen nicht mehr adäquat funktioniert (129). Die angewandte Hypothermie wird in vier Kategorien bzw. Stufen eingeteilt:

Tabelle 4: Stufen der Hypothermie mit Temperaturgrenzen und tolerierbarer zerebraler Ischämiezeit; modifiziert nach (130)

Hypothermiestufe	Temperatur in °C	Tolerierbare Ischämiezeit in Minuten
Profund	≤14	30-40
Tief	14,1-20	20-30
Moderat	20,1-28	10
Mild	28,1-34	≤10

Der Einsatz der Hypothermie ermöglichte in der Vergangenheit demnach den Zugang zur Bogenchirurgie, wobei sich der tiefe, hypotherme Kreislaufstillstand („deep hypothermic circulatory arrest“; DHCA) für lange Zeit als erstes standardmäßiges Verfahren etablierte. Während Hypothermieverfahren auf dem Grundsatz der Reduktion des Metabolismus der Neurone basieren, entwickelten sich darauf aufbauend neuroprotektive Verfahren mit dem Ziel, den metabolischen Bedarf des Gehirns zu decken, indem man das Gehirn in der Phase des Kreislaufstillstandes isoliert perfundiert (131). Die Durchführung einer selektiven Kopfperfusion umgeht einen totalen Stillstand und resultiert lediglich in einem kaudalen Stillstand. Sie kann retro- oder antegrad erfolgen und wird in der Regel mit dem Einsatz einer Hypothermie kombiniert (132). Die Verwendung neuroprotektiver Medikamente wie Barbiturate, Kortikosteroide oder Mannitol ist ebenfalls möglich, zeigte jedoch beispielsweise in der Analyse der GERAADA-Daten keine

signifikante Reduktion zerebraler Ischämien (133). Ein intraoperatives Neuromonitoring zur Qualitätskontrolle der neuroprotektiven Verfahren kann helfen, das Auftreten einer zerebralen Hypoperfusion und konsekutiven Ischämien frühzeitig zu erkennen und eventuell zu reduzieren (134). Hierfür kommen das Elektroenzephalogramm, die transkranielle Dopplersonographie sowie die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) infrage, wobei Letztere die aktuell häufigste angewandte Methode darstellt (130, 135). Ziele der zerebralen Protektionsmechanismen bei Typ A Dissektionen sind somit einerseits das Verhindern vom Auftreten neuer zerebraler Ischämien bei Interventionen am Aortenbogen, beispielsweise durch Hypoperfusion, aber auch der Schutz des Gehirns bei bereits erfolgter zerebraler Malperfusion durch die Dissektion und eine schnelle Wiederherstellung des zerebralen Blutflusses mittels selektiver Kopfperfusion (77).

6.7.2. Tiefer, hypothermer Kreislaufstillstand

Der erste kardiochirurgische Eingriff im DHCA – der Verschluss einer arteriovenösen Fistel am Aortenbogen – wurde durch Borst et al. 1964 publiziert, später im Jahr 1975 erfolgte die erste serienmäßige Anwendung des DHCA bei vier Patienten/innen zum Bogenersatz durch Griep et al. (136, 137). Die durchschnittliche Zieltemperatur liegt etwa bei 16-19°C, die Kühlungsphase dauert oft mindestens 30 Minuten und erfolgt in der Regel während Anfertigung der proximalen Anastomose. Parallel dazu kann der Kopf auf Eis gelagert werden (138, 139). Der große Vorteil des DHCA liegt in einem blutleeren sowie kanülenfreien Operationsfeld während der bogenchirurgischen Intervention und erlaubt eine saubere, offene, distale Anastomose ohne den Einsatz von Klemmen (130, 132, 139). Nachteil am DHCA ist die steigende Schlaganfallrate bei längerer Stillstandszeit: Mehrere retrospektive Studien kamen zum Ergebnis, dass ab einer Stillstandszeit von etwa 40 Minuten die Rate an zerebralen Ischämien signifikant zunimmt (139, 140). Obwohl einige Studien zeigen konnten, dass die zerebrale Ischämierate bei einer kürzeren Stillstandszeit bei akzeptablen 2-5% liegt, identifizierten Czerny et al. den DHCA als Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen neurologischen Defiziten (138, 139, 141). Außerdem konnte ein vermehrtes Auftreten temporärer neurologischer Defizite beobachtet werden, je länger der hypotherme Stillstand anhält und je höher das Patientenalter ist (142). Ab 60 Minuten Dauer DHCA wurde zusätzlich ein signifikanter Anstieg der Mortalität beobachtet (140). Außerdem steigt das postoperative Blutungsrisiko aufgrund einer Hypothermie-induzierten Koagulopathie mit der Notwendigkeit von Re-Thorakotomien bei stärkeren, hypothermen Verfahren (138, 142-145).

6.7.3. Retrograde Kopfperfusion

Die erste Durchführung einer retrograden zerebralen Perfusion (RCP) während bogenchirurgischer Interventionen wurde 1990 durch Ueda et al. publiziert (146). Das Prinzip der RCP wurde jedoch von Mills et al. zum potentiellen Auswaschen von Luftembolien, verursacht durch die HLM, schon 10 Jahre zuvor erstmalig beschrieben (147). Die RCP erfolgt in der Regel ergänzend zu einer tiefen oder sehr tiefen/profunden Hypothermie. Vor Pausierung der EKZ wird eine Kanüle in die V. cava superior eingebracht über die dann während des Kreislaufstillstandes oxygeniertes Blut mit einer Flussrate von durchschnittlich 500ml/min und einem Druck meist um die 25mmHg appliziert wird (148-150).

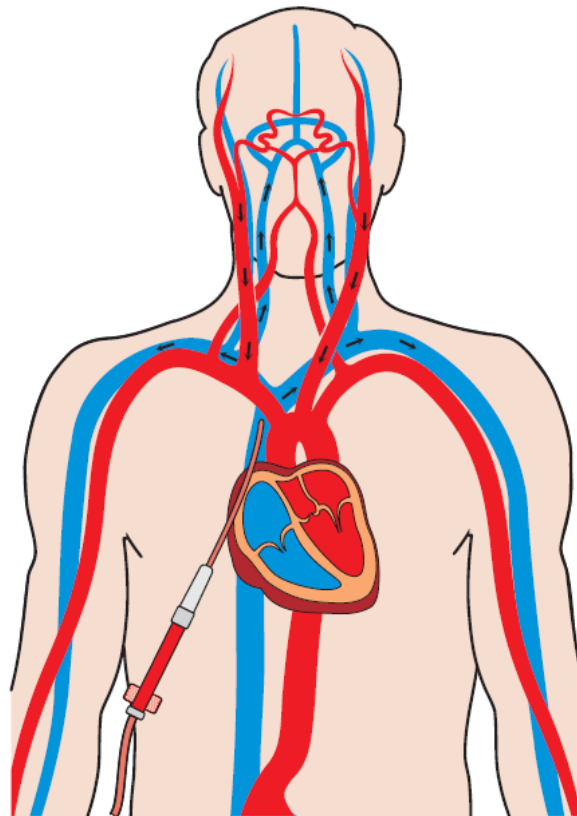


Abbildung 10: Schematische Darstellung der RCP (200)

Ziel der RCP soll eine zusätzliche Sauerstoffversorgung des Gehirns über das venöse und kapilläre System im Rahmen eines DHCA sein und somit die tolerierte zerebrale Ischämiezeit verlängern. Außerdem soll sie zu einer gleichmäßigeren Kühlung des Gehirns führen sowie die Möglichkeit bieten, Thromb- und Luftembolien retrograd auszuwaschen (146, 150). Die RCP etablierte sich in den 1990ern in vielen herzchirurgischen Zentren zur Methode der Wahl und wurde über lange Zeit standardmäßig angewandt. In vielen der kurz daraufhin publizierten Studien war sie mit einer geringeren Morbidität sowie Mortalität assoziiert und führte zu einer niedrigeren zerebralen

Ischämierate (150-156). Vor allem konnte eine Verlängerung der zerebralen Ischämiezeit jenseits der 40 Minuten festgestellt werden (154, 155, 157). In einer Metaanalyse durch Tian et al., welche insgesamt 28 Vergleichsstudien über DHCA vs. DHCA+RCP miteinschlossen, traten insgesamt mehr Schlaganfälle beim alleinigen DHCA verglichen mit einer zusätzlichen RCP auf, was die zusätzliche Verwendung der RCP zum DHCA unterstützt (158).

6.7.4. Antegrade Kopfperfusion

Prinzipiell ist der erste Einsatz einer antegraden zerebralen Perfusion (ACP) auf die erste erfolgreiche Resektion eines Aneurysmas der Aorta ascendens durch Denton A. Cooley und Michael DeBakey im Jahre 1956 zurückzuführen (159). Sechs Jahre später publizierten sie die erste Serie an Bogenersätzen unter Durchführung einer ACP bei 138 Patienten/innen (160). Die ACP fand daraufhin bei weiteren kleinen Kohorten Verwendung und wurde schließlich durch Bachet al. 1991 als geeignete selektive Perfusionsstrategie etabliert (161-164). Bei der ACP erfolgt die Perfusion des Gehirns während des Kreislaufstillstands über die supraaortalen Gefäße. Die ACP ist nach den aktuellen Leitlinien der „European Society of Cardiology“ (ESC) die Kopfperfusionstrategie der Wahl bei chirurgischer Versorgung akuter Typ A Dissektionen (6). Ihr großer Vorteil als Perfusionsstrategie beruht auf der Möglichkeit, den Eingriff in Kombination mit einer moderaten Hypothermie durchzuführen und nicht wie gewohnt in tiefer oder gar profunder Hypothermie, was die Gefahr Hypothermie-induzierter Komplikationen wie zum Beispiel einer hämorrhagischen Diathese, verringern kann (145). Darüber hinaus verkürzt dieses Verfahren vor allem die Wiederaufwärmphase (163, 165). Die empfohlene Körperkerntemperatur in moderater Hypothermie liegt dafür etwa bei 26-28°C, während ebenfalls die Möglichkeit besteht, das Blut für die Kopfperfusion im Sinne einer „Zerebroplegie“ zusätzlich auf unter 15°C abzukühlen (6, 163, 164, 166). Die Flussrate beträgt in der Regel 10ml/kg Körpergewicht bei einem Druck von 40-70mmHg (112). Der mögliche Nachteil der ACP liegt in der Notwendigkeit einer Manipulation der supraaortalen Gefäße, was zu Luftembolien durch den Kanülenanschluss oder Thrombembolien bei Abriss arteriosklerotischer Plaques in den Halsgefäßen führen kann (167). In der Vergangenheit konnten viele Studien zeigen, dass die ACP in Kombination mit moderater Hypothermie zu exzellenten Ergebnissen hinsichtlich des neurologischen Outcomes führt (112, 166, 168-175). Einige Studien verglichen die RCP mit der ACP, darunter zwei Metaanalysen, und konnten überraschenderweise jedoch keinen signifikanten Unterschied bezüglich Mortalität und neurologischem Outcome feststellen (176-179). Es konnte lediglich der

gemeinsame Vorteil der ACP sowie RCP gegenüber dem DHCA bezüglich der tolerierbaren Ischämiezeit festgestellt werden, sowie ein Trend von niedrigeren Raten an temporären postoperativen neurologischen Defiziten bei Verwendung der ACP gegenüber der RCP beobachtet werden (177, 178).

6.7.5. Unilaterale und bilaterale antegrade Kopfperfusion

Die Anwendung der ACP kann entweder unilateral (uACP) oder bilateral (bACP) erfolgen. Die Grundlage beider Verfahren bildet die Kanülierung der rechten A. axillaris, welche auch durch die Leitlinie empfohlen wird (6, 135, 180). Darüber hinaus besteht stattdessen auch die Möglichkeit der Kanülierung der rechten A. subclavia oder des Truncus brachiocephalicus (92, 181). Nach komplettem Anschluss an die HLM und Kühlung auf moderate Hypothermie kann die Körperperfusion über die A. axillaris beendet und zur selektiven antegraden Kopfperfusion umfunktioniert werden. Dafür wird der Truncus brachiocephalicus proximal am Aortenbogen geklemmt. Im Falle einer uACP werden die linke A. carotis communis sowie die linke A. subclavia ebenfalls geklemmt, um einerseits ein Steal-Phänomen durch die A. subclavia zu vermindern und andererseits den CPP konstant stabil zu halten (168, 181, 182). Die Kopfperfusion bei der uACP erfolgt somit primär über die rechte A. carotis communis sowie die rechte A. vertebralis. Das Verfahren der uACP setzt einen funktionierenden Circulus arteriosus cerebri voraus, sodass eine adäquate Durchblutung des gesamten Zerebrums, insbesondere der linken Hemisphäre, über alle Kollateralen gewährleistet ist (183). Im Falle einer bACP werden zusätzlich zur uACP die linke A. carotis communis kanüliert und lediglich die linke A. subclavia geklemmt (182). Das Klemmen der supraaortalen Gefäße muss hierbei nicht zwangsweise mit klassischen chirurgischen Klemmen erfolgen, sondern kann elegant und schonend unter Verwendung von Ballon-Kathetern durchgeführt werden, die in die jeweiligen Ostien der Gefäße eingeführt werden und das Lumen somit effektiv verschließen.

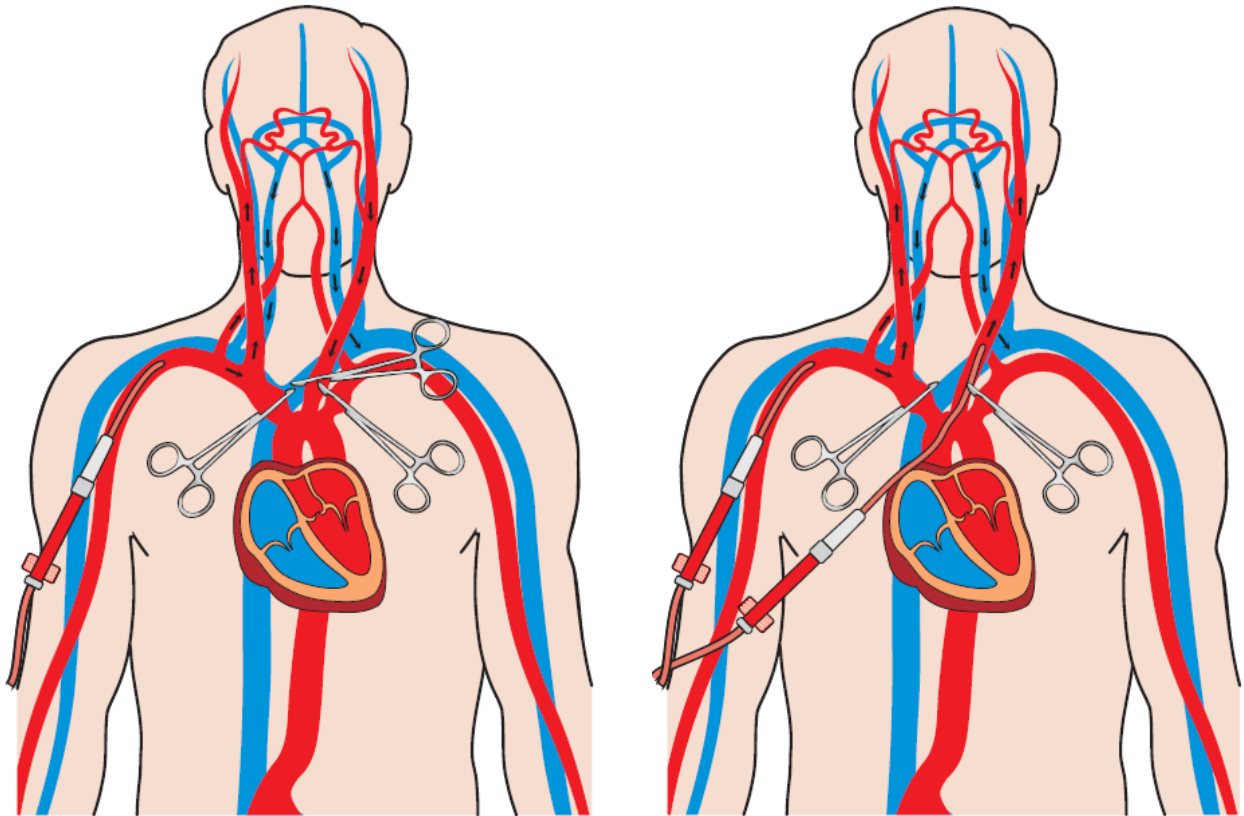


Abbildung 11: Schematische Darstellung der uACP (links) und der bACP (rechts) (200)

Darüber hinaus besteht ebenfalls die Möglichkeit einer selektiven Kanülierung beider Carotiden, so wie es bereits Michael DeBakey bei der ersten Resektion eines Bogenaneurysmas durchführte (184). Durch die bACP wird der Kopf gleichmäßig von beiden Seiten während des kaudalen Stillstands durchblutet (182). Bislang konnte jedoch in einigen Studien kein signifikanter Unterschied in Mortalität oder Morbidität bezüglich uACP und bACP gefunden werden. Auch die Rate postoperativer neurologischer Defizite unterschied sich nicht signifikant voneinander (112, 182, 185). Da es bislang keine konkrete Empfehlung für die Durchführung der jeweiligen ACP seitens der Leitlinie gibt, liegt die Entscheidung oftmals basierend auf Erfahrung und Präferenz bei der einzelnen Chirurkin bzw. dem Chirurgen (6). Die bACP wird jedoch nach aktuellen Umfrageergebnissen in europäischen Herzzentren am häufigsten angewandt (135).

6.8. Zielsetzung und Fragestellung

In der Geschichte der Herzchirurgie unterliegt die Auswahl einer geeigneten Kopfperfusion bei Eingriffen am Aortenbogen einer langjährigen Debatte und ist heutzutage nach wie vor hochaktuell. Die Evidenz hierfür, insbesondere bei Typ A Dissektionen, ist jedoch in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur ebenso begrenzt wie umstritten – oftmals bedingt durch Studien mit vergleichsweise geringer Fallzahl und teils stark unterschiedlicher Methodik. Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, die verschiedenen Techniken der Kopfperfusion anhand des Outcomes der operierten Patienten/innen bei einer Typ A Dissektion zu vergleichen. Dabei soll eruiert werden, ob die Auswahl einer der drei selektiven Kopfperfusionsen mit dem Auftreten OP-assoziiertes zerebraler neuer postoperativer neurologischer Defizite assoziiert ist. Sekundär soll das Outcome anhand von Mortalität und Morbidität analysiert und verglichen werden.

Alternativhypothese: Die Auswahl einer bestimmten selektiven Kopfperfusion hat einen signifikanten Einfluss auf das neurologische Outcome, primär gemessen an der Inzidenz OP-assoziiertes zerebraler neuer postoperativer neurologischer Defizite von Patienten/innen, die operativ bei einer akuten Aortendissektion Typ A nach Stanford versorgt werden.

Nullhypothese: Die Auswahl einer bestimmten selektiven Kopfperfusion zeigt keinen signifikanten Einfluss auf das neurologische Outcome gemessen am Auftreten OP-assoziiertes zerebraler neuer postoperativer neurologischer Defizite bei Patienten/innen, die operativ bei einer akuten Aortendissektion Typ A nach Stanford versorgt werden.

Primärer Endpunkt: Inzidenz OP-assoziiertes zerebraler neuer postoperativer neurologischer Defizite

Sekundäre Endpunkte: Mortalität und Morbidität gemessen an der 30-Tages-Mortalität sowie an postoperativen klinischen Parametern während des Aufenthalts auf der Intensivstation

Mit einer hohen Anzahl an Patienten/innen in dieser Studie sollen die Ergebnisse des DHZB als überregionaler Großversorger von akuten Typ A Dissektionen einen essenziellen Beitrag zum aktuellen wissenschaftlichen Diskurs um die Auswahl einer geeigneten selektiven Kopfperfusion in Bezug auf das neurologische Outcome leisten.

7. Material und Methoden

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, unizentrische klinische Studie. Das DHZB ist eine kardiochirurgische und kardiologische Hochleistungsklinik, die alle konservativen, interventionellen und operativen Therapien dieser Fachdisziplinen sowohl im pädiatrischen Bereich als auch in der Erwachsenenmedizin anbietet. Im Jahre 2018 erfolgten in der Abteilung für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie am DHZB über 600 Eingriffe an der Aorta, die entweder offen-chirurgisch oder interventionell durchgeführt wurden. Das Aorten-Programm am DHZB, zu dem auch das Aortentelefon gehört, zählt zu den größten Deutschlands: Bundesweit versorgt keine andere Klinik so viele Typ A Dissektionen wie das DHZB (186).

7.1. Beschaffung und Aufbewahrung der Daten

Bei allen verwendeten Daten handelt es sich um klinische Parameter der Routine, die im Zusammenhang mit einer akuten Typ A Dissektion während des Aufenthalts im DHZB erhoben wurden. Dazu wurden alle verfügbaren digitalen (NEXUS.MedFolio, m.life) und analogen Patientenakten der Patienten/innen ausgewertet, wobei zur Datenerhebung neben den DHZB-eigenen Dokumenten beispielsweise auch Briefe der zuweisenden Kliniken, Briefe des behandelnden Hausarztes bzw. der Hausärztin sowie Briefe von nachbetreuenden Kliniken oder Rehabilitationskliniken in den Prozess der Datenerhebung miteinbezogen wurden. Einen überdurchschnittlich hohen Anteil dieser Briefe bildeten die Entlassungsbriefe des Paulinenkrankenhauses in Charlottenburg-Wilmersdorf. Das Paulinenkrankenhaus ist der offizielle Kooperationspartner des DHZB und der Charité, welches sich auf die postoperative Nachbetreuung kardiochirurgischer Patienten/innen spezialisiert hat.

Die Primärdaten wurden in einer eigens dafür erstellten, passwortgeschützten, digitalen Datenbank mittels REDcap (Version 9.7.8 © Vanderbilt University) systematisch eingegeben, pseudonymisiert und gespeichert. Die Bereiche umfassen prä-, intra- und postoperative klinische Parameter, die im aktuellen wissenschaftlichen Diskurs im Rahmen klinischer Typ A Forschung verwendet werden.

7.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien: In diese retrospektive Studie wurden alle Patienten/innen eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2019 aufgrund einer akuten Aortendissektion Typ A nach Stanford operativ am DHZB versorgt wurden und intraoperativ eine der drei möglichen selektiven Kopfperfusionen erhielten:

- Unilaterale antegrade Kopfperfusion
- Bilaterale antegrade Kopfperfusion
- Retrograde Kopfperfusion

Ausschlusskriterien: Patienten/innen, die eines der folgenden Charakteristika aufwiesen, wurden in der Datenbank zwar mit angelegt, jedoch bereits zu Anfang der Analyse ausgeschlossen:

- Operation in der Charité, welche an die Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie des DHZB angegliedert ist
- Operation ohne Durchführung einer selektiven Kopfperfusion:
 - Operation unter permanenter EKZ ohne Stillstand, was den Einsatz einer selektiven Kopfperfusion somit nicht erforderlich machte („geklemmte Anastomose“)
 - Operation im DHCA und damit im totalen Kreislaufstillstand
- Operation mit Einsatz beider Techniken (ACP + RCP)

Darüber hinaus wurden spezifische Ausschlusskriterien gewählt, die die Vergleichbarkeit der einzelnen Gruppen erhöhen und einen Bias im Zusammenhang mit dem neurologischen Outcome und der selektiven Kopfperfusion reduzieren sollten:

- Vollständiger Bogenersatz: Patienten/innen, die einen Ersatz des kompletten Aortenbogens erhielten, wurden analog zur Methodik von Ganapathi et al. ebenfalls ausgeschlossen (179). Da ein kompletter Bogenersatz eine wesentlich komplexere Operation im Vergleich zum Ascendens- und Teilbogenersatz darstellt, hauptsächlich unter Verwendung der bACP erfolgte und sich teilweise vom intraoperativen Vorgehen essenziell unterscheidet sowie mit längeren Perfusions- und Stillstandszeiten assoziiert ist, wurde dieser als Ausschlusskriterium definiert, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

- Iatrogene Aortendissektion: Patienten/innen mit einer iatrogenen Aortendissektion wurden ebenfalls von dieser Studie ausgeschlossen. Iatrogene Dissektionen können sowohl interventionell, z.B. im Rahmen einer Koronarangiographie, als auch bei offenen kardiochirurgischen Operationen entstehen, was zu einer sehr variablen Ausprägung der Dissektion führen kann. Aufgrund der begrenzten Studienlage zu dieser Entität und teils noch unklaren Therapieempfehlungen vonseiten der Leitlinie wurden iatrogene Aortendissektionen als Ausschlusskriterium definiert (6).
- Pain-to-Cut-Time > 48 Stunden: Patienten/innen, die erst 48 Stunden nach Auftreten erster Symptome operativ versorgt wurden, wurden ebenfalls von dieser Studie ausgeschlossen, da der Zeitpunkt der operativen Versorgung einen entscheidenden Einflussfaktor auf das Outcome darstellt (187). Folglich sollte dies die Vergleichbarkeit erhöhen und somit auch Patienten/innen mit teils sehr langen Pain-to-Cut-Zeiten exkludieren. War die Pain-to-Cut-Time nicht ermittelbar, so wurde dies ebenfalls als Ausschlusskriterium definiert.

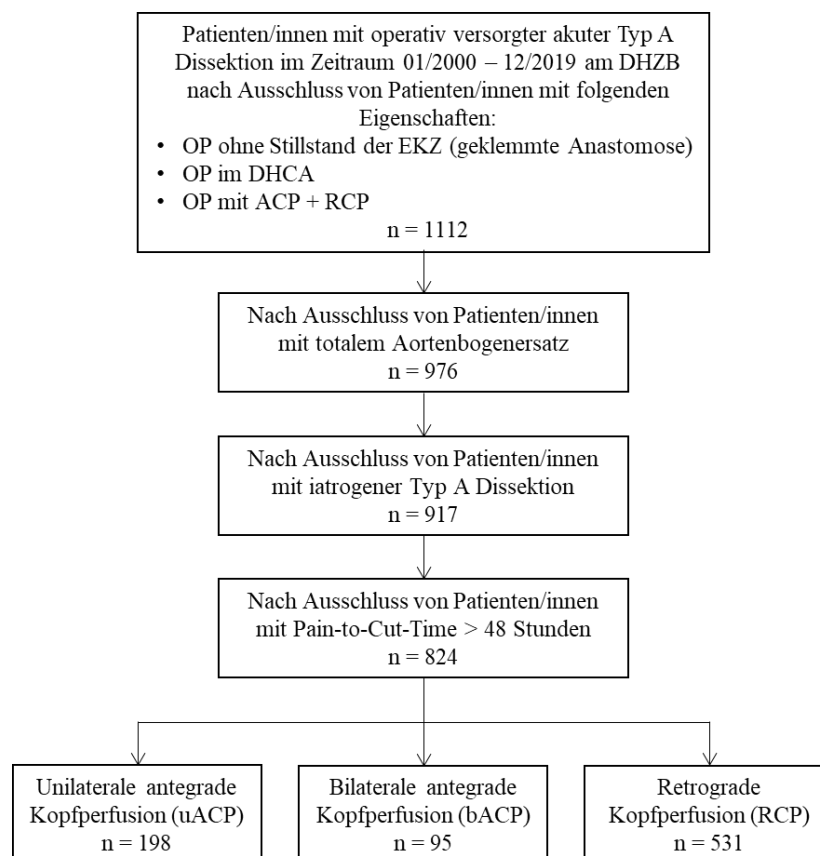


Abbildung 12: Flowchart des Gruppenbildungsprozesses

7.3. Definition verwendeter klinischer Parameter

7.3.1. Demographische Daten und Vorerkrankungen

Die folgenden Parameter wurden zur Erfassung demographischer Charakteristika, der Vorerkrankungen sowie der relevanten kardiochirurgischen Anamnese erhoben und ausgewertet. Diese werden in der folgenden Tabelle systematisch dargestellt.

Tabelle 5: Verwendete Parameter für demographische Daten und Vorerkrankungen

Parameter	Definition und Einteilung
Demographische Daten	<ul style="list-style-type: none">• Geschlecht• Alter in Jahren• Größe in cm• Gewicht in kg• BMI in kg/m²
Vorerkrankungen und Komorbidität	<ul style="list-style-type: none">• Arterielle Hypertonie• Nikotinabusus• Dyslipidämie• Diabetes mellitus• pAVK• COPD• Niereninsuffizienz (akut oder chronisch)• Zustand nach Apoplex oder TIA
Kardiochirurgische Anamnese	<ul style="list-style-type: none">• Koronare Herzkrankheit• Zustand nach Myokardinfarkt• Aortenaneurysma/-ektasie (thorakal oder abdominell)• Zustand nach kardiochirurgischer Operation

7.3.2. Evaluation des präoperativen Status

Der präoperative Status aller Patienten/innen wurde anhand folgender Kriterien evaluiert:

- Schock: Vorliegen eines manifesten hypovolämen oder kardiogenen Schocks zum Zeitpunkt der Aufnahme im DHZB, aber auch bereits im auswärtigen Krankenhaus, im Notarztwagen oder auf dem Weg in den OP. Die Definition erfolgte anhand der S3-Leitlinie zum kardiogenen Schock sowie anhand der Definition der verschiedenen Schockformen des deutschen Ärzteblatts (188, 189). Hierunter fielen beispielsweise auch Patienten/innen, die im auswärtigen Krankenhaus aufgrund einer Perikardtamponade im Schock waren, eine Perikardpunktion erhielten und somit zum Zeitpunkt der Aufnahme im DHZB wieder vorerst hämodynamisch stabil waren.

- Katecholamine: Hierunter fiel jede Form einer kontinuierlichen Katecholamintherapie unabhängig von ihrer Dosis bei Aufnahme im DHZB bis zum Beginn der Operation bzw. der Einleitung.
- Reanimation: Notwendigkeit einer präoperativen, kardiopulmonalen Reanimation (CPR) und/oder medikamentösen Reanimation. Eine Reanimation wurde bis zum Anschluss und Übergehen auf den CPB als präoperativ gewertet, also z.B. auch noch unmittelbar vor OP-Beginn in der Narkoseeinleitung oder bei Eröffnen des Thorax mit anschließender manueller, direkter Herzdruckmassage.
- Intubation: Dies galt für alle Patienten/innen, die bei Aufnahme im DHZB bereits intubiert waren. Die Intubation erfolgte i.d.R. durch das zuweisende Krankenhaus oder den/die Notarzt/ärztin.
- Sedation: Unter den Parameter der Sedation fielen die Gabe von Hypnotika, Benzodiazepinen oder höhere Dosierungen von Opiaten durch den/die Notarzt/ärztin oder bei Aufnahme im DHZB. Diese erfolgte meist im Rahmen einer Intubation.
- Pulsdefizit: Ein Pulsdefizit wurde durch eine präoperativ festgestellte Pulslosigkeit einer oder mehrerer Extremitäten und/oder einer bzw. beider Carotiden definiert.
- Akutes neurologisches Defizit: Unter dem Begriff des akuten neurologischen Defizits wurde verschiedene neurologische Symptome zusammengefasst. Die Genese des Defizits konnte dabei vielfältig sein und musste nicht zwangsweise auf eine manifeste zerebrale, spinale oder periphere Malperfusion zurückzuführen sein. Das Kriterium dafür war erfüllt, sobald mindestens eins der folgenden Symptome vorlag:
 - Akute Parese oder Plegie einer oder mehrerer Extremitäten
 - Parästhesie einer oder mehrerer Extremitäten sowie anderer Körperregionen
 - Dysarthrie
 - Aphasie
 - Visuseinschränkung oder Visusverlust
 - Epileptischer Anfall
 - Anisokorie
 - Komatöse Bewusstseinslage

- Akute Parese/Plegie: Die Kriterien für eine akute Parese bzw. Plegie – und somit auf Grundlage eines vorhandenen akuten neurologischen Defizits – waren das Vorliegen einer oder mehrerer akut aufgetretener Paresen/Plegien der Extremitäten.
- Akute Hemiparese/-plegie: Im Rahmen der akut aufgetretenen neurologischen Defizite und Paresen wurde zusätzlich differenziert, ob es sich um eine Hemiparese/-plegie handelte.
- Koma: Im Rahmen einer quantitativen Bewusstseinsstörung wurde eine komatöse Bewusstseinslage als vollständiges Ausbleiben jeglicher Reaktionen bei nicht erweckbaren Patienten/innen gewertet.

7.3.3. Abschätzung einer präoperativen Malperfusion

Alle Patienten/innen wurden auf die Abwesenheit oder das Vorliegen einer oder mehrerer präoperativer Malperfusionen von Organsystemen beurteilt, welche in unmittelbarem Zusammenhang mit einer daraus resultierenden Ischämie standen. Dabei spielten in der Entscheidungsfindung anamnestiche Informationen, Ergebnisse der klinischen Untersuchung und Labordiagnostik sowie präoperative Ergebnisse bildgebender Verfahren (CT, Echokardiographie) und intraoperative Befunde eine große Rolle. Dabei wurde sich am Vorgehen von Dumfarth et al. orientiert (47). Die Auswertung erfolgte jedes Mal in kritischer Zusammenschau aller vorliegenden Befunde. Die Einteilung der unterschiedlichen Malperfusionen erfolgte analog zu Czerny et al., die Definitionen werden im Folgenden erläutert (50):

- Akute Malperfusion: Bei diesen Patienten/innen lag eine akute Malperfusion einer oder mehrerer Organsysteme unabhängig ihrer spezifischen Lokalisation vor.
- Koronare Malperfusion: Eine koronare Malperfusion wurde als solche bewertet, wenn die Zusammenschau präoperativer kardialer Ischämiezeichen klar dafürsprach. Orientiert wurde sich hierbei an den Kriterien der aktuellen ESC-Leitlinien zur Diagnose und Therapie eines STEMI bzw. NSTEMI und instabiler Angina pectoris (190, 191). Hierzu zählten:
 - Ischämiezeichen im EKG; hierbei vor allem ST-Hebungen
 - Erhöhung kardialer Troponine

- Plötzlich aufgetretene Wandbewegungsstörungen in Form von Dys- oder Akinesien des Myokards in einer präoperativen, echokardiographischen Untersuchung

Das bloße Vorliegen von Brustschmerzen war daher nicht ausreichend. Darüber hinaus wurden Informationen der präoperativen CT berücksichtigt, falls zusätzlich zu den o.g. Punkten eine Dissektion der Koronarien bestätigt werden konnte. Eine alleinige Koronardissektion ohne jegliche Auswirkung in Form kardialer Ischämieparameter oder Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion war jedoch kein ausreichendes Kriterium für eine koronare Malperfusion. Bei Patienten/innen in marginalen Kreislaufzuständen, die ohne präoperative echokardiographische Diagnostik direkt in den OP gelangten und bei denen intraoperativ beispielsweise eine massive Koronardissektion oder der Abriss eines Koronarostiums aufgrund der Typ A Dissektion festgestellt werden konnte, wurden hingegen rückwirkend eindeutig einer koronaren Malperfusion zugeordnet.

- Zerebrale Malperfusion: Als zerebrale Malperfusion wurden alle eindeutigen, zerebral bedingten, fokal-neurologischen Defizite gewertet oder solche, die höchst wahrscheinlich zerebraler Genese waren. Darunter fielen alle apoplektiformen klinischen Erscheinungsbilder wie eine plötzlich entstandene Hemiplegie oder Hemiparese, eine Dysarthrie oder eine Aphasie. Aber auch unspezifische Zeichen wie eine Anisokorie, eine Visusstörung, ein epileptischer Anfall oder eine komatöse Bewusstseinslage wurden bis zum Beweis des Gegenteils als zerebrale Malperfusion gewertet. Dies wurde auch dann dementsprechend getan, wenn eine Hemiparese o.ä. zum Aufnahmezeitpunkt im DHZB nicht mehr nachzuweisen war und sich zurückgebildet hatte, es jedoch eindeutige, dokumentierte Anhaltspunkte für ein Auftreten davor gab.
- Spinale Malperfusion: Kriterien für eine spinale Malperfusion waren plötzliche neurologische Ausfallerscheinungen, die klinisch auf eine Minderdurchblutung des Myelons zurückzuführen waren. Dazu gehörten alle Symptome eines kompletten Querschnitts oder inkompletten Querschnitts wie beispielsweise das Einsetzen einer Paraplegie im Rahmen eines Spinalis-anterior-Syndroms durch die Aortendissektion, aber auch vegetative Symptome wie Blasen- und Mastdarmfunktionsstörungen, welche im Rahmen einer Aortendissektion auftreten können.

- Periphere Malperfusion: Die Kriterien einer peripheren Malperfusion waren dann erfüllt, wenn der erhärtete Verdacht bestand, dass eine oder mehrere Extremitäten aufgrund der Dissektion nicht mehr ausreichend durchblutet wurden. Ein klares Kriterium hierbei waren die Zeichen eines akuten, arteriellen Gefäßverschlusses. Ein Pulsdefizit, eine kühle Extremität oder das Auftreten einer Parästhesie allein waren hierbei nicht ausreichend, da diese Symptome auch unabhängig von einer lokalen, peripheren und relevanten Malperfusion bei einer Typ A Dissektion vorliegen konnten.
- Viszerale Malperfusion: Die Kriterien einer viszeralen Malperfusion umfassten die Symptome eines akuten Abdomens, wobei abdominelle Schmerzen als Kriterium allein nicht ausreichend waren, da diese auch unabhängig von einer viszeralen Malperfusion bei einer Typ A Dissektion auftreten können. Ein bretthartes, distendiertes und druckdolentes Abdomen in Verbindung mit einer Erhöhung viszeralischämischer Laborparameter oder das Absetzen blutiger Diarrhoen waren eindeutige Kriterien für eine viszerale Malperfusion. Zeigte sich in der präoperativen CT ein Verschluss des Truncus coeliacus oder der Mesenterialgefäße, wurden diese Befunde ebenfalls in Abhängigkeit vom klinischen Befund mitberücksichtigt.
- Renale Malperfusion: Das Kriterium einer renalen Malperfusion war primär das Auftreten eines präoperativen ANV. Orientiert wurde sich hierbei an den Leitlinien der KDIGO zur Definition des ANV bzw. einer AKI („Acute Kidney Injury“) (192). Hierzu wurden vor allem die Befunde der präoperativen CT miteinbezogen. Zeigten sich somit im Rahmen einer DeBakey Typ I Dissektion Infarzierungen der Niere oder dissektionsbedingte Verschlüsse der Aa. renales in Kombination mit erhöhten Retentionsparametern, stellte dies eindeutige Kriterien für eine renale Malperfusion dar.

7.3.4. Penn-Klassifikation

Alle Patienten/innen wurden retrospektiv auf das Vorliegen oder die Abwesenheit einer präoperativen Ischämie beurteilt und somit einer der vier Penn-Klassifikations-Gruppen zugeordnet. Die Einteilung erfolgte nach Augoustides et al. (siehe Einleitung „6.5.1 Penn-Klassifikation“) (62). Hierbei ist anzumerken, dass eine alleinige, koronare Malperfusion ohne Einbruch der Hämodynamik als Penn Ab und mit systemischer Ischämie im Rahmen eines Schocks als Penn Ac – und nicht Penn Abc – gewertet wurde. Hintergrund war die unmittelbare

Auswirkung einer koronaren Malperfusion auf die kardiale Pumpfunktion und damit einhergehende akute Herzinsuffizienz, die zum Zusammenbruch der Hämodynamik führte und somit per definitionem ein Kriterium für den Parameter Penn Ac darstellte. Dieses Vorgehen war analog zu Augoustides et al. (62).

7.3.5. Echokardiographische Befunde

Präoperativ wurden folgende echokardiographische Parameter aus den Befunden einer TTE und/oder TEE ermittelt:

Tabelle 6: Definition der verwendeten präoperativen Befunde in der Echokardiographie

Parameter	Definition und Einteilung
LVEF	<ul style="list-style-type: none"> • > 50% • 40-50% • 30-40% • < 30%
LV-Dysfunktion	<ul style="list-style-type: none"> • LVEF < 50%, definiert als eingeschränkte linksventrikuläre Funktion
AI	<ul style="list-style-type: none"> • Keine • Grad I (mild) • Grad II (moderat) • Grad III (schwer)
Perikardtamponade	<ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer symptomatischen Perikardtamponade

Die Graduierung der LVEF bzw. LV-Dysfunktion sowie der AI orientierte sich hierbei an den aktuellen ESC-Leitlinien für Herzklappenerkrankungen sowie den Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie (193, 194).

7.3.6. Operative Daten

Die Erhebung der operativen Daten erfolgte größtenteils auf Basis der Operationsberichte sowie Berichte der Kardiotechnik und HLM-Protokolle. Alle zeitlichen Parameter werden in Minuten angegeben. Die verwendeten Parameter werden im Folgenden aufgeführt:

Tabelle 7: Verwendete operative Daten und Parameter

Parameter	Definition und Einteilung
Technische Daten	<ul style="list-style-type: none"> • Operationszeit • Perfusionszeit • Aortenklemmzeit • Reperfusionszeit • Kaudale Stillstandszeit • Selektive Kopfperfusion und daraus resultierende Gruppeneinteilung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Unilateral antegrad (uACP) ○ Bilateral antegrad (bACP) ○ Retrograd (RCP) • Durchschnittliche Temperatur in °C sowie in Hypothermiestufen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine Hypothermie ○ Milde Hypothermie: 28,1°C – 34°C ○ Moderate Hypothermie: 20,1°C – 28°C ○ Tiefe Hypothermie: 14,1°C – 20°C ○ Profunde Hypothermie: < 14°C
Primäre arterielle Kanülierung	<ul style="list-style-type: none"> • Zentral • Truncus brachiocephalicus • A. axillaris • A. femoralis
Chirurgische Daten	<ul style="list-style-type: none"> • Aortenchirurgische Intervention <ul style="list-style-type: none"> ○ Teilbogenersatz ○ Suprakoronarer Ascendensersatz • Wurzelchirurgische Intervention <ul style="list-style-type: none"> ○ Wurzelrekonstruktion ○ Wurzelersatz • Zusätzliche Intervention: CABG oder zusätzlicher Klappenersatz • Intraoperative mechanische Kreislaufunterstützung (ECMO, IABP, VAD)
Transfusionen	<ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliche Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate (EK) • Durchschnittliche Anzahl transfundierter Thrombozytenkonzentrate (TK) • Durchschnittliche Anzahl transfundierter Fresh-Frozen-Plasma-Einheiten (FFP) • Transfusionsfreie Operation

Bezüglich der Differenzierung zwischen Teilbogen- und suprakoronarem Ascendensersatz wurde sich strikt an die Dokumentation des/der Operateurs/Operateurin gehalten. Obwohl es sich definitionsgemäß in dieser Studie ausschließlich um offene, distale Anastomosen handelte, wurde bei jeder OP klar zwischen Teilbogen- und reinem Ascendensersatz unterschieden, falls zusätzlich die kleine Krümmung des Aortenbogens reseziert wurde. Im Gegensatz zur RCP-Gruppe wurde in den ACP-Gruppen das chirurgische Vorgehen eines „Arch-First“-Prinzips bevorzugt angewandt. Die Flussgeschwindigkeit bei der ACP betrug standardmäßig ca. 10ml/kg/min, bei der RCP waren es im Durchschnitt etwa 500ml/min. Für die Etablierung der RCP wurde zusätzlich eine gewinkelte Kanüle in die V. cava superior eingebracht, eine Ligatur der V. azygos erfolgte nicht

regelhaft. Eine NIRS-Messung wurde nicht bei allen Patienten/innen routinemäßig durchgeführt und erst ab ca. 2013 standardisiert angewandt.

7.3.7. Postoperative Daten

Im Rahmen des postoperativen Verlaufs wurden folgende klinische Parameter erhoben:

- Dauer der intensivmedizinischen Behandlung in Tagen
- Dauer der invasiven maschinellen Beatmung in Tagen
 - Notwendigkeit einer Re-Intubation
 - Notwendigkeit einer Tracheotomie
- Auftreten und Dauer eines postoperativen Delirs: < 48 Stunden oder > 48 Stunden
- Notwendigkeit einer „Open Chest“-Therapie mit zweizeitigem Thoraxverschluss
- Notwendigkeit einer Re-Thorakotomie aufgrund einer Blutung oder Perikardtamponade
- Auftreten eines postoperativen LCOS
- Notwendigkeit einer postoperativen, mechanischen Kreislaufunterstützung (ECMO, IABP, VAD)
- Notwendigkeit eines postoperativen Nierenersatzverfahrens (Hämofiltration, Hämodialyse)

Bei den Parametern zur Quantifizierung des postoperativen Verlaufs wurde sich an aktuellen Publikationen zum Thema Typ A Dissektion und selektiver zerebraler Perfusionsstrategien orientiert (47, 195-197).

Die Definitionen der Mortalität sowie des neurologischen Outcomes im postoperativen Verlauf werden im Folgenden noch einmal genauer erläutert.

7.3.8. Mortalität

Die perioperative Mortalität wurde analog zum GERAADA als 30-Tages-Mortalität definiert (77). Zur Erhebung der Überlebensdaten dienten neben allen digitalen und analogen Informationen aus Krankenakten die Abfrageergebnisse der Studienzentrale des DHZB bei den jeweiligen

Bürgerämtern im Wohnbereich der Patienten/innen. Somit konnte eine lückenlose Nachverfolgung und Aktualisierung der Überlebens- und Mortalitätsdaten gewährleistet werden.

7.3.9. Definition des neurologischen Outcomes

Das postoperative neurologische Outcome wurde anhand des klinischen Verlaufs der Patienten/innen sowie anhand der Befunde durchgeführter cCT bzw. MRT beurteilt. Dabei wurde aufgrund aller vorliegender Informationen differenziert, ob es sich um zerebrale, spinale oder periphere neurologische Defizite handelte. Das Kriterium eines postoperativen neurologischen Defizits war dann erfüllt, wenn die Patienten postoperativ Zeichen einer zerebralen oder spinalen Ischämie bzw. einer peripheren Nervenläsion aufwiesen. Die Bedingungen hierfür waren ein fokal-neurologisches Defizit in der klinischen Untersuchung und/oder die Darstellung eines frischen Infarktes in der Bildgebung mit einer dementsprechenden neurologischen Symptomatik. Periphere neurologische Defizite bestätigten sich meist in einer klinischen Untersuchung sowie dem Ausschluss einer zentralen Genese. Ebenfalls dazugezählt wurden komatöse Bewusstseinszustände sowie ein postoperatives Nicht-Erwachen zerebraler Genese bis hin zum diagnostizierten Hirntod. Die Symptome eines postoperativen Delirs wurden separat davon bewertet. Einige wenige Patienten/innen, die intraoperativ verstarben, wurden als neurologisch unauffällig gewertet und fielen somit nicht in die Definition einer positiven postoperativen Neurologie.

Bei der Definition wurde sich ausschließlich auf neue postoperative neurologische Defizite (NPOND) fokussiert. Das Kriterium eines NPOND war die präoperative Abwesenheit jeglicher fokal-neurologischer Defizite. Mit diesem Prinzip wurde sich u.a. an der Definition eines NPOND aus Publikationen des GERAADA orientiert (112, 198). Der neurologische Status wurde dabei bis zu OP-Beginn evaluiert und bewertet. Kam es beispielsweise in der Einleitung zur OP zum Auftreten einer Anisokorie oder zum rapiden Abfall der NIRS bei zuvor unauffälliger Neurologie, war dies ebenfalls ein Ausschlusskriterium für ein NPOND. Das Auftreten eines NPOND bei Patienten/innen, deren präoperativer neurologischer Status unklar und nicht evaluierbar war, war definitionsgemäß in dieser Studie nicht möglich, da eine potentiell bereits präoperativ entstandene Ischämie nicht sicher ausgeschlossen werden konnten. Dies traf zum Beispiel auf sedierte, intubierte und beatmete Patienten/innen zu, bei denen es keine Informationen über den präoperativen neurologischen Status gab. Außerdem wurde differenziert, wann das NPOND

postoperativ auftrat. Der Fokus lag hierbei auf den NPOND, die unmittelbar postoperativ registriert wurden und somit als OP-assoziiert definiert werden konnten (OP-assoziiertes NPOND). Die Bedingungen hierfür waren ein Auftreten bzw. eine Detektion des NPOND im Rahmen des ersten Aufwachversuches oder ein Nicht-Erwachen. Diese wurden somit abgegrenzt durch die NPOND, bei denen die Patienten/innen bereits einmal wach, adäquat und neurologisch unauffällig auf der Intensivstation erwachten und dann im Verlauf, beispielsweise im Rahmen einer postoperativen Revision, durch einen Herz-Kreislaufstillstand mit Reanimation, durch eine zerebrale Blutung oder durch einen postoperativen Schlaganfall ein NPOND erlitten. Diese, wenn auch eher selteneren Fälle, wurden ebenfalls identifiziert und von der Definition des OP-assoziierten NPOND ausgeschlossen. Für den primären Endpunkt der Studie wurden schließlich nur OP-assoziierte NPOND zerebraler Genese berücksichtigt. Spinale und periphere neurologische Defizite wurden im Rahmen der Fragestellung hiervon exkludiert.

7.4. Statistische Auswertung

Quantitative Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben und mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA) verglichen. Kategorielle Variablen wurden in absoluten Zahlen und entsprechenden Prozent angegeben und mittels Chi²-Test verglichen. Vor sowie nach erfolgtem Matchingprozess wurde hierbei die Abhängigkeit der Stichproben berücksichtigt. Auf einen vorher durchgeführten Test auf Normalverteilung der einzelnen Parameter wurde aufgrund der Annahme, dass sich bei der umfangreichen Stichprobengröße an Patienten/innen alle quantitativen Variablen bzw. ihre Mittelwerte der Normalverteilung annähern, verzichtet (199). Es erfolgte ein Propensity-Score-Matching (1:1:1) mit dem TriMatch-Package Version 0.9.9 von R-Studio (The R Foundation for Statistical Computing) unter Berücksichtigung aller in Abbildung 15 aufgeführten Variablen, um die Gruppen hinsichtlich klinisch wichtiger Risikofaktoren und potenzieller Confounder auszugleichen. Die statistische Analyse wurde mit R-Studio (The R Foundation for Statistical Computing) Version 4.0.2 durchgeführt. Ein zweiseitiger p-Wert von kleiner 0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

7.5. Ethische und rechtliche Voraussetzungen

Alle Patienten/innen stimmten im Rahmen einer Behandlung am DHZB der anonymisierten Verwendung ihrer medizinischen Daten für Forschungszwecke zu.

Für die Durchführung dieser Studie wurde ein positives Votum der Ethikkommission der Charité eingeholt (Antragsnummer: EA2/096/20).

Die Erlaubnis zur Benutzung fremder Abbildungen wurde bei den jeweiligen Autorinnen und Autoren sowie Journalen bzw. Verlage eingeholt. Alle fremden Abbildungen wurden als solche durch das zugehörige Zitat gekennzeichnet. Die Erlaubnis zur Verwendung von Abbildung 1 erfolgte über Rights Link ® bei der Oxford University Press. Die Erlaubnis zur Verwendung der Abbildungen 4-8 erfolgte über Rights Link ® beim Springer Nature Verlag sowie zusätzlich persönlich mit freundlicher Genehmigung durch den Urheber PD. Dr. med. L. Conzelmann. Die Abbildungen 10-12 stammten aus einem eigenen, zuvor publizierten Review und wurden im Rahmen dieser Dissertation erneut verwendet (200). Auch hier wurde die Erlaubnis zur erneuten Verwendung beim zuständigen Verlag Surgical Technology International eingeholt. Alle anderen Abbildungen wurden eigens für diese Dissertation neu erstellt.

8. Ergebnisse

8.1. Demographische Daten und Vorerkrankungen

Tabelle 8: Baseline-Charakteristika der drei Perfusionsgruppen

Parameter	uACP (n = 198)	bACP (n = 95)	RCP (n = 531)	p-Wert
Geschlecht				0.433
• Weiblich	70 (35.4)	37 (38.9)	173 (32.6)	
• Männlich	128 (64.6)	58 (61.1)	358 (67.4)	
Alter	63.92 ± 12.84	67.19 ± 10.67	60.66 ± 13.14	< 0.001
Größe	174.52 ± 10.12	173.27 ± 10.64	174.54 ± 9.11	0.480
Gewicht	83.46 ± 19.06	78.20 ± 15.35	83.27 ± 17.35	0.028
BMI	27.23 ± 4.85	25.92 ± 3.95	27.22 ± 4.72	0.039
Arterielle Hypertonie	167 (84.3)	73 (76.8)	469 (88.3)	0.009
Nikotinabusus	77 (38.9)	39 (41.1)	226 (42.6)	0.667
Dyslipidämie	50 (25.3)	26 (27.4)	133 (25.0)	0.891
Diabetes mellitus	17 (8.6)	9 (9.5)	39 (7.3)	0.713
pAVK	8 (4.0)	6 (6.3)	34 (6.4)	0.469
COPD	25 (12.6)	7 (7.4)	45 (8.5)	0.180
Niereninsuffizienz	30 (15.2)	8 (8.4)	73 (13.7)	0.273
Z.n. Apoplex/TIA	8 (4.0)	6 (6.3)	24 (4.5)	0.676
KHK	28 (14.1)	12 (12.6)	62 (11.7)	0.665
Z.n. Myokardinfarkt	8 (4.0)	6 (6.3)	21 (4.0)	0.568
Aortenaneurysma/-ektasie	26 (13.1)	10 (10.5)	57 (10.7)	0.641
Z.n. kardiochirurgischer Operation	26 (13.1)	10 (10.5)	57 (10.7)	0.641

Bei den Parametern Alter ($p < 0.001$), Gewicht ($p = 0.028$), BMI ($p = 0.039$) sowie arterieller Hypertonie ($p = 0.009$) gab es signifikante Unterschiede, bezüglich aller anderen Variablen unterschieden sich die drei Gruppen nicht signifikant voneinander. Das durchschnittliche Alter der Patienten/innen in der RCP-Gruppe betrug knapp 61 Jahre, in der uACP-Gruppe 64 Jahre und in der bACP-Gruppe 67 Jahre. Während das mittlere Körpergewicht in der RCP- und uACP-Gruppe mit 82kg und 83kg annähernd ähnlich war, betrug es in der bACP-Gruppe durchschnittlich 78kg. Ähnlich verhielt es sich mit dem BMI von 25.9kg/m² in der bACP-Gruppe und 27.2kg/m² in den beiden anderen Gruppen. Die Körpergröße unterschied sich hingegen nicht signifikant voneinander ($p = 0.480$). Die höchste Prävalenz einer arteriellen Hypertonie mit 88.3% konnte in

der RCP-Gruppe verzeichnet werden, während sie in der uACP-Gruppe bei 84.3% und in der bACP-Gruppe mit dem niedrigsten Wert bei 76.8% lag.

8.2. Präoperative Daten

Tabelle 9: Präoperativer Status, Malperfusion und echokardiographische Befunde der drei Perfusionsgruppen

Parameter	uACP (n = 198)	bACP (n = 95)	RCP (n = 531)	p-Wert
Schock	32 (16.2)	25 (26.3)	122 (23.0)	0.072
Katecholamine	27 (13.6)	20 (21.1)	103 (19.4)	0.150
Reanimation	10 (5.1)	5 (5.3)	31 (5.8)	0.909
Intubation	18 (9.1)	15 (15.8)	95 (17.9)	0.014
Sedation	22 (11.1)	17 (17.9)	108 (20.3)	0.015
Pulsdefizit	39 (19.7)	18 (18.9)	120 (22.6)	0.569
Akutes neurologisches Defizit	66 (33.3)	25 (26.3)	177 (33.3)	0.389
Parese/Plegie	43 (21.7)	12 (12.6)	92 (17.3)	0.143
Hemiparese/-plegie	15 (7.6)	8 (8.4)	38 (7.2)	0.905
Koma	4 (2.0)	4 (4.2)	9 (1.7)	0.283
Malperfusion	97 (49.0)	52 (54.7)	275 (51.8)	0.633
• Koronar	31 (15.7)	25 (26.3)	94 (17.7)	0.076
• Zerebral	32 (16.2)	13 (13.7)	93 (17.5)	0.634
• Spinal	14 (7.1)	2 (2.1)	26 (4.9)	0.183
• Peripher	44 (22.2)	19 (20.0)	109 (20.5)	0.860
• Viszeral	17 (8.6)	9 (9.5)	31 (5.8)	0.249
• Renal	11 (5.6)	7 (7.4)	42 (7.9)	0.553
Penn-Klassifikation				0.467
• Penn Aa	91 (46.0)	40 (42.1)	222 (41.8)	
• Penn Ab	75 (37.9)	32 (33.7)	184 (34.7)	
• Penn Ac	12 (6.0)	11 (11.6)	57 (10.7)	
• Penn Abc	20 (10.1)	12 (12.6)	68 (12.8)	
LVEF				0.966
• > 50%	171 (86.4)	82 (86.3)	467 (87.9)	
• 40-50%	19 (9.6)	9 (9.5)	42 (7.9)	
• 30-40%	4 (2.0)	1 (1.1)	10 (1.9)	
• < 30%	4 (2.0)	3 (3.1)	12 (2.3)	
LV-Dysfunktion	27 (13.6)	13 (13.7)	64 (12.1)	0.803

AI (Grad)				0.737
• Keine AI	36 (18.2)	19 (20.0)	83 (15.6)	
• Mild (I)	60 (30.3)	30 (31.6)	188 (35.4)	
• Moderat (II)	65 (32.8)	26 (27.3)	155 (29.2)	
• Schwer (III)	37 (18.7)	20 (21.1)	105 (19.8)	0.887
Perikardtamponade	35 (17.7)	27 (28.4)	124 (23.4)	0.093

Bezüglich des präoperativen klinischen Status, einer vorliegenden Malperfusion und der daraus resultierenden Penn-Klassifikation sowie der echokardiographischen Befunde unterschieden sich die drei Perfusionsgruppen lediglich anhand einer notwendigen präoperativen Intubation und Sedation signifikant voneinander. In der Gruppe der uACP waren lediglich 9.1% der Patienten/innen präoperativ intubiert ($p = 0.014$) und 11.3% sediert ($p = 0.015$), während dies bei 15.8% und 17.9% in der bACP-Gruppe der Fall war und in der RCP-Gruppe 17.9% bzw. 20.3% betraf. Wenn auch nicht signifikant, konnte das Vorliegen eines Schocks ($p = 0.072$), einer koronaren Malperfusion ($p = 0.076$) sowie eine Perikardtamponade ($p = 0.093$) in der bACP-Gruppe in Relation am häufigsten beobachtet werden.

8.3. Operative Daten

Tabelle 10: Operative Daten der drei Perfusionsgruppen

Parameter	uACP (n = 198)	bACP (n = 95)	RCP (n = 531)	p-Wert
Operationszeit	408.89 ± 134.74	396.09 ± 121.81	477.39 ± 160.16	< 0.001
Perfusionszeit	216.45 ± 74.88	218.16 ± 88.85	252.96 ± 77.29	< 0.001
Aortenklemmzeit	101.22 ± 36.04	112.16 ± 39.64	108.15 ± 28.58	0.008
Reperfusionzeit	87.53 ± 53.46	69.27 ± 52.01	135.90 ± 58.69	< 0.001
Kaudale Stillstandszeit	33.60 ± 15.15	37.80 ± 12.62	35.26 ± 12.82	0.041
Hypothermie in °C	25.36 ± 4.88	27.01 ± 3.38	16.62 ± 2.30	< 0.001
Hypothermiestufe				< 0.001
• Keine	9 (4.5)	5 (5.3)	0 (0.0)	
• Mild	17 (8.6)	4 (4.2)	3 (0.6)	
• Moderat	140 (70.7)	81 (85.2)	24 (4.5)	
• Tief	32 (16.2)	5 (5.3)	484 (91.1)	
• Profund	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (3.8)	
Primäre Kanülierung				< 0.001

• Zentral	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (1.9)	
• Truncus	17 (8.6)	4 (4.2)	1 (0.2)	
• A. axillaris	177 (89.4)	89 (93.7)	62 (11.7)	
• A. femoralis	4 (2.0)	2 (2.1)	458 (86.2)	
Teilbogenersatz	161 (81.3)	87 (91.6)	213 (40.1)	< 0.001
• Ascendensersatz	37 (18.7)	8 (8.4)	318 (59.9)	
Wurzelrekonstruktion	103 (52.0)	37 (38.9)	368 (69.3)	< 0.001
Wurzelersatz	58 (29.3)	37 (38.9)	111 (20.9)	< 0.001
Zusätzliche Intervention	22 (11.1)	12 (12.6)	54 (10.2)	0.755
Intraoperative mechanische Kreislaufunterstützung	8 (4.0)	1 (1.1)	39 (7.3)	0.026
Transfusionen				
• EK	3.62 ± 3.93	4.34 ± 3.34	5.14 ± 4.85	< 0.001
• TK	3.66 ± 2.32	4.25 ± 2.67	2.03 ± 1.82	< 0.001
• FFP	10.10 ± 8.31	8.59 ± 6.41	14.87 ± 10.93	< 0.001
Transfusionsfreie Operation	7 (3.5)	4 (4.2)	1 (0.2)	< 0.001

Bei den operativen Parametern unterschieden sich die drei Gruppen signifikant bei allen Variablen bis auf die Durchführung einer zusätzlichen Intervention ($p = 0.189$). Die Operationszeit war mit durchschnittlich 477 Minuten deutlich länger in der RCP-Gruppe ($p < 0.001$), ebenso verhielt es sich mit Perfusions- und Reperfusionzeit (jeweils $p < 0.001$). Die Aortenklemmzeit hingegen war mit durchschnittlich 112 Minuten bei der bACP-Gruppe und 108 Minuten bei der RCP-Gruppe signifikant länger als bei der uACP-Gruppe mit 101 Minuten ($p = 0.008$). Die kaudale Stillstandszeit und damit die Dauer der selektiven zerebralen Perfusion war bei der bACP mit knapp 38 Minuten im Schnitt am längsten, gefolgt von ca. 35 Minuten RCP und 33 Minuten uACP ($p = 0.041$). Die durchschnittliche Temperatur war mit ca. 16.6°C in der RCP-Gruppe am geringsten, in der uACP-Gruppe lag sie bei 25.4°C und in der bACP-Gruppe bei 27.0°C ($p < 0.001$). Der Großteil der Operationen in der RCP-Gruppe erfolgte zu 91.1% in tiefer Hypothermie, während die moderate Hypothermie in der uACP- und bACP-Gruppe mit jeweils 70.7% und 85.2% den Großteil ausmachte ($p < 0.001$). Die häufigste primäre arterielle Kanülierungsmethode bei den beiden antegraden Perfusionsgruppen mit 89.4% in der uACP-Gruppe und 93.7% in der bACP-Gruppe stellte die rechte A. axillaris dar, während die Kanülierung der A. femoralis mit 86.2% in der RCP-Gruppe am häufigsten Verwendung fand ($p < 0.001$). Die zentrale Kanülierung

erfolgte lediglich zu einem geringen Anteil von 1.9% in der RCP-Gruppe ($p < 0.001$). Die Kanülierung des Truncus brachiocephalicus, wenn auch vergleichsweise selten angewandt, erfolgte mit 8.6% in der uACP-Gruppe am häufigsten ($p < 0.001$). Im Gegensatz zum suprakoronaren Ascendensersatz erhielten nur 40.1% einen Teilbogenersatz in der RCP-Gruppe. In der uACP-Gruppe waren dies bereits 81.3% und im Falle der bACP-Gruppe 91.6% ($p < 0.001$). Eine Wurzelrekonstruktion erfolgte mit 69.3% am häufigsten in der RCP-Gruppe, während der Wurzelersatz mit 20.9% dort am wenigsten durchgeführt wurde (p jeweils < 0.001). In der uACP-Gruppe wurden bei 52.0% eine Wurzelrekonstruktion und bei 29.3% ein Wurzelersatz durchgeführt, in der bACP-Gruppe waren es für beide Verfahren jeweils 38.9%. Auch bezüglich der benötigten intraoperativen Transfusionen sowie Transfusionsfreiheit unterschieden sich die Gruppen signifikant voneinander ($p < 0.001$). In der RCP-Gruppe wurden jeweils pro Operation signifikant mehr EK-Einheiten ($p < 0.001$) sowie FFP-Einheiten transfundiert ($p < 0.001$), bei den antegraden Perfusionsgruppen hingegen wurden deutlich mehr TK-Einheiten transfundiert ($p < 0.001$).

8.4. Postoperative Daten und Mortalität

Tabelle 11: Postoperativer Verlauf und Mortalität der drei Perfusionsgruppen

Parameter	uACP (n = 198)	bACP (n = 95)	RCP (n = 531)	p-Wert
Intensivdauer	12.88 ± 15.03	14.74 ± 13.90	10.87 ± 15.65	0.045
Beatmungsdauer	9.13 ± 12.13	12.25 ± 13.12	8.18 ± 12.17	0.013
Re-Intubation	26 (13.1)	16 (16.8)	56 (10.5)	0.180
Tracheotomie	45 (22.7)	25 (26.3)	91 (17.1)	0.050
Delir				0.146
• < 48 Stunden	26 (13.1)	9 (9.5)	45 (8.5)	
• > 48 Stunden	50 (25.3)	32 (33.7)	132 (23.2)	
„Open Chest“	26 (13.1)	14 (14.7)	33 (6.2)	0.001
Re-Thorakotomie	45 (22.7)	21 (22.1)	146 (27.5)	0.293
Mechanische	10 (5.1)	4 (4.2)	45 (8.5)	0.139
Kreislaufunterstützung				
LCOS	21 (10.6)	6 (6.3)	54 (10.2)	0.466
Nierenersatzverfahren	31 (15.7)	13 (13.7)	110 (20.7)	0.123
30-Tages-Mortalität	32 (16.2)	20 (21.1)	116 (21.8)	0.235

Hinsichtlich der Parameter des postoperativen Verlaufs unterschieden sich die Gruppen teilweise signifikant voneinander, während sich die Mortalität, gemessen an der 30-Tages-Mortalität ($p = 0.235$) nicht signifikant voneinander unterschied. Die 30-Tages-Mortalität in der uACP-Gruppe betrug im Durchschnitt 16.2%, in der bACP-Gruppe 21.1% und in der RCP-Gruppe 21.8%. Mit im Durchschnitt ca. 15 Tagen war die Dauer des Intensivaufenthalts in der bACP-Gruppe relativ am längsten ($p = 0.045$), ebenso verhielt es sich mit einer Beatmungsdauer von ca. 12 Tagen ($p = 0.013$), wobei etwa 26% der Patienten/innen tracheotomiert wurden ($p = 0.050$) und ca. 15% eine „Open Chest“-Therapie mit zweizeitigem Thoraxverschluss erhielten ($p = 0.001$). Diese Parameter fielen in der RCP-Gruppe deutlich kürzer bzw. geringer aus: 11 Tage Intensivdauer, 8 Tage Beatmungsdauer, etwa 17% der Patienten/innen wurden tracheotomiert und nur ca. 6% erhielten eine „Open Chest“-Therapie. Die Werte der uACP-Gruppe lagen diesbezüglich zwischen denen der beiden anderen Gruppen. Bezüglich der Rate an Re-Intubationen ($p = 0.180$), eines Delirs ($p = 0.146$), Re-Thorakotomien ($p = 0.293$), der Notwendigkeit einer postoperativen mechanischen Kreislaufunterstützung ($p = 0.139$), dem Auftreten eines LCOS ($p = 0.466$) sowie dem Einsatz eines Nierenersatzverfahren ($p = 0.123$) konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden.

8.4.1. Neurologisches Outcome

Tabelle 12: Neurologisches Outcome der drei Perfusionsgruppen

Parameter	uACP (n = 198)	bACP (n = 95)	RCP (n = 531)	p-Wert
NPOND	30 (15.2)	17 (17.9)	54 (10.2)	0.039
Ätiologie				0.021
• OP-assoziiert	19 (9.6)	13 (13.7)	38 (7.2)	
• Postoperative Revision	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	
• Postoperative Reanimation	4 (2.0)	1 (1.1)	7 (1.3)	
• Postoperative zerebrale Blutung	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (0.6)	
• Postoperativer Apoplex	7 (3.5)	2 (2.1)	2 (0.4)	
OP-assoziiertes zerebrales NPOND	14 (7.1)	13 (13.7)	30 (5.6)	0.018

Hinsichtlich des neurologischen Outcomes gab es vor dem Matchingprozess signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Allgemein gesehen traten NPOND bzw. OP-assoziierte NPOND mit 17.9% bzw. 13.7% am häufigsten in der bACP-Gruppe auf ($p = 0.039$, $p = 0.021$).

NPOND, denen ätiologisch eine andere Ursache zugrunde lag, waren eher selten und über die Gruppen annähernd gleich verteilt. Bezüglich des primären Endpunktes in dieser Studie, den OP-assoziierten zerebralen NPOND, konnte beim nicht-gematchten Vergleich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit einer Häufung von 13.7% in der bACP-Gruppe beobachtet werden, während dies in der uACP-Gruppe nur mit 7.1% und in der RCP-Gruppe mit 5.6% der Fall war ($p = 0.018$).

8.5. TriMatch: Propensity-Score-Matching für uACP vs. bACP vs. RCP

Zu Beginn des Matchingprozesses wurden als erstes die jeweiligen Propensity-Scores mittels multipler logistischer Regression für die drei verschiedenen Vergleichsmodelle berechnet. Jedem/Jeder Patient/in wurden folglich im Rahmen der Regression 2 Propensity-Scores zugeordnet. Dabei wurden die jeweiligen Propensity-Scores graphisch durch Linien miteinander verbunden und anhand ihrer standardisierten Differenz angeordnet. Die Ergebnisse werden im folgenden Triangle-Plot graphisch dargestellt:

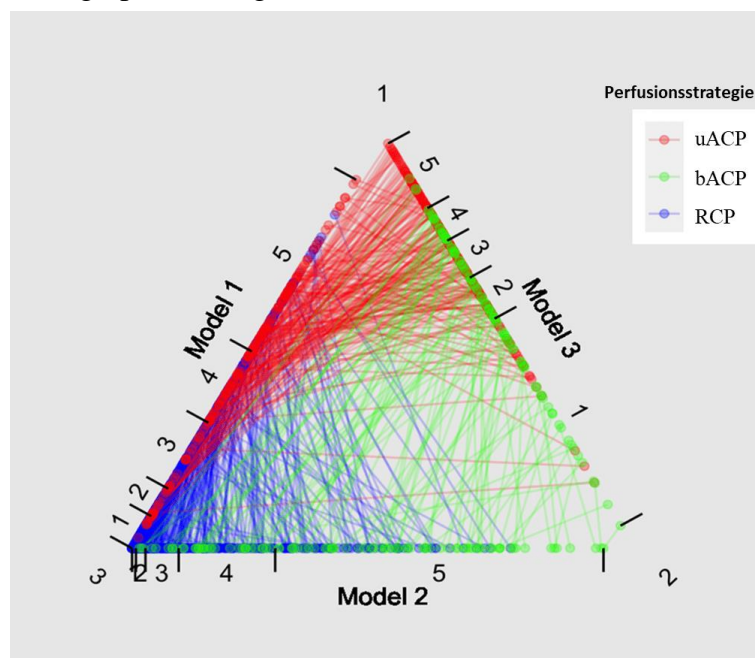


Abbildung 13: Triangle-Plot vor dem Matching

Ziel des Matchings war die Erzeugung möglichst homogener Triplets aus den drei Gruppen bzw. Modellen. Dabei hängt die Aussagekraft des Propensity-Score-Matchings davon ab, wie gut diese adjustiert werden können und somit eine statistische Balance erreicht werden kann (201). Der folgende Covariate-Balance-Plot visualisiert dabei die Effektgröße bzw. die standardisierte Differenz der zum Matching verwendeten Parameter vor sowie nach der Propensity-Score-Adjustierung. Dabei konnte diese im Rahmen der Adjustierung auf jeweils < 0.25 für fast jede einzelne Variable minimiert werden.

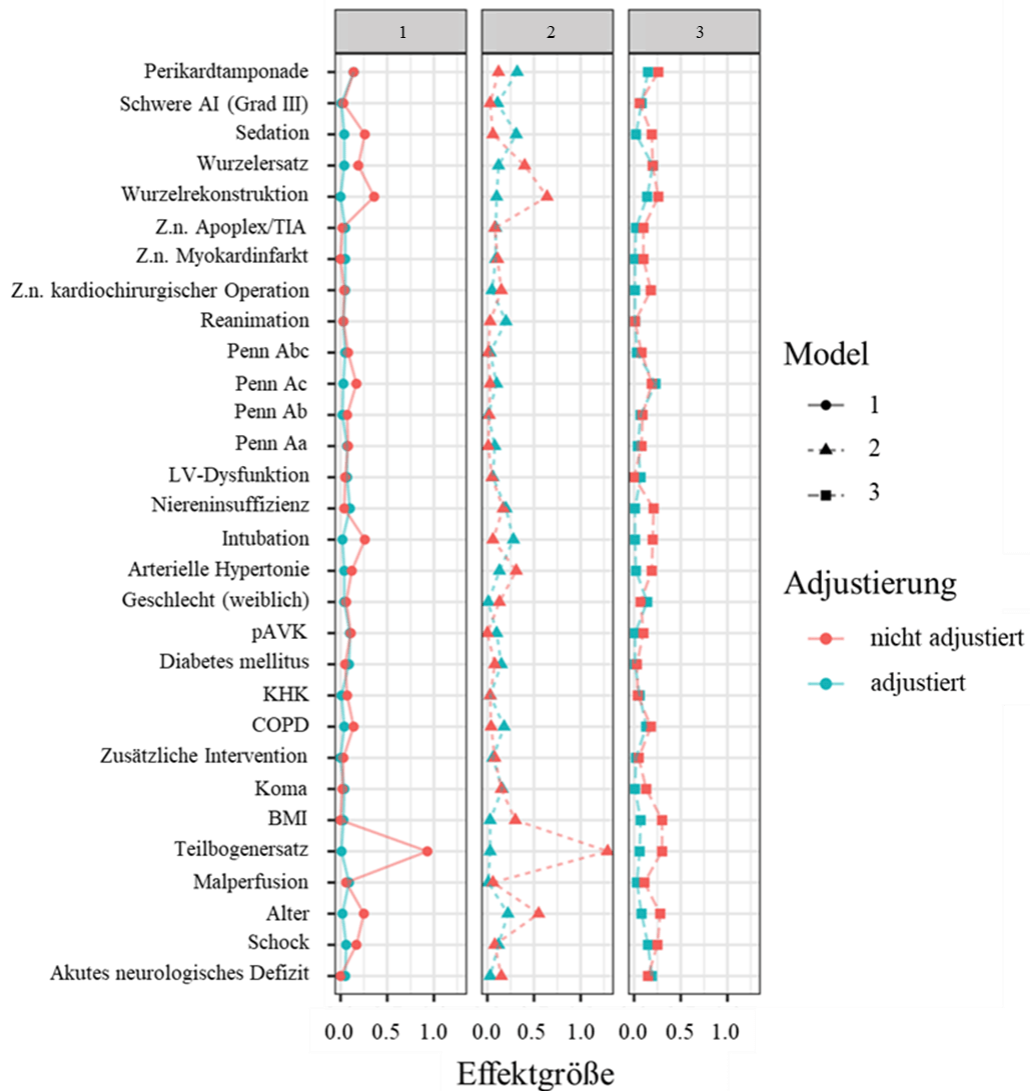


Abbildung 14: Covariate-Balance-Plot der Effektgröße vor und nach Propensity-Score-Adjustierung

Im Folgenden werden die einzelnen Ergebnisse des Covariate-Balance-Plots für alle zum Matching verwendeten Parameter mittels Balance-Plots dargestellt. Quantitative Variablen werden dabei in Form von Box-Plots und kategoriale Variablen in Form von Balkendiagrammen visualisiert.



Abbildung 15: Balance Plots der demographischen Variablen I

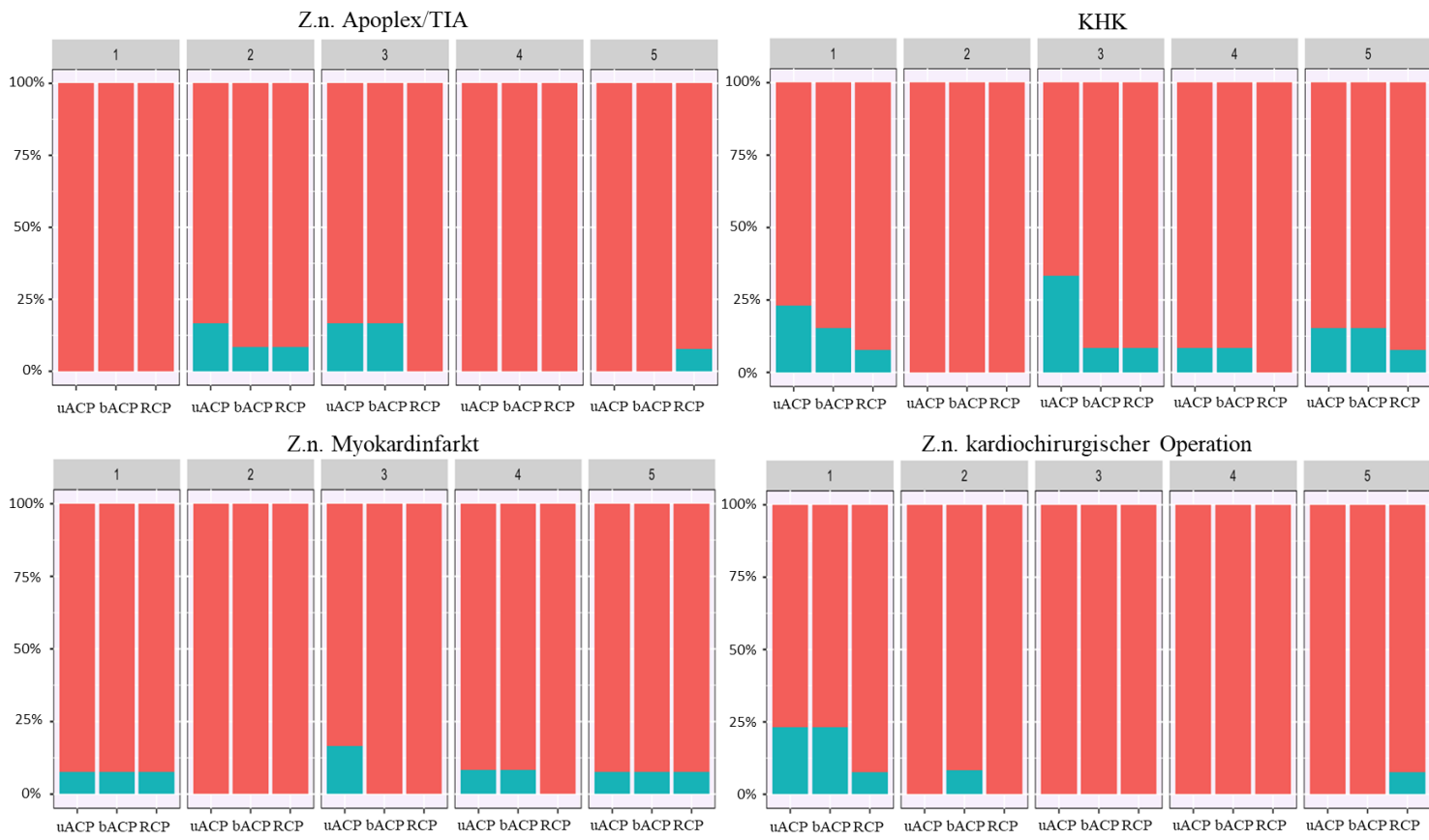


Abbildung 16: Balance-Plots der demographischen Variablen II

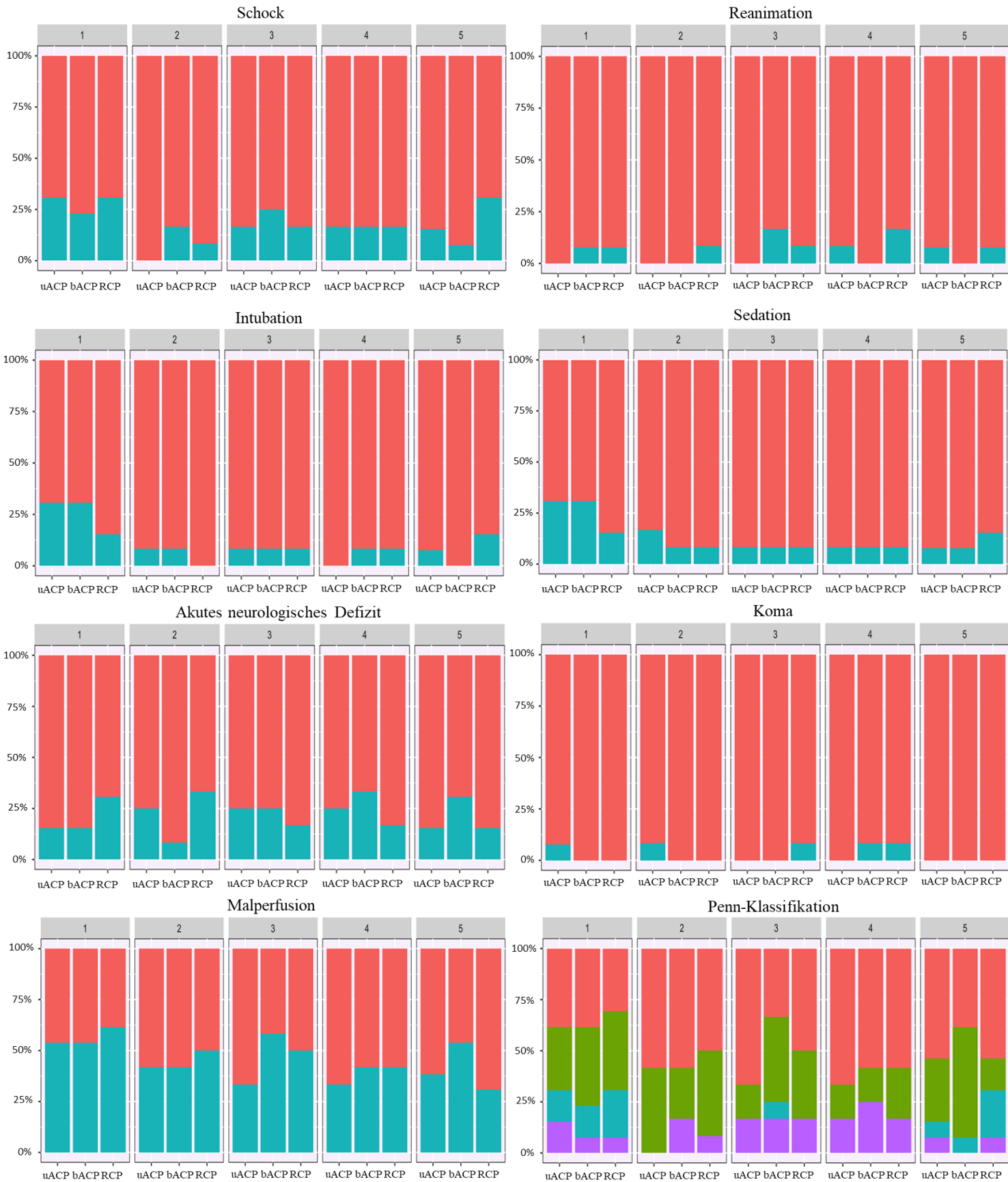


Abbildung 17: Balance-Plots der Variablen des präoperativen Status

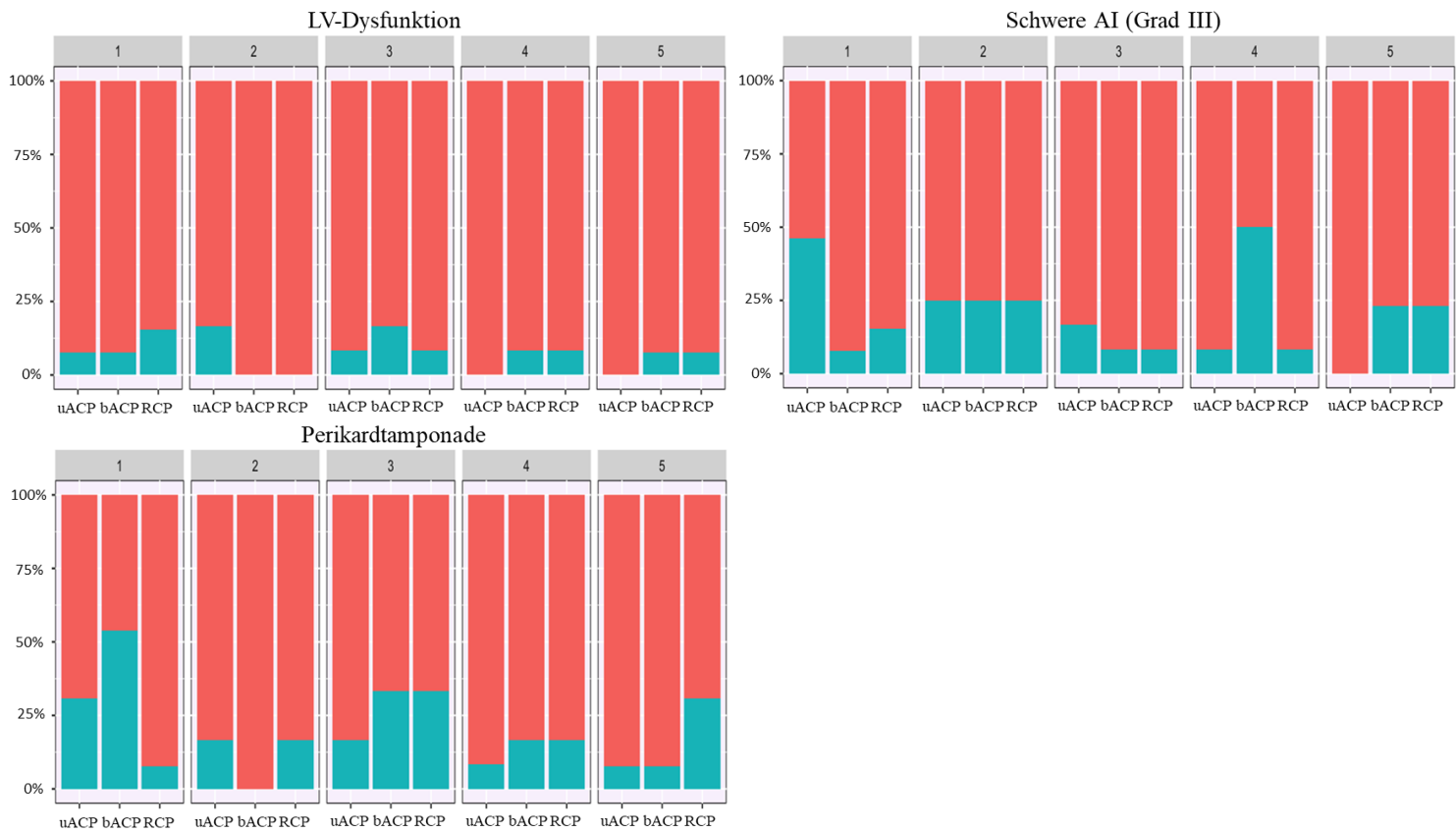


Abbildung 18: Balance-Plots der echokardiographischen Variablen



Abbildung 19: Balance-Plots der operativen Variablen

Insgesamt ergaben sich somit im Rahmen des Propensity-Score-Matchings 62 Patiententriplets. Das Ergebnis wird erneut in Form eines Triangle-Plots graphisch dargestellt. Die schwarze Linie repräsentiert hierbei ein exemplarisches Triplet.

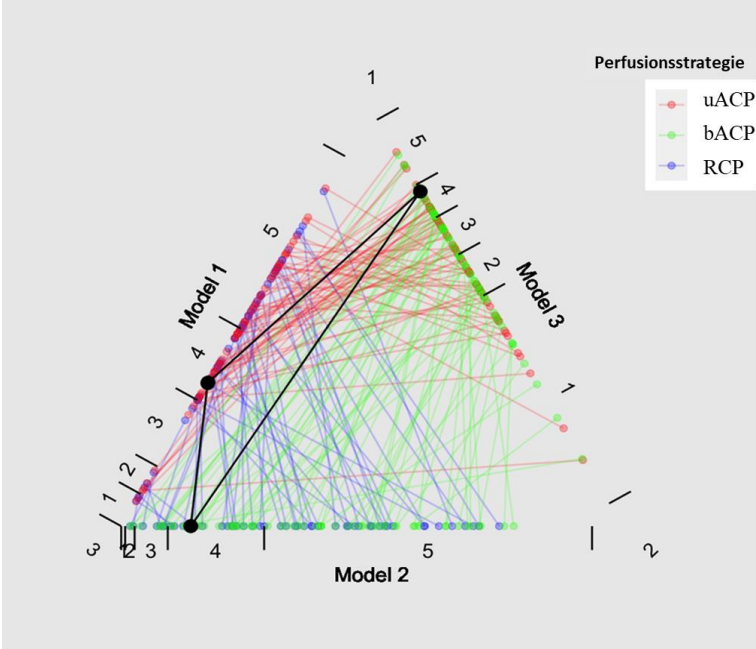


Abbildung 20: Triangle-Plot nach dem Matching

8.5.1. Post-Match: Demographische Daten und Vorerkrankungen

Tabelle 13: Baseline-Charakteristika der drei Perfusionsgruppen nach dem Matching

Parameter	uACP (n = 62)	bACP (n = 62)	RCP (n = 62)	p-Wert
Geschlecht				0.325
• Weiblich	24 (38.7)	30 (48.4)	32 (51.6)	
• Männlich	38 (61.3)	32 (51.6)	30 (48.4)	
Alter	67.27 ± 11.39	65.92 ± 11.21	67.06 ± 9.42	0.751
Größe	172.16 ± 9.59	172.35 ± 11.69	172.73 ± 8.11	0.949
Gewicht	78.06 ± 13.52	78.45 ± 16.84	79.03 ± 14.75	0.938
BMI	26.25 ± 3.47	26.25 ± 4.26	26.42 ± 4.23	0.961
Arterielle Hypertonie	48 (77.4)	50 (80.6)	48 (77.4)	0.880
Nikotinabusus	18 (29.0)	26 (41.9)	19 (30.6)	0.255
Dyslipidämie	11 (17.7)	19 (30.6)	9 (14.5)	0.066
Diabetes mellitus	4 (6.5)	5 (8.1)	5 (8.1)	0.926
pAVK	2 (3.2)	5 (8.1)	4 (6.5)	0.508
COPD	3 (4.8)	5 (8.1)	5 (8.1)	0.718
Niereninsuffizienz	4 (6.5)	5 (8.1)	3 (4.8)	0.765
Z.n. Apoplex/TIA	4 (6.5)	3 (4.8)	2 (3.2)	0.704
KHK	10 (16.1)	6 (9.7)	3 (4.8)	0.114
Z.n. Myokardinfarkt	5 (8.1)	3 (4.8)	2 (3.2)	0.477
Aortenaneurysma/-ektasie	5 (8.1)	6 (9.7)	6 (9.7)	0.937
Z.n. kardiochirurgischer Operation	3 (4.8)	4 (6.5)	2 (3.2)	0.704

Nach dem Matchingprozess konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich demographischer Daten und Vorerkrankungen zwischen den drei Perfusionsgruppen mehr beobachtet werden. Auch die zuvor festgestellten signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter, Gewicht, BMI und arterieller Hypertonie konnten im Rahmen des Matchings angeglichen werden.

8.5.2. Post-Match: Präoperative Daten

Tabelle 14: Präoperativer Status, Malperfusion und echokardiographische Befunde der drei Perfusionsgruppen nach dem Matching

Parameter	uACP (n = 62)	bACP (n = 62)	RCP (n = 62)	p-Wert
Schock	10 (16.1)	11 (17.7)	13 (21.0)	0.777
Katecholamine	8 (12.9)	12 (19.4)	10 (16.1)	0.621
Reanimation	2 (3.2)	3 (4.8)	6 (9.7)	0.285
Intubation	7 (11.3)	7 (11.3)	6 (9.7)	0.946
Sedation	9 (14.5)	8 (12.9)	7 (11.3)	0.866
Pulsdefizit	10 (16.1)	13 (21.0)	17 (27.4)	0.308
Akutes neurologisches Defizit	13 (21.0)	14 (22.6)	14 (22.6)	0.969
Parese/Plegie	8 (12.9)	7 (11.3)	7 (11.3)	0.950
Hemiparese/-plegie	5 (8.1)	6 (9.7)	1 (1.6)	0.154
Koma	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (3.2)	0.814
Malperfusion	25 (40.3)	31 (50.0)	29 (46.8)	0.545
• Koronar	10 (16.1)	12 (19.4)	9 (14.5)	0.763
• Zerebral	12 (19.4)	10 (16.1)	8 (12.9)	0.621
• Spinal	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	0.775
• Peripher	7 (11.3)	12 (19.4)	16 (25.8)	0.117
• Viszeral	4 (6.5)	7 (11.3)	0 (0.0)	0.028
• Renal	0 (0.0)	5 (8.1)	2 (3.2)	0.060
Penn-Klassifikation				0.850
• Penn Aa	35 (56.5)	28 (45.1)	30 (48.4)	
• Penn Ab	17 (27.4)	22 (35.5)	19 (30.6)	
• Penn Ac	3 (4.8)	4 (6.5)	6 (9.7)	
• Penn Abc	7 (11.3)	8 (12.9)	7 (11.3)	
LVEF				0.947
• > 50%	58 (93.5)	57 (91.9)	57 (91.9)	
• 40-50%	2 (3.2)	4 (6.5)	3 (4.8)	
• 30-40%	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	
• < 30%	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	
LV-Dysfunktion	4 (6.5)	5 (8.1)	5 (8.1)	0.926
AI (Grad)				0.737
• Keine AI	11 (17.7)	13 (21.0)	7 (11.3)	
• Mild (I)	18 (29.0)	22 (35.5)	33 (53.2)	
• Moderat (II)	21 (33.9)	13 (21.0)	12 (19.4)	
• Schwer (III)	12 (19.4)	14 (22.5)	10 (16.1)	0.661

Perikardtamponade	10 (16.1)	14 (22.6)	13 (21.0)	0.645
-------------------	-----------	-----------	-----------	-------

Nach erfolgreichem Matching konnten bis auf einen Parameter keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den präoperativen Status zwischen den drei Perfusionsgruppen beobachtet werden. Hierbei konnte in der bACP-Gruppe mit 11.3% signifikant häufiger das Vorliegen einer viszeralen Malperfusion beobachtet werden ($p = 0.028$). Diese trat in der uACP-Gruppe nur in 6.5% der Fälle auf, in der RCP-Gruppe hingegen gar nicht.

8.5.3. Post-Match: Operative Daten

Tabelle 15: Operative Daten der drei Perfusionsgruppen nach dem Matching

Parameter	uACP (n = 62)	bACP (n = 62)	RCP (n = 62)	p-Wert
Operationszeit	414.11 ± 120.51	389.32 ± 117.55	488.90 ± 166.03	< 0.001
Perfusionszeit	216.73 ± 66.59	208.58 ± 77.59	271.26 ± 94.43	< 0.001
Aortenklemmzeit	101.23 ± 30.75	109.24 ± 39.34	116.19 ± 36.05	0.066
Reperfusionzeit	89.21 ± 43.35	62.26 ± 36.45	142.71 ± 67.83	< 0.001
Kaudale Stillstandszeit	33.40 ± 15.78	38.23 ± 13.96	35.24 ± 14.64	0.190
Hypothermie in °C	25.44 ± 4.40	27.52 ± 3.14	16.91 ± 2.68	< 0.001
Hypothermie				< 0.001
• Keine	1 (1.6)	5 (8.1)	0 (0.0)	
• Mild	5 (8.1)	4 (6.5)	0 (0.0)	
• Moderat	46 (74.2)	51 (82.2)	2 (3.2)	
• Tief	10 (16.1)	2 (3.2)	56 (90.3)	
• Profund	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.5)	
Primäre Kanülierung				< 0.001
• Zentral	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	
• Truncus	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	
• A. axillaris	60 (96.8)	60 (96.8)	6 (9.7)	
• A. femoralis	0 (0.0)	0 (0.0)	54 (87.1)	
Teilbogenersatz	56 (90.3)	56 (90.3)	57 (91.9)	0.937
• Ascendensersatz	6 (9.7)	6 (9.7)	5 (8.1)	
Wurzelrekonstruktion	33 (53.2)	25 (40.3)	32 (51.6)	0.293
Wurzelersatz	22 (35.5)	22 (35.5)	18 (29.0)	0.679
Zusätzliche Intervention	10 (16.1)	8 (12.9)	5 (8.1)	0.390

Intraoperative mechanische Kreislaufunterstützung	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (4.8)	0.237
Transfusionen				
• EK	3.53 ± 3.33	3.98 ± 2.93	6.56 ± 6.16	< 0.001
• TK	3.76 ± 1.90	4.00 ± 2.54	2.34 ± 1.99	< 0.001
• FFP	10.27 ± 7.63	8.37 ± 6.22	15.73 ± 12.79	< 0.001
Transfusionsfreie Operation	1 (1.6)	3 (4.8)	0 (0.0)	0.167

Nach dem Matchingprozess unterschieden sich die Operations-, Perfusions- sowie Reperfusionzeit nach wie vor signifikant voneinander (p jeweils < 0.001) und blieben in einem ähnlichen Verhältnis wie zuvor. Die zuvor beobachteten, signifikanten Unterschiede bezüglich Aortenklemmzeit sowie kaudaler Stillstandszeit bestanden nun nicht mehr. In der uACP-Gruppe betrug die Aortenklemmzeit 101 Minuten, in der bACP-Gruppe 109 Minuten und in der RCP-Gruppe 116 Minuten ($p = 0.066$). Die kaudale Stillstandszeit war mit 33 Minuten in der uACP-Gruppe am kürzesten, gefolgt von 35 Minuten in der RCP-Gruppe und 38 Minuten in der bACP-Gruppe ($p = 0.190$). Die durchschnittliche Temperatur, die Hypothermiestufen sowie die primären Kanülierungsmethoden unterschieden sich auch nach dem Matching weiterhin signifikant voneinander (p jeweils < 0.001), blieben aber ähnlich verteilt wie zuvor. Ebenfalls angeglichen werden konnten die Parameter der chirurgischen Interventionen, sodass sich die Variablen des Teilbogeneratzes ($p = 0.937$), der Wurzelrekonstruktion ($p = 0.293$) sowie des Wurzelersatzes ($p = 0.679$) nicht mehr signifikant unterschieden. Die Transfusion von Blutprodukten blieb auch nach dem Matching weiterhin signifikant unterschiedlich (p jeweils < 0.001). In der RCP-Gruppe wurden deutlich mehr EK ($p < 0.001$) sowie FFP ($p < 0.001$) transfundiert, in den antegraden Perfusionsgruppen hingegen mehr TK ($p < 0.001$).

8.5.4. Post-Match: Postoperative Daten und Mortalität

Tabelle 16: Postoperativer Verlauf und Mortalität der drei Perfusionsgruppen nach dem Matching

Parameter	uACP (n = 62)	bACP (n = 62)	RCP (n = 62)	p-Wert
Intensivdauer	13.90 ± 17.94	14.47 ± 15.01	12.00 ± 14.59	0.674
Beatmungsdauer	9.37 ± 11.09	11.82 ± 13.63	8.62 ± 11.43	0.319
Re-Intubation	6 (9.7)	11 (17.7)	7 (11.3)	0.366

Tracheotomie	16 (25.8)	15 (24.2)	12 (19.4)	0.675
Delir				0.347
• < 48 Stunden	10 (16.1)	5 (8.1)	9 (14.5)	
• > 48 Stunden	15 (24.2)	21 (33.9)	12 (19.4)	
„Open Chest“	10 (16.1)	5 (8.1)	7 (11.3)	0.376
Re-Thorakotomie	8 (12.9)	15 (24.2)	18 (29.0)	0.084
Mechanische	4 (6.5)	2 (3.2)	6 (9.7)	0.343
Kreislaufunterstützung				
LCOS	6 (9.7)	3 (4.8)	7 (11.3)	0.411
Nierenersatzverfahren	7 (11.3)	8 (12.9)	13 (21.0)	0.272
30-Tages-Mortalität	9 (14.5)	11 (17.7)	11 (17.7)	0.857

Nach erfolgtem Matching konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des postoperativen Verlaufs zwischen den drei Perfusionsgruppen beobachtet werden. Auch die zuvor differenten Ergebnisse der Intensiv- und Beatmungsdauer sowie Tracheotomie und „Open Chest“-Therapie unterschieden sich nun nicht mehr signifikant voneinander. Lediglich die Rate an Re-Thorakotomien war nach dem Matching mit 29.0% in der RCP-Gruppe relativ gesehen am höchsten, wenn auch nicht signifikant ($p = 0.084$).

8.5.5. Post-Match: Neurologisches Outcome

Tabelle 17: Neurologisches Outcome der drei Perfusionsgruppen nach dem Matching

Parameter	uACP (n = 62)	bACP (n = 62)	RCP (n = 62)	p-Wert
NPOND	12 (19.4)	8(12.9)	14 (22.6)	0.365
Ätiologie				0.670
• OP-assoziert	10 (16.1)	7 (11.3)	11 (17.7)	
• Postoperative Revision	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	
• Postoperative Reanimation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	
• Postoperative zerebrale Blutung	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
• Postoperativer Apoplex	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	
OP-assoziertes zerebrales NPOND	8 (12.9)	7 (11.3)	8 (12.9)	0.952

Die zuvor beobachteten signifikanten Unterschiede hinsichtlich des neurologischen Outcomes zwischen den drei Perfusionsgruppen bestanden nach dem Matching nicht mehr. Der primäre Endpunkt des OP-assoziierten zerebralen NPOND war mit 12.9%, 11.3% und 12.9% in der uACP- sowie bACP- und RCP-Gruppe nahezu identisch ($p = 0.952$).

9. Diskussion

Immer wieder haben Wissenschaftler/innen weltweit den Einfluss der verschiedenen selektiven zerebralen Perfusionstechniken auf das Outcome von Patienten/innen untersucht, wobei die Variablen Mortalität und Neurologie jeweils zentrale Endpunkte einnahmen. Dabei beziehen sich viele der durchgeführten Studien oftmals auf Gebiete der elektiven Bogenchirurgie und sind somit nur begrenzt auf akute Typ A Dissektionen übertragbar. Da es sich bei einer Typ A Dissektion um ein eher seltenes Krankheitsbild handelt und dieses so gut wie immer einen akuten Notfall darstellt, der einer sofortigen herzchirurgischen Intervention bedarf, sind die meisten durchgeführten Studien – wie auch diese hier – retrospektiver Natur. Deutlich wird dies, wenn man die Evidenzlage der Empfehlungen vonseiten der Leitlinie der ESC zur Wahl der Kopferfusion genauer betrachtet. Auch hier bilden retrospektive Studien und große Register die Empfehlungsgrundlage, sodass das Evidenzlevel C nur selten verlassen wird (6). Prospektiv durchgeführte Studien zum Vergleich der Kopferfusionen basieren ausschließlich auf elektiven Fällen und sind dabei durch sehr kleine Kohorten in ihrer Aussagekraft stark limitiert (202-204). Um diesem Problem entgegenzuwirken, formierten und bildeten sich in der Vergangenheit verschiedene Register für Typ A Dissektionen (IRAD, GEERADA etc.), um möglichst viele Patienten/innen strukturiert zu erfassen und die Aussagekraft der Studien folglich zu erhöhen.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Studie orientierend am strukturellen Aufbau des Ergebnisteils beurteilt sowie in den Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Literatur eingeordnet und diskutiert werden.

9.1. Beurteilung der Ergebnisse

9.1.1. Patientenkollektiv

Mit einem Anteil von ungefähr einem Drittel Frauen bzw. zwei Drittel Männer in allen drei Perfusiongruppen war das Geschlechterverhältnis annähernd identisch und entsprach darüber hinaus ziemlich genau dem Geschlechterverhältnis des IRAD und des GERAADA (20, 21). Die Prädominanz des männlichen Geschlechts in dieser Studie verdeutlicht hierbei noch einmal, dass Männer signifikant häufiger von einer Typ A Dissektion betroffen sind als Frauen.

Signifikante Unterschiede hingegen zeichneten sich in der Altersverteilung ab ($p < 0.001$). Hierbei waren mit durchschnittlich ca. 61 Jahren die Patienten/innen der RCP-Gruppe am jüngsten, gefolgt

von etwa 64 Jahren in der uACP-Gruppe und mit einem durchschnittlichen Altersgipfel von 67 Jahren in der bACP-Gruppe. Diese Unterschiede im Alter lassen sich am ehesten auf die Tatsache zurückführen, dass sich in jüngeren Jahren der Trend zu einer chirurgischen Versorgung von älteren Patienten/innen, also über 70- oder 80-Jährigen, immer mehr zur Therapie der Wahl etablierte, während man früher eher dazu neigte, ältere Patienten/innen aufgrund des Operationsrisikos konservativ zu behandeln oder gar abzulehnen. Die Entscheidung zu einer operativen Therapie von älteren Patienten/innen wurde im Verlauf der Zeit durch zahlreiche klinische Studien unterstützt (31, 205-207). Gut veranschaulicht wird dies durch Daten des GERAADA: dabei lag die 30-Tages-Mortalität der operierten 70- bis 80-Jährigen beim Durchschnitt von etwa 16%, bei den über 80-Jährigen betrug sie 35% (92). Dies ist zwar mehr als doppelt so hoch, aber immer noch niedriger als bei einer rein medikamentösen Therapie (29). Nichtsdestotrotz sollte die Entscheidung für eine operative Therapie bei über 80-jährigen Patienten/innen, vor allem bei schwerwiegenden und komplizierten Typ A Dissektionen, gründlich überdacht und unter Einbeziehung aller Faktoren individuell gefällt werden (208). Da der Einsatz der Kopfperfusionen am DHZB epochenmäßig mit nur zum Teil überlappenden Zeiträumen stattfand, spiegelt das ansteigende Durchschnittsalter der Gruppen den Trend zu einer vermehrten chirurgischen Versorgung älterer Patienten/innen sehr gut wider. Die Hauptzeiträume der verwendeten Perfusionstechniken bezogen auf den betrachteten Studienzeitraum lauten dabei wie folgt:

- Retrograde Kopfperfusion: 2000 – 2014
- Unilaterale antegrade Kopfperfusion: 2010 – 2019
- Bilaterale antegrade Kopfperfusion: 2014 – 2019

Außerdem konnten signifikante Unterschiede bezüglich des Körpergewichts ($p = 0.028$) sowie des BMI ($p = 0.039$) zwischen den drei Perfusionsgruppen verzeichnet werden, wobei die Patienten/innen der bACP-Gruppe insgesamt das geringste Körpergewicht aufwiesen, während dies bei der uACP- und RCP-Gruppe annähernd identisch war. Die klinische Relevanz des BMI-Unterschieds von 25.9kg/m^2 zu 27.2kg/m^2 war an dieser Stelle jedoch eher zweitrangig.

Auffällig an dieser Stelle war der signifikante Unterschied bezüglich der Prävalenz einer arteriellen Hypertonie ($p = 0.009$). Warum an dieser Stelle die RCP-Gruppe mit 88.3% den höchsten und die bACP-Gruppe mit 76.8% den niedrigsten Anteil an Patienten/innen mit arterieller Hypertonie aufwiesen, ist an dieser Stelle unklar. Jegliche Interpretation wäre hier rein

spekulativ und nicht zielführend. Insgesamt bestätigt das Ergebnis jedoch, wie bereits in der Literatur beschrieben, dass eine arterielle Hypertonie bei Typ A Dissektionen sehr häufig vorhanden ist und zu einem der Hauptrisikofaktoren zählt (6, 31, 35).

Bezüglich der anderen Baseline-Charakteristika (s. Tabelle 9) unterschieden sich die drei Perfusionsgruppen nicht signifikant voneinander. Bei den Parametern handelt es sich einerseits um klassische Risikofaktoren für das Auftreten einer Typ A Dissektion, andererseits um Faktoren, die den perioperativen Verlauf beeinflussen können. Auch die beobachteten Ergebnisse und prozentualen Verteilungen lassen sich gut mit denen anderer Arbeiten vergleichen und somit in den wissenschaftlichen Kontext einreihen (10, 47, 209).

Rund ein Viertel bis ein Drittel der Patienten/innen in den drei Perfusionsgruppen präsentierten sich mit mindestens einem akuten neurologischen Defizit ($p = 0.389$). Bei etwa 13-22% lag eine manifeste Plegie oder Parese vor ($p = 0.143$), von einer Hemiparese/-plegie waren jeweils ca. 8% der Patienten/innen betroffen ($p = 0.905$). Diese beobachteten Ergebnisse lagen nahe bei denen des GERAADA (30, 112). Analog dazu unterschieden sich die drei Gruppen ebenfalls nicht signifikant in Bezug auf eine präoperative zerebrale Malperfusion ($p = 0.634$) sowie einem komatösen Bewusstseinsstatus ($p = 0.283$), welche unmittelbar mit den o.g. Parametern der präoperativen Neurologie assoziiert sein konnten. Diese stellten nicht nur auf Basis des Studienprotokolls einen potentiellen Einflussfaktor für die postoperative Neurologie und hierbei vor allem für den primären Endpunkt des NPOND dar, sondern sind auch laut Czerny et al. und Dumfarth et al. ein signifikanter Einflussfaktor für das postoperative neurologische Outcome (47, 50). Hinsichtlich einer spinalen Malperfusion unterschieden sich die Gruppen ebenfalls nicht signifikant voneinander ($p = 0.183$), dies konnte jedoch insgesamt etwas häufiger beobachtet werden als bislang mit 1-2% in der Literatur angegeben (46, 50).

Auffällig hingegen, wenn auch nicht signifikant, waren die Unterschiede bezüglich einer koronaren Malperfusion zwischen den Gruppen, bei denen sich die bACP-Gruppe mit 26.3% im Vergleich zur uACP-Gruppe mit 15.7% und RCP-Gruppe mit 17.7% abgrenzte ($p = 0.076$). Dazu passend zeichneten sich ebenfalls Unterschiede beim Vorhandensein eines Schocks mit 26.3% als höchstem Wert in der bACP-Gruppe ab ($p = 0.072$), sowie der Notwendigkeit einer Katecholamintherapie mit 21.1% ($p = 0.150$) und einer Perikardtamponade mit 28.4% ($p = 0.093$). Auch wenn sich die Gruppen bezüglich der Verteilung in der jeweiligen Penn-Klassifikation ($p = 0.467$) und einer präoperativen Reanimation ($p = 0.909$) nicht signifikant voneinander unterschieden, ließe sich hier bereits vermuten, dass es sich bei den Patienten/innen mit bilateraler

Kopfperfusion womöglich um die morbidere Patientenkohorte in Bezug auf den präoperativen klinischen Status handelte. Hierbei ist allerdings auch zu erwähnen, dass vor allem Patienten/innen in der RCP-Gruppe signifikant häufiger präoperativ intubiert ($p = 0.014$) und sediert ($p = 0.015$) waren, was zu einem zusätzlichen Bias beim Vergleich der drei Gruppen geführt haben könnte.

Abgesehen vom Inzidenz-Peak der koronaren Malperfusion in der bACP-Gruppe bildete die periphere Malperfusion mit ca. 21% gleichverteilt ($p = 0.860$) in allen drei Gruppen die häufigste Art der Malperfusion, was u.a. auch von Czerny et al. sowie in an anderen Studien beobachtet werden konnte (50, 63). Eine periphere Malperfusion ist in der Literatur mit etwa 13-18% relativ häufig bei einer Typ A Dissektion anzutreffen (50, 63, 210). Sie ist ebenfalls mit einer Erhöhung der Mortalität verbunden (50, 63). Analog dazu verhielt es sich mit dem Vorliegen eines Pulsdefizits in den drei Gruppen ($p = 0.569$), welches nach Bossone et al. einen Prädiktor erhöhter Mortalität darstellt sowie ebenfalls mit dem Auftreten einer Extremitätenischämie assoziiert ist (45).

Auch das Vorliegen einer viszeralen ($p = 0.249$) und einer renalen Malperfusion ($p = 0.553$) war in allen drei Gruppen relativ identisch, jedoch genau wie eine spinale Malperfusion ($p = 0.183$) eher selten (s. Tabelle 9). Die beobachteten Häufigkeiten entsprachen ebenfalls weitestgehend denen von Czerny et al. (50). Dabei ist die Prognose von Patienten/innen mit einer viszeralen Malperfusion oftmals stark eingeschränkt, sie gilt als eine der größten Einflussfaktoren auf die perioperative Mortalität: Di Eusanio et al. konnten mittels Daten des IRAD eine Mortalität von 63.2% bei Patienten/innen mit viszeraler Malperfusion feststellen (59). Ähnliches, wenn auch mit deutlich geringerer perioperativer Mortalität im Vergleich zu einer viszeralen Malperfusion, gilt für das Vorliegen einer renalen Malperfusion. Patienten/innen mit bereits präoperativem ANV unterliegen einer höheren Mortalität und Komplikationsrate und benötigen postoperativ häufiger ein Nierenersatzverfahren (60, 61, 63).

Die präoperative LVEF war in allen drei Gruppen im Rahmen einer LV-Dysfunktion in nur ca. 13% der Fälle eingeschränkt und daher zu Großteilen normwertig ($p = 0.803$). Dies entspricht ebenfalls der beobachteten LVEF in der STS ACSF durch Ghoreishi et al. und ist am ehesten dadurch zu erklären, dass der Grenzwert für eine klinisch normwertige LVEF oft bei ungefähr 50-60% gewählt wird (209). Eine präoperativ reduzierte LVEF konnte jedoch bereits in der Vergangenheit durch Thurau et al. als unabhängiger Risikofaktor für die 30-Tages-Mortalität bzw. die innerklinische Mortalität identifiziert werden (211, 212). Das Vorhandensein einer Aortenklappeninsuffizienz in den drei Perfusionsgruppen war ebenfalls sehr ähnlich verteilt ($p =$

0.737). Laut Hiratzka et al. liegt eine AI bei bis zu 76% der Patienten/innen mit akuter Typ A Dissektion vor, was relativ nah bei den Ergebnissen dieser Studie liegt (17). Dabei hatten im Durchschnitt ein Drittel aller Patienten/innen in den Gruppen eine milde AI mit abnehmender Tendenz zu einer höhergradigen AI (AI Grad III: 19-21%). Betrachtet man lediglich eine AI Grad \geq II, bei der im Gegensatz zu einer leichten AI ein klinischer Einfluss wahrscheinlicher ist, da sie leichter zu einem kardiogenen Schock führen kann, liegen die Werte in den drei Gruppen bei knapp 50%, was den beobachteten Ergebnissen von Krüger et al. aus dem GERAADA entspricht (6, 112).

9.1.2. Operative Daten

Bei den operativen Daten gab es zwischen den drei Gruppen teils erhebliche signifikante Unterschiede, welche jedoch größtenteils in unmittelbarem Zusammenhang mit der gewählten Kopfperfusion und der daraus resultierenden OP-Technik standen. Somit waren die Operationszeit ($p < 0.001$), die Perfusionszeit ($p < 0.001$) und die Reperfusionszeit ($p < 0.001$) in der RCP-Gruppe deutlich länger im Gegensatz zu den beiden ACP-Gruppen. Einer der Hauptgründe hierfür waren die verschiedenen Hypothermiestufen, die charakteristisch für die jeweilige Kopfperfusion sind ($p < 0.001$). Da die RCP fast ausschließlich bei tiefer (91.1%) oder gar profunder Hypothermie (3.8%) erfolgte, waren die Perfusionszeit und vor allem die Reperfusionszeit deutlich länger im Gegensatz zu den ACP-Gruppen, was sich letztlich auch auf die gesamte Operationszeit auswirkte. Das intraoperative Herunterkühlen auf durchschnittlich 16.6°C und Wiedererwärmen auf die physiologische Körperkerntemperatur, maßgeblich zulasten der Reperfusionszeit, ist hierbei der entscheidende Faktor und erklärt folglich die unterschiedlichen Ergebnisse. Da die ersten Operationen mit uACP noch häufig bei tiefer Hypothermie erfolgten, liegt die durchschnittliche Temperatur von 25.4°C noch etwas tiefer als die der bACP-Gruppe, bei der der Großteil der Operationen in moderater Hypothermie erfolgte. Dies widerspricht teilweise den Ergebnissen anderer Studien, welche beide Kopfperfusionsen auf der gleichen Hypothermiestufe durchführten (181). In einem solchen Fall ist sogar oftmals die ACP mit längeren Perfusions- und Operationszeiten verbunden, was jedoch in der Regel auf die Kanülierung der A. axillaris zurückzuführen ist, da diese Technik in der Regel zeitaufwendiger ist (179). Nur 4.5% der RCP-Patienten/innen wurden in moderater Hypothermie operiert, was damit zu begründen ist, dass die notierte Temperatur nur knapp über 20°C lag und somit in den Bereich der moderaten Hypothermie fiel, was jedoch schlecht vergleichbar mit einer moderaten Hypothermie von 28°C

wie etwa bei der ACP ist. Trotzdem besteht ebenfalls die Möglichkeit, eine RCP auch unter moderater Hypothermie durchzuführen (213). Dies ist jedoch kein weitverbreitetes Konzept und wird häufig eher bei kürzeren Stillstandszeiten eingesetzt. Drei Patienten/innen (0.6%) der RCP-Gruppe wurden nur in milder Hypothermie operiert, was zuerst paradox erscheint, jedoch dadurch zu erklären ist, dass es sich bei diesen Fällen um einen retrograden Flush am Ende der Operation handelte und weniger um eine klassische Kopfperfusion im eigentlichen Sinne. Da das Konzept der tiefen Hypothermie über die Jahre immer mehr verlassen und durch die moderate Hypothermie ersetzt wurde, fanden sich weitaus größere Anteile mit 70.7% in der uACP-Gruppe und ein Maximum von 85.2 % in der bACP-Gruppe. Zusätzlich wurden in diesen beiden Gruppen einige Patienten/innen nur in milder Hypothermie oder ganz ohne Hypothermie operiert (s. Tabelle 10), was meist auf individuellen Entscheidungen des/der Chirurgen/in basierte.

Die signifikant kürzeste Aortenklammzeit mit durchschnittlich 101 Minuten konnte in der uACP-Gruppe beobachtet werden ($p = 0.008$). Analog dazu konnte ebenfalls die kürzeste kaudale Stillstandszeit, sprich die Dauer der Kopfperfusion, mit 33.6 Minuten in der uACP-Gruppe verzeichnet werden ($p = 0.041$). Vergleicht man beide Variablen mit denen der bACP-Gruppe (112 Minuten; 37.8 Minuten), so ließe sich erneut der Verdacht äußern, dass es sich bei den Patienten/innen der bACP-Gruppe um die technisch komplizierteren Operationen und möglicherweise morbideren Patienten/innen handelte, die folglich längere Klemm- und Kopfperusionszeiten erforderten, was einem ebenfalls ähnlichen Kritikpunkt von Angleitner et al. entspricht (214). Hierbei ist die Aortenklammzeit ein indirekter Parameter für die Komplexität der wurzelchirurgischen Intervention, während eine prolongierte Stillstandszeit mit steigender Komplexität der distalen Intervention am Aortenbogen assoziiert ist. Allerdings sollte an dieser Stelle auch der potentielle, zeitliche Mehraufwand bei der bACP erwähnt werden, der mit der zusätzlichen Kanülierung der linken A. carotis communis verbunden sein kann. Die Entscheidung, ob eine unilaterale oder bilaterale antegrade Kopfperfusion durchgeführt wird, obliegt dem/der Chirurg/in und wird in Zusammenschau vieler verschiedener prä- und intraoperativer Befunde sowie der eigenen Expertise individuell getroffen. Während die Parameter der Aortenklammzeit und kaudalen Stillstandszeit der RCP-Gruppe hierbei zwischen den beiden antegraden Gruppen lagen, erhärten diese Ergebnisse die Vermutung, dass bei der Entscheidung zwischen uACP und bACP die zu erwartende Komplexität einen essenziellen Einfluss auf die Wahl der Kopfperfusion haben könnte.

Die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der arteriellen Kanülierungen sind ebenfalls zu großen Teilen auf die jeweilige angewandte Kopfperfusion zurückzuführen. Somit wurden 89.4% der Patienten/innen mit uACP über die A. axillaris an die HLM angeschlossen, in der bACP-Gruppe waren es sogar 93.7% ($p < 0.001$), während die bevorzugte Kanülierungstechnik in der RCP-Gruppe mit 86.2% die A. femoralis war ($p < 0.001$). Hierbei ist anzumerken, dass die femorale Kanülierung die meist präferierte Kanülierungstechnik in der Epoche der RCP darstellte, allerdings auch eine häufig gewählte Technik bei instabilen Patienten/innen ist, um einen schnellen Anschluss an die HLM zu gewährleisten. Beide Anschlussmöglichkeiten stellen jedoch etablierte und sichere Kanülierungsmethoden bei der Versorgung akuter Typ A Dissektionen dar, wobei die Wahl zur Kanülierung der A. axillaris auf Basis der gewählten Kopfperfusion – in diesem Falle der ACP – beruht (112, 118, 119, 215-217). Eine zentrale Kanülierung wurde zu 1.9% nur in der RCP-Gruppe durchgeführt und fand in den ACP-Gruppen keine Anwendung ($p < 0.001$). Die zentrale Kanülierung der dissezierten Aorta wurde in der Vergangenheit aufgrund potentieller Rupturgefahr oder Kanülierung des falschen Lumens immer wieder kontrovers diskutiert, bietet jedoch eindeutige Vorteile wie z.B. einen schnell etablierten, antegraden Fluss im wahren Lumen ohne zeitaufwendige Präparation und Kanülierung der A. axillaris (218). Dass die zentrale Kanülierung bei Typ A Dissektionen trotzdem eine sichere Alternative darstellt, konnte mithilfe der Studie von Khaladj et al. durch zufriedenstellende Ergebnisse sowohl bezogen auf Mortalität als auch auf das neurologische Outcome bestätigt werden (121). Auch die Kanülierung des Truncus brachiocephalicus bietet eine sinnvolle Alternative zur A. axillaris. Diese erfolgte mit 8.6% am häufigsten in der uACP-Gruppe ($p < 0.001$) und bietet ebenfalls den Vorteil, nach erfolgter Sternotomie einen schnellen, arteriellen Zugangsweg mit antegrader Körperperfusion zu erzeugen, während der Übergang zur ACP durch proximales Klemmen des Truncus brachiocephalicus unkompliziert etabliert werden kann (122).

Deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich bei der Durchführung der verschiedenen chirurgischen Prozeduren. Während nur 40% der Patienten/innen der RCP-Gruppe einen Teilbogenersatz erhielten, waren dies in der uACP-Gruppe bereits 81% und in der bACP-Gruppe sogar 92% ($p < 0.001$). An dieser Stelle sei anzumerken, dass bei jeder Operation deutlich vom Operateur / von der Operateurin zwischen Ascendens- und Teilbogenersatz unterschieden wurde, auch wenn es sich bei allen Operationen um offene, distale Anastomosen handelte. Somit unterstreichen diese Ergebnisse den Wandel in der Aortenchirurgie bei Typ A Dissektionen, wonach der alleinige suprakoronare Ascendensersatz allmählich weniger häufig durchgeführt wird und stattdessen invasivere Maßnahmen, wie z.B. der Teilbogenersatz, zum Einsatz kommen.

Verglichen mit dem suprakoronaren Ascendensersatz handelt es sich beim Teilbogenersatz, bei dem die kleine Krümmung des Aortenbogens zusätzlich reseziert und ersetzt wird, zwar um die radikalere Vorgehensweise, welche jedoch bezogen auf die chirurgische Durchführung, Komplexität und damit verbundene Sicherheit sehr ähnlich zum reinen Ascendensersatz ist (219). Dieser Trend zeigt sich heutzutage am deutlichsten in der Durchführung eines vollständigen Aortenbogenersatzes, der in der Bogenchirurgie eine der invasivsten und komplexesten chirurgischen Maßnahmen darstellt und dessen Durchführung bei Typ A Dissektionen daher in der Vergangenheit immer wieder kontrovers diskutiert wurde (220-222). Unter anderem aus diesem Grund wurden Patienten/innen, die einen vollständigen Aortenbogenersatz erhielten, von dieser Studie ausgeschlossen. Während einige Autoren/innen eher zu einem konventionellen, weniger invasiven Vorgehen raten, konnte u.a. mittels Daten des GERAADA kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Mortalität und neurologischem Outcome zwischen totalem- und Teilbogenersatz beobachtet werden, was folglich ein radikaleres, chirurgisches Vorgehen unterstützt (220, 222, 223). Auch eine Metaanalyse von Poon et al. konnte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Mortalität im Kurz- und Langzeitoutcome feststellen, was jedoch keine Empfehlung per se für einen vollständigen Aortenbogenersatz bei jedem/jeder Patient/in sein sollte, sondern vor allem von der Routine und der Erfahrung der Klinik bzw. der einzelnen Operateure/innen abhängt. Hierbei stellt der totale Aortenbogenersatz besonders in maximalversorgenden Kliniken sowie spezialisierten Aortenzentren eine sinnvolle Wahl dar (221). Vor allem der FET hat sich mittlerweile bei Typ A Dissektionen in Kombination mit einem vollständigen Bogenersatz als geeignetes Verfahren etabliert und vermag sogar das Risiko für Re-Operationen zu reduzieren (100-102, 224). Die zusätzliche Implantation der FET-Prothese kann bei komplizierten Dissektionen, welche sich bis in die Aorta descendens ausdehnen, erwogen werden und unterstützt die Thrombosierung des falschen Lumens sowie das Remodeling der Aorta, birgt jedoch ein gering erhöhtes Risiko von spinalen Ischämien (101, 225). Ein ähnliches Verhältnis wie beim suprakoronaren Ascendens- und Teilbogenersatz in dieser Studie konnte bei der Wurzelrekonstruktion und dem Wurzelersatz festgestellt werden. Während in der RCP-Gruppe die Aortenwurzel bei 69.3% der Patienten/innen rekonstruiert wurde, waren es in der uACP-Gruppe 52.0% und in der bACP-Gruppe nur noch 38.9% ($p < 0.001$). Einen Wurzelersatz hingegen erhielten nur 20.9% in der RCP-Gruppe, jedoch 29.3% in der uACP-Gruppe und 38.9% in der bACP-Gruppe ($p = 0.001$). Auch hier verdeutlicht sich der aktuelle Trend einer zunehmend invasiveren chirurgischen Versorgung der Aortenwurzel bei Typ A Dissektionen, der z.B. auch in der ACP-Gruppe in der Studie von Ganapathi et al. beobachtet werden konnte (179). Allerdings ist anzumerken, dass die Inzidenz der koronaren Malperfusion in der bACP-Gruppe 26.3% ($p =$

0.076) betrug, was konsekutiv zu einer radikaleren, wurzelchirurgischen Vorgehensweise und damit zur vermehrten Durchführung eines Wurzelersatzes geführt haben könnte. Nach Di Eusanio et al. führt die Durchführung eines Wurzelersatzes verglichen mit der konventionellen Wurzelrekonstruktion nicht zu einer Erhöhung der Mortalität, laut Halstead et al. ist sie sogar mit einer reduzierten Re-Operationsrate assoziiert (85, 226). Darüber hinaus konnten gleichwertige Ergebnisse bei der Durchführung sog. Valve-sparing Root Replacements (VSRR), wie beispielsweise der David-Operation, bei Typ A Dissektionen in Bezug auf die Mortalität festgestellt werden, welche technisch komplexer sowie zeitaufwendiger als der Wurzelersatz oder die konventionelle Wurzelrekonstruktion sind (88, 227, 228). Die VSRR-Techniken stellen vor allem für junge und hämodynamisch stabile Patienten/innen eine geeignete Therapiemöglichkeit dar. Eine sorgfältige Patientenselektion sowie die entsprechende Expertise für diese Techniken sind hierbei die Grundvoraussetzung, um gute Ergebnisse zu erzielen (89, 229). Zusätzlich entfällt die Notwendigkeit einer sonst klappenbedingten Antikoagulation, was sich positiv auf die Thrombosierung des falschen Lumens auswirken kann (230). Ein offenes, nicht vollständig obliteriertes falsches Lumen wird durch eine postoperative Antikoagulation begünstigt – im Fall einer mechanischen Klappe sogar lebenslang – und kann zu einer progredienten Expansion des falschen Lumens führen, was letztlich zu einer erhöhten Re-Operationsrate und einem verminderten Gesamtüberleben führt (230-234). Dazu kommen die klassischen Risiken und Nachteile einer dauerhaften Antikoagulation. Aus diesem Grund liegt der Fokus heutzutage vor allem auf biologischen Klappen bzw. Conduits. Ein Grund hierfür ist die Möglichkeit bei Risikopatienten/innen fortgeschrittenen Alters, zu denen Patienten/innen mit Z.n. operativ versorgter Typ A Dissektion in der Regel zählen, im Falle einer Klappendysfunktion eine sog. „Valve-in-Valve“-TAVI durchzuführen, um eine Re-Operation mit medianer Sternotomie sowie der Notwendigkeit einer EKZ zu vermeiden. Die „Valve-in-Valve“-Prozedur ist mittlerweile ein etabliertes Verfahren, bislang jedoch nur bei biologischen Klappen möglich (235). Insgesamt gilt jedoch bei Typ A Dissektionen die Indikation für zeitaufwendige, wurzelchirurgische Prozeduren gründlich und individuell in Abhängigkeit von der vertretbaren kardialen Ischämiezeit zu treffen, um somit das Outcome der Patienten/innen nicht zu gefährden.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich in der Anzahl transfundierter Blutprodukte, dessen Hauptursache höchstwahrscheinlich ebenfalls in der angewandten Temperatur bzw. Hypothermiestufe liegt. Demnach wurden signifikant mehr EK ($p < 0.001$) sowie FFP ($p < 0.001$) in der RCP-Gruppe transfundiert, welche definitionsgemäß mit der stärksten Hypothermie assoziiert war. Die Auswirkungen der Hypothermie-induzierten Koagulopathie und

konsekutiv eingeschränkten Blutgerinnung, welche ebenfalls durch die längere Perfusionszeit aggraviert wird, wurden bereits in der Vergangenheit mit erhöhtem Bedarf an Transfusionen bei tiefer Hypothermie in Verbindung gebracht und kritisch diskutiert (236, 237). In einer Studie von Vallabhajosyula et al. konnten ebenfalls signifikant weniger Transfusionen in der Gruppe mit moderater Hypothermie und ACP im Vergleich zur Gruppe mit tiefer Hypothermie und RCP beobachtet werden (238). Aus transfusionsmedizinischen Aspekten bietet daher die ACP in Verbindung mit moderater Hypothermie die Vorteile eines geringeren Bedarfs an Blutprodukten, auch wenn in dieser Studie in den ACP-Gruppen signifikant mehr TK transfundiert wurden ($p < 0.001$). Als großer Einflussfaktor hierbei sei allerdings das über die Jahre modifizierte, spezifische und algorithmusbasierte Blutgerinnungsmanagement erwähnt, welches über den hier verwendeten Beobachtungszeitraum von 20 Jahren stetig weiterentwickelt wurde und vor allem den quantitativen Einsatz von Blutprodukten beeinflusst haben könnte. Die Gabe von Prothrombinkonzentraten, die vor allem seit 2010 einen festen Bestandteil des intraoperativen Gerinnungsmanagements bilden und sich somit vorwiegend auf die ACP-Gruppen beschränken, hat womöglich zu einer Reduktion der FFP-Gabe beigetragen. Auch neue, patientennahe diagnostische Tests zur detaillierten Bestimmung der Thrombozytenfunktion sowie die Thrombelastometrie haben das Gerinnungsmanagement maßgeblich beeinflusst, sodass in den ACP-Gruppen verhältnismäßig mehr TK-Einheiten transfundiert wurden.

9.1.3. Pre-Match: Postoperativer Verlauf und neurologisches Outcome

Im Rahmen des postoperativen intensivmedizinischen Verlaufs unterschieden sich die drei Perfusionsgruppen in einigen Bereichen erneut signifikant voneinander (s. Tabelle 11). Der Fokus liegt hierbei auf dem deutlich erkennbar prolongierten und komplikationsreicheren intensivmedizinischen Verlauf der bACP-Gruppe, welcher erneut die Vermutung aufkommen lässt, dass es sich bei dieser Gruppe um die morbideren Patienten/innen sowie komplexeren Operationen handelte. Patienten/innen dieser Gruppe wurden signifikant länger auf der Intensivstation behandelt ($p = 0.045$) und länger maschinell beatmet ($p = 0.013$), insgesamt 26.3% der bACP-Patienten/innen wurden tracheotomiert ($p = 0.050$). Eine „Open Chest“-Therapie mit zweizeitigem Thoraxverschluss, welche einen sehr „harten“ Parameter eines komplizierten operativen und intensivmedizinischen Verlaufs darstellt, erhielten 14.7% der Patienten/innen der bACP-Gruppe ($p = 0.001$). Diese beobachteten Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen von Krüger et al., die bei der Analyse von Daten des GERAADA keinen

komplikationsreicheren, postoperativen Verlauf in ihrer bACP-Kohorte im Vergleich zu den anderen Gruppen feststellen konnten (112).

Außerdem konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Rate von Re-Thorakotomien ($p = 0.293$) als möglicher indirekter Parameter für vermehrte, postoperative Nachblutungen zwischen den drei Perfusionsgruppen festgestellt werden, die ihren Ursprung, wie bereits durch Zierer et al. beschrieben, oftmals in den tieferen Hypothermiestufen haben und demnach am häufigsten in der RCP-Gruppe erwartet worden wären (145). Auch die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens als indirekter, klinisch relevanter Parameter für ein postoperatives Nierenversagen unterschied sich nicht signifikant zwischen den drei Perfusionsgruppen ($p = 0.123$). Der Einfluss der unterschiedlich tiefen Hypothermiestufen auf ein postoperatives Nierenversagen, die in der Regel mit der gewählten Kopfperfusion assoziiert sind, wurden in der Vergangenheit immer wieder als Risikofaktor diskutiert, wobei letztlich nur die Perfusionszeit der EKZ durch Arnaoutakis et al. als Risikofaktor identifiziert werden konnte (239).

In Bezug auf die 30-Tages-Mortalität unterschieden sich die drei Perfusionsgruppen nicht signifikant voneinander ($p = 0.235$). Hierbei lassen sich die beobachteten Werte der 30-Tages-Mortalität (s. Tabelle 11), die in vielen Studien als primärer Endpunkt genutzt wird, gut in den wissenschaftlichen Kontext einordnen und sich vor allem mit repräsentativen Registerdaten vergleichen (30-32). An dieser Stelle sei aber darauf hingewiesen, dass die Exklusion von Patienten/innen in dieser Studie, die einen vollständigen Aortenbogensersatz erhielten, zu einer niedrigeren 30-Tages-Mortalität geführt haben könnte, da dieser in der Vergangenheit bereits als möglicher Risikofaktor für eine erhöhte perioperative Mortalität identifiziert werden konnte (240).

In der bACP-Gruppe konnte die signifikant höchste Inzidenz von OP-assoziierten zerebralen NPOND mit 13.7% vs. 7.1% in der uACP- und 5.6% in der RCP-Gruppe verzeichnet werden ($p = 0.018$). Hierbei widersprechen diese Ergebnisse den beobachteten Ergebnissen in der aktuellen Literatur, in der die bACP in keiner der durchgeführten Studien - mit Ausnahme von Piperata et al. - mit einer höheren neurologischen Komplikationsrate assoziiert werden konnte (112, 182, 214, 241-243). Aufgrund dieser Ergebnisse sowie der zuvor beobachteten, oftmals signifikanten Unterschiede der Gruppen in prä- und intraoperativen Parametern, ist davon auszugehen, dass die bACP-Kohorte einem multifaktoriellen Bias unterliegt und es sich bei diesen Patienten/innen um die potentiell morbideren und komplexeren Patienten/innen handelte. Um diesen Bias-Faktor zu minimieren und die Vergleichbarkeit der drei Gruppen zu erhöhen, wurde daher ein erneuter Dreigruppenvergleich mit Hilfe eines Propensity-Score-Matching, einem sog. TriMatch, der

Patienten/innen durchgeführt, um möglichst homogene Triplets bzw. Perfusionsgruppen zu erhalten.

9.1.4. Post-Match: Postoperativer Verlauf und neurologisches Outcome

Nach erfolgreichem Matching unterschieden sich die drei Gruppen zu je 62 Patienten/innen in keinem einzigen demographischen bzw. anamnestischen Parameter mehr signifikant voneinander (s. Tabelle 13). Auch die Parameter des präoperativen Status, welche ebenfalls zuvor eine morbidere bACP-Gruppe impliziert und die Vergleichbarkeit erschwert hatten, unterschieden sich nach dem Matching nicht mehr signifikant voneinander (s. Tabelle 14). Allerdings war die Inzidenz einer viszeralen Malperfusion in der bACP-Gruppe anschließend signifikant höher ($p = 0.028$) als in den anderen Gruppen, was die Mortalität durchaus wiederum beeinflusst haben könnte (59). Bezüglich der operativen Parameter konnten die drei Gruppen im Rahmen des Matchings sehr gut adjustiert werden, was eine adäquatere Vergleichbarkeit ermöglichte. Hierbei sind vor allem die Beseitigung der zuvor signifikanten Unterschiede bezüglich Aortenklemmzeit ($p = 0.066$) sowie der kaudalen Stillstandszeit ($p = 0.150$) hervorzuheben, die als indirekte Parameter für die Komplexität der Operationen erfolgreich angeglichen werden konnten, auch wenn die Post-Match Stillstandszeit der bACP-Gruppe mit 38.2 Minuten relativ immer noch am längsten war. Auch die Variablen der chirurgischen Prozeduren wie die Durchführung eines Teilbogenersatzes ($p = 0.937$), einer Wurzelrekonstruktion ($p = 0.293$) oder eines Wurzelersatzes ($p = 0.679$) unterschieden sich nach dem Matching nicht mehr signifikant voneinander und erhöhten somit die Vergleichbarkeit der Gruppen.

Insgesamt zeigten sich nach dem Matchingprozess keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Gruppen bezüglich des postoperativen Verlaufs auf der Intensivstation (s. Tabelle 16). Das Outcome der drei Gruppen, auch im Hinblick auf die 30-Tages-Mortalität, war somit annähernd identisch. Lediglich in der RCP-Gruppe zeichnete sich der Trend einer erhöhten Re-Thorakotomie-Rate von 29.0% ab ($p = 0.084$), was den Verdacht auf eine erhöhte Nachblutungsrate im Rahmen der tiefen Hypothermie und langen Perfusionszeit in der RCP-Gruppe erhärtete. Der stärkste Effekt des Matchings zeichnete sich im neurologischen Outcome bezüglich des primären Endpunktes OP-assoziiertes zerebrales NPOND ab: die Inzidenz neuer, OP-assoziiertes Schlaganfälle war hierbei mit 12.9% in der uACP- und RCP-Gruppe sowie 11.3% in der bACP-Gruppe nahezu identisch ($p = 0.952$). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass der Vergleich nicht-

gematchter Kohorten aufgrund eines multifaktoriellen Bias zu teilweise stark differenten Ergebnissen führen kann.

9.2. Einflussfaktoren auf Mortalität und neurologisches Outcome

Der Einfluss der einzelnen zerebralen Perfusionsstrategien auf die Mortalität bei Typ A Dissektionen wurde bereits mehrfach untersucht. Hierbei konnte beispielsweise mittels Daten des GERAADA kein signifikanter Unterschied oder Einfluss der uACP und bACP im Punkt 30-Tages-Mortalität festgestellt werden (30, 112). Auch andere Studien, welche sich jedoch nicht ausschließlich auf Typ A Dissektionen beschränkten, konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen RCP und ACP in Bezug auf die Mortalität feststellen (177, 179, 181, 244-246). Kang et al. konnten in ihrer Studie unter Verwendung der RCP bei Typ A Dissektionen eine 30-Tages-Mortalität von 10.3% verzeichnen, was verdeutlicht, dass auch bei Verwendung der RCP überdurchschnittlich gute Ergebnisse erzielt werden können, obwohl diese heutzutage immer weniger angewandt wird (247). Es scheint also auf den ersten Blick, ausgehend von der Mortalität, redundant zu sein, welche zerebrale Perfusionsstrategie gewählt wird. Dies trifft allerdings nur bedingt zu, da die Unterschiede feiner und vielschichtiger zu sein scheinen und sich somit keine pauschale Antwort darauf geben lässt. Angleitner et al. konnten in ihrer Studie bei Vergleich der uACP mit der bACP bei zerebralen Perfusionszeiten ≥ 50 Minuten ein überlegenes Gesamtüberleben darstellen, wenn mittels bACP perfundiert wurde, obwohl sich die 30-Tages-Mortalität in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander unterschied (214). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Malvindi et al., die sich ebenfalls für den Gebrauch der bACP aussprachen, falls die zerebrale Perfusionszeit 40-50 Minuten übersteigt (248). Auch Angeloni et al. konnten in ihrer Metaanalyse keinen Unterschied zwischen uACP und bACP in der 30-Tages-Mortalität feststellen. Aber auch hier stieg die Mortalität bei längeren Kreislaufstillständen an, falls nur mittels uACP perfundiert wurde (249). Bislang lassen sich die einzelnen zerebralen Perfusionstechniken also nicht per se als protektiv oder als Risikofaktoren für die perioperative Mortalität definieren und spielen hierbei möglicherweise eher eine Nebenrolle. Sicher identifizierte Parameter mit weitaus größerem Einfluss auf die perioperative Mortalität hingegen sind das Patientenalter, eine präoperative komatöse Bewusstseinslage, die Notwendigkeit einer Reanimation, Schock, Malperfusionen jeglicher Art, eine prolongierte OP- und Perfusionsdauer sowie längere Stillstands- und Klemmzeiten (30, 50, 62, 77, 112, 246, 250). Ein großer Fokus liegt dabei auf dem Parameter der Malperfusion: Czerny et al. konnten zeigen, dass die Mortalität nicht

nur maßgeblich durch das Vorhandensein einer Malperfusion beeinflusst wird, sondern auch signifikant mit der Anzahl an betroffenen Organsystemen zunimmt (50). Auch die Anzahl der Operationen der Chirurgen/innen hat einen essenziellen Einfluss auf die perioperative Mortalität. Diese liegt in kleinen Kliniken, welche deutlich seltener akute Typ A Dissektionen versorgen, wesentlich höher als in Großversorgern, in denen die Operation immer öfter durch Chirurgen/innen eines sog. „Aortenteams“ durchgeführt wird, was die nötige operative Routine und Expertise bei diesem seltenen und potentiell letalen Krankheitsbild sicherstellt (251-254).

In der Vergangenheit wurde der Einfluss der zerebralen Perfusionstechniken auf das neurologische Outcome bei Typ A Dissektionen mehrfach untersucht, wobei sich die Methodik – insbesondere hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien, der Erfassung des präoperativen neurologischen Status sowie der Definition der Endpunkte des neurologischen Outcomes – oftmals zu Lasten der Vergleichbarkeit voneinander unterschied. In der folgenden Tabelle sollen die Ergebnisse des neurologischen Outcomes dieser Studie in den wissenschaftlichen Kontext eingeordnet und mit denen anderer, aktueller Studien verglichen werden. Berücksichtigt wurden dabei nur Studien ab dem Jahr 2010, bei denen der Einfluss zerebraler Protektionsmechanismen bei der operativen Versorgung von Typ A Dissektionen im Mittelpunkt stand und das neurologische Outcome einen der Hauptendpunkte der Studie darstellte. Bei Publikationen des GERAADA wurde nur die Studie von Krüger et al. berücksichtigt, da es sich bei anderen Publikationen um die annähernd gleiche Patientenkohorte handelte (112, 198). Gleiches galt für Publikationen aus der STS ACSD (209, 255). Im Falle eines statistischen Matchingprozesses in einer Studie wurden nur die Stichprobengrößen und Daten der gematchten Kohorten berücksichtigt bzw. angegeben. Aufgrund der teils unterschiedlichen Einteilung von Kohorten und der Definition des neurologischen Outcomes in den Studien sind die Parameter nicht vollkommen einheitlich darstellbar oder teilweise nicht angegeben (n.a.). Dies liegt vor allem daran, dass viele Autoren/innen bei der Definition des neurologischen Outcomes den präoperativen neurologischen Status nicht mitberücksichtigten und somit zum Beispiel lediglich in ein postoperatives permanentes (PND) oder transientes (TND) neurologisches Defizit einteilten, unabhängig von bereits präoperativ vorhandener zerebraler Malperfusion und konsekutiven zerebralen Ischämien. Die NPOND wurden durch ein * gekennzeichnet. Außerdem erfolgte die Einteilung von Patientengruppen nicht immer anhand der Perfusionstechnik, weshalb bei diesen Fällen die Variablen nur für die gesamte Kohorte angegeben werden können. Bei allen aufgeführten Studien handelt es sich um retrospektive Fall-Kontroll-Studien einzelner Kliniken und größerer Register. Bei der Struktur wurde sich an Pacini et al. und Conzelmann et al. orientiert (198, 256)

Tabelle 18: Überblick über die aktuelle Literatur bezüglich zerebraler Protektion und neurologischem Outcome bei der Versorgung akuter Typ A Dissektionen; modifiziert nach (198, 256)

Autor/in, Jahr	Anzahl Patienten/innen (n)	Technik der zerebralen Protektion, n (%)	Präoperative zerebrale Malperfusion, n (%)	Stillstandszeit bzw. zerebrale Perfusionszeit (Minuten)	Neurologisches Outcome gemessen an NPOND* und PND/TND des ZNS (Schlaganfall etc.), n (%)	Identifizierte Einflussfaktoren auf das neurologische Outcome
Diese Studie, 2021	n = 186	uACP: 62 (33.3) bACP: 62 (33.3) RCP: 62 (33.3)	uACP: 12 (19.4) bACP: 10 (16.1) RCP: 8 (12.9)	uACP: 33 ± 16 bACP: 38 ± 14 RCP: 35 ± 15	uACP: 8 (12.9) * bACP: 7 (11.3) * RCP: 8 (12.9) *	n.a.
Samanidis, 2021 (257)	n = 290	ACP: 117 (40.3) RCP: 173 (59.7)	ACP: 14 (12.0) RCP: 32 (18.5)	ACP: 33 (26-48) RCP: 26 (21-33)	ACP: PND 12 (10.3), TND 15 (12.8) RCP: PND 12 (6.9), TND 22 (12.7)	n.a.
Piperata, 2021 (243)	n = 378	uACP: 189 (50.0) bACP: 189 (50.0)	uACP: 5 (3) bACP: 5 (3)	uACP: 35 (28-44) bACP: 36 (28-44)	uACP: PND 8 (4.0), TND 21 (11.0) bACP: PND 26 (14.0), TND 23 (12.0)	Risikofaktoren: • bACP mit mehr PND sowie linkshemisphäriellen Schlaganfällen assoziiert vs. uACP
Benedetto, 2021 (258)	n = 1929	uACP: 117 (6.1) bACP: 760 (39.4) RCP: 222 (11.5) DHCA: 830 (43.0)	uACP: 10 (8.5) bACP: 76 (10.0) RCP: 22 (9.9) DHCA: 52 (6.3)	uACP: 35 ± 21 bACP: 44 ± 36 RCP: 31 ± 19 DHCA: 33 ± 22	uACP: 11 (9.4) * bACP: 111 (14.6) * RCP: 29 (13.1) * DHCA: 118 (14.2) *	Risikofaktoren: • DHCA als alleinige zerebrale Protektion
Sun, 2021 (259)	n = 108	ACP: 54 (50.0) RCP: 54 (50.0)	ACP: 2 (3.7) RCP: 2 (3.7)	ACP: 88 ± 5 RCP: 63 ± 10	ACP: PND 10 (18.5) RCP: PND 6 (11.1)	Risikofaktoren: • Z.n. Apoplex • Totaler Aortenbogensersatz
Xue, 2021 (260)	n = 746	uACP: 617 (82.7) bACP: 13 (1.8) RCP: 51 (6.8) DHCA: 65 (8.7)	Gesamt: 82 (11.0)	Gesamt: 29 ± 12	Gesamt: PND 35 (4.7)	Risikofaktoren: • Präoperative zerebrale Malperfusion • Präoperative periphere Malperfusion • Terminale Niereninsuffizienz • Salvage-Operation Protektive Faktoren: • Konservative Bogenchirurgie • Low-Flow-ACP

Angleitner, 2020 (214)	n = 184	uACP: 93 (50.5) bACP: 91 (49.5)	uACP: 21 (22.6) bACP: 15 (16.5)	uACP: 30 (25-45) bACP: 38 (30-57)	uACP: PND 18 (19.4), TND 9 (9.7) bACP: PND 17 (18.7), TND 7 (7.7)	n.a.
Norton, 2020 (241)	n = 307	uACP: 140 (45.6) bACP: 167 (54.4)	uACP: 10 (7.1) bACP: 7 (4.2)	uACP: 29 (23-38) bACP: 45 (38-55)	uACP: 9 (6.4) * bACP: 15 (9.0) *	n.a.
O'Hara, 2020 (255)	n = 6387	ACP: 2950 (46.2) RCP: 1445 (22.6) Ohne: 1992 (31.2)	n.a.	ACP: 35 (26-48) RCP: 33 (25-45) Ohne: 26 (20-34)	ACP: PND 369 (12.5) RCP: PND 162 (11.2) Ohne: PND 277 (13.9)	Risikofaktoren: • Prolongierte Stillstandszeit Protektive Faktoren: • Verwendung einer zerebralen Perfusion mit moderater oder tiefer Hypothermie vs. ohne zerebrale Perfusion
Liu, 2020 (261)	n = 321	uACP: 124 (38.6) bACP: 197 (61.4)	uACP: 5 (4.0) bACP: 11 (5.6)	uACP: 27 ± 7 bACP: 26 ± 6	uACP: PND 22 (17.7), TND 32 (25.8) bACP: PND 16 (8.1), TND 31 (15.7)	Risikofaktoren: • Präoperative neurologische Dysfunktion • Prolongierte Perfusionszeit • Methode der zerebralen Perfusion
Dong, 2020 (262)	n = 61	uACP: 36 (59.0) bACP: 25 (41.0)	n.a.	uACP: 29 ± 5 bACP: 16 ± 4	uACP: PND 3 (8.3), TND 5 (13.9) bACP: PND 0 (0.0), TND 2 (8.0)	n.a.
Dumfarth, 2018 (47)	n = 303	ACP: 202 (66.7) RCP: 45 (14.9) DHCA: 46 (15.2) Ohne: 10 (3.2)	Gesamt: 17 (5.6)	Gesamt: 45 ± 21	Gesamt: PND: 48 (15.8)	Risikofaktoren: • Boviner Aortenbogen • Präoperative Reanimation • Präoperative Malperfusion
Nishida, 2017 (263)	n = 702	ACP: 242 (34.5) RCP: 460 (65.6)	Gesamt: 61 (8.7)	Gesamt: 48 ± 30	Gesamt: 58 (8.3) * PND: 76 (10.8)	Risikofaktoren: • Präoperativer Schock

Furukawa, 2017 (174)	n = 137	ACP: 137 (100.0)	Gesamt: 12 (8.8)	n.a.	Gesamt: PND: 4 (2.9)	Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Präoperative neurologische Symptomatik • Thrombose der supraaortalen Gefäße
Keeling, 2017 (173)	n = 342	uACP: 342 (100.0)	n.a.	Gesamt: 39 ± 19	Gesamt: PND: 25 (7.3) TND: 20 (5.8)	n.a.
Tong, 2017 (182)	n = 203	uACP: 82 (40.4) bACP: 121 (59.6)	uACP: 4 (4.9) bACP: 5 (5.8)	uACP: 23 ± 9 bACP: 24 ± 8	uACP: PND 11 (16.9), TND 6 (9.2) bACP: PND 9 (8.4), TND 5 (4.7)	Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Prolongierte Perfusionszeit • Prolongierte Stillstandszeit
Buonocore, 2016 (175)	n = 111	uACP: 29 (26.0) bACP: 82 (74.0)	n.a.	Gesamt: 48 ± 30	Gesamt: PND: 21 (18.9) TND: 8 (7.2)	Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Axilläre Kanülierung
Stamou, 2016 (246)	n = 324	ACP: 84 (25.9) RCP: 55 (17.0) DHCA: 184 (56.8) Ohne: 1 (0.3)	n.a.	ACP: 31 (0-71) RCP: 36 (4-61) DHCA: 17 (0-146)	ACP: 12 (14.3) * RCP: 12 (21.8) * DHCA: 26 (14.1) *	n.a.
Preventza, 2015 (242)	n = 157	uACP: 90 (57.3) bACP: 63 (40.1) Ohne: 4 (2.6)	uACP: 16 (18.6) bACP: 17 (27.9)	uACP: 34 ± 11 bACP: 46 ± 27	uACP: PND 12 (13.6), TND 10 (11.4) bACP: PND 7 (11.3), TND 5 (8.2)	Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Z.n. CABG/Koronarintervention • Präoperative periphere Malperfusion • Stillstandszeit > 30 Minuten
Tokuda, 2014 (264)	n = 4128	ACP: 2769 (67.1) RCP: 1359 (32.9)	n.a.	n.a.	ACP: PND 311 (11.2), TND 121 (4.4) RCP: PND 132 (9.7), TND 61 (4.5)	n.a.
Wiedemann, 2013 (265)	n = 329	ACP: 91 (27.7) RCP: 122 (37.0) DHCA: 116 (35.3)	n.a.	ACP: 30 (14-92) RCP: 30 (14-88) DHCA: 36 (12-88)	ACP: PND 11 (12) RCP: PND 15 (12) DHCA: PND 27 (23)	n.a.

Sugiura, 2012 (181)	n = 203	ACP: 94 (46.3) RCP: 109 (53.7)	ACP: 3 (3.2) RCP: 1 (0.9)	ACP: 65 ± 15 RCP: 53 ± 16	ACP: 11 (12.0) *, TND 32 (34) RCP: 10 (9.2) *, TND 41 (38)	n.a.
Lu, 2012 (266)	n = 263	uACP: 135 (51.3) bACP: 128 (48.7)	n.a.	uACP: 35 ± 15 bACP: 32 ± 14	uACP: PND 14 (10.4), TND 9 (6.7) bACP: PND 16 (12.5), TND 7 (5.5)	n.a.
Krüger, 2011 (112)	n = 1558	uACP: 628 (40.3) bACP: 453 (29.1) RCP: 34 (2.2) DHCA: 355 (22.8) Ohne: 88 (5.6)	uACP: 107 (17.0) bACP: 106 (23.4) DHCA: 76 (21.4)	uACP: 32 ± 18 bACP: 38 ± 24 DHCA: 23 ± 14	uACP: 79 (12.6) * bACP: 64 (14.1) * DHCA: 53 (15) *	n.a.

Buonocore et al. und Sugiura et al. zählten ein prolongiertes, postoperatives Delir mit zu den Definitionskriterien des neurologischen Outcomes, wobei in dieser Studie ein postoperatives Delir separat davon bewertet wurde (175). Dieses Beispiel ist eines von vielen, welches die Inhomogenität der Definition der neurologischen Outcomeparameter und Endpunkte verdeutlicht, was sich letztlich auch auf die Ergebnisse auswirken kann. Krüger et al. beispielsweise definierten ihren primären Endpunkt neben den o.g. Werten für das neurologische Outcome als „Mortalitäts-korrigierte“ postoperative neurologische Defizite, von denen alle Patienten/innen ausgeschlossen wurden, bei denen früh postoperativ ein neurologisches Defizit diagnostiziert wurde, dann aber relativ schnell verstarben. Diese Methodik führt unter Umständen automatisch zu niedrigeren Inzidenzen von NPOND und unterscheidet sich essenziell zu dieser Studie. Eine ähnliche Kritik übten auch Conzelmann et al., die in ihrer Studie eine Malperfusion von drei oder mehr Organsystemen, die Dissektion der supraaortalen Gefäße sowie eine prolongierte Operationszeit als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von NPOND darstellen konnten (198). Auch sie führten die unterschiedliche Methodik in Bezug auf das neurologische Outcome und vor allem die teils lückenhafte Erfassung des präoperativen neurologischen Status der Patienten/innen in einigen Studien als Kritikpunkt an, was zu einer erschwerten Vergleichbarkeit führe. Insgesamt konnte, bis auf eine Ausnahme von Piperata et al., bei keiner der aufgeführten Studien (s. Tabelle 18) eine der zerebralen Perfusionstechniken isoliert als Risiko- oder protektiver Faktor identifiziert werden. Die Parameter und Inzidenzen des neurologischen Outcomes unterliegen dabei einer großen Spannweite. Sie verdeutlichen jedoch, dass bei Verwendung jeder einzelnen Perfusionstechnik ein akzeptables und vergleichsweise gutes neurologisches Outcome erreicht werden kann. Im Gegensatz dazu konnten andere Einflussfaktoren auf das neurologische Outcome identifiziert werden, welche teilweise durch mehrere Studien bestätigt werden konnten. Der Hauptfokus liegt hierbei neben Parametern eines bedrohlichen, präoperativen klinischen Status auf einer prolongierten Operations-, Perfusions- und vor allem der Stillstandszeit (182, 198, 209, 242, 255). Während mittlerweile in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass der „alte“ DHCA den zerebralen Perfusionsstrategien ab einer Perfusionszeit von 30 bzw. spätestens 40 Minuten signifikant unterlegen ist, scheint dieser Unterschied bei Vergleich der einzelnen Perfusionsstrategien untereinander nicht so deutlich und prägnant auszufallen (112, 139, 140). Auch Lin et al. konnten die Dauer der zerebralen Perfusionszeit bei moderater Hypothermie als unabhängigen Risikofaktor für NPOND identifizieren (267). Ein Cut-Off-Wert bzw. Grenzintervall scheint auch hier höchstwahrscheinlich, wurde bislang aber noch nicht klar und verlässlich beschrieben.

Auch die Reihenfolge des operativen Vorgehens hat womöglich Einfluss auf das neurologische Outcome der Patienten/innen. Prinzipiell lassen sich bei der operativen Versorgung einer Typ A Dissektion zwei unterschiedliche Herangehensweisen beschreiben: Eine Möglichkeit ist, nach Anschluss und Übergehen auf den CPB sowie Induzieren der Hypothermie die dissezierte Aorta ascendens zu klemmen, diese proximal der Aortenklamme zu eröffnen und zu reseziieren. Dann erfolgen die Inspektion und ggf. Interventionen der Aortenklappe und -wurzel. Erst danach werden die zerebrale Perfusion gestartet, die Aortenklamme eröffnet, ggf. Resektionen am Bogen und schließlich die offene, distale Anastomose durchgeführt. Die andere Möglichkeit besteht darin, direkt zu Beginn der Operation ohne Klemmen der dissezierten Aorta ascendens die zerebrale Perfusion über eine uACP zu starten, die Aorta ascendens zu eröffnen, ggf. auf eine bACP zu erweitern und zuerst die bogenchirurgische Intervention mit einer offenen, distalen Anastomose durchzuführen. Erst dann erfolgt das Klemmen der Aortenprothese und die Zuwendung zur Aortenklappe und -wurzel, während die Phase der Hypothermie beendet und mit der Wiedererwärmung begonnen werden kann. Neben der Tatsache, dass letztere Methode nicht dazu führt, dass die OP in der Hypothermie „endet“, liegt der entscheidende Unterschied im Nicht-Klemmen der dissezierten Aorta ascendens. Comas et al. konnten eine signifikant höhere Rate an postoperativen neurologischen Defiziten beobachten, wenn die dissezierte Aorta während des Herunterkühlens vor dem Stillstand geklemmt wurde (268). Diskutiert wird hierbei, ob das Klemmen der dissezierten Aorta ascendens dazu führt, dass das wahre Lumen aus der Perfusion entfernt wird und im Falle eines Re-Entrys durch die Perfusion zu einer Expansion und schließlich Malperfusion führt, wovon auch die supraaortalen Gefäße und schließlich das ZNS betroffen sein können. Diese Überlegungen werden u.a. durch die Ergebnisse von Lawton et al. und David et al. unterstützt, allerdings bedarf es für die Evaluation des neurologischen Outcomes, vor allem im Hinblick auf eine antegrade Körperperfusion, noch weitere Abklärung (269, 270). Auch die Frage nach der Durchführung einer offenen oder geklemmten, distalen Anastomose wurde in der Vergangenheit immer wieder diskutiert. Malvindi et al. konnten zeigen, dass die Durchführung der offenen, distalen Anastomose mit einem besseren neurologischen Outcome assoziiert ist (271). Unter anderem aus diesem Grund bildet die Durchführung der offenen, distalen Anastomose auch laut ESC-Leitlinien den aktuell empfohlenen Standard (6). Bei Patienten/innen mit einem bereits präoperativ stark eingeschränkten, neurologischen Zustand wurde ebenfalls darüber debattiert, ob und bis wann eine radikale chirurgische Intervention noch vertretbar und sinnvoll sei. Tsukube et al. konnten zeigen, dass auch bei Patienten/innen, die sich initial komatös präsentierten, ein zum Teil überraschend gutes neurologisches Outcome trotz vermeintlich infauster neurologischer Prognose erreichen lässt, wenn schnellstmöglich operiert und mittels ACP perfundiert wird (272).

Auch Di Eusanio et al. konnten zeigen, dass Patienten/innen sich zu großen Teilen von einer kompromittierten, präoperativen neurologischen Verfassung erholen können, wenn diese schnellstmöglich operiert werden (273). Daher lautet auch die Empfehlung vonseiten der Leitlinie, dass eine chirurgische Versorgung und schnelle Etablierung der zerebralen Perfusion auch bei komatösen Patienten/innen prinzipiell geboten ist (6). Schließlich ist ein weiterer wichtiger Einflussfaktor für das neurologische Outcome, wie auch in Bezug auf die Mortalität, die Größe und die damit verbundene operative Routine bei Typ A Dissektionen. Dobaria et al. konnten zeigen, dass auch das Risiko für einen perioperativen Schlaganfall in Kleinversorgern höher war, was erneut die Etablierung spezialisierter „Aortenzentren“ und einen schnellen Transport in diese bekräftigt (274).

9.3. Wirksamkeit der retrograden zerebralen Perfusion

Inwiefern der Einsatz einer RCP tatsächlich zu ihren propagierten Vorteilen führt oder ob es sich lediglich um eine Art „Luxusperfusion“ handelt, ist nach wie vor umstritten. Um die Wirksamkeit der RCP zu überprüfen und zu messen, wurden in der Vergangenheit viele experimentelle Studien durchgeführt. Alle untersuchten teilweise mittels sehr unterschiedlicher Methoden, ob tatsächlich eine suffiziente Perfusion des Gehirns auf retrogradem Wege erreicht werden kann. Midulla et al. untersuchten die RCP im Tiermodell am Schwein im Vergleich mit dem DHCA und der ACP. Dabei betrug der aortale Rückfluss bei Einsatz der RCP aus den supraaortalen Gefäßen weniger als 5% des applizierten Volumens (275). Eine suffiziente Perfusion scheint somit fragwürdig. Obwohl die V. azygos in dieser Studie ligiert wurde, scheint es genügend andere Kollateralgefäße zu geben, die zur Folge haben, dass eine Perfusion des Gehirns - wenn überhaupt - nur zu einem Bruchteil erfolgt. Außerdem liegt der Verdacht nahe, dass der metabolische Bedarf des Gehirns an O₂ bei Durchführung einer RCP im Gegensatz zu einer ACP trotzdem nicht ausreichend gedeckt werden kann. Dies konnte anhand der höheren O₂-Extraktion im Rahmen der RCP im Gegensatz zur ACP beobachtet werden, die als Ausdruck eines insuffizienten O₂-Angebots interpretiert werden kann. Nichtsdestotrotz war das neurologische Outcome der Versuchstiere mit RCP signifikant besser als das der Tiere, die einen reinen DHCA erhielten (275). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Ehrlich et al., die die RCP bei Schweinen mit der Injektion von fluoreszierenden Mikropartikeln kombinierten. Auch hier war das Ergebnis ein verschwindend geringer zerebraler Blutfluss in Folge veno-venöser Shunts und Kollateralen (276). Katz et al. untersuchten ebenfalls die Wirksamkeit der RCP im Tiermodell am Hasen, indem sie Albumin markiert mit Technetium⁹⁹

als Tracer in die V. cava superior gaben und eine RCP durchführten. Bei der Durchleuchtung mittels Gamma-Kamera konnte zwar ein Fluss in die venösen, zerebralen Gefäße dargestellt werden, jedoch sammelte sich der Tracer nicht in den Kapillaren an, was den Verdacht aufkommen ließ, dass eine Passage des kapillären Systems im Rahmen einer RCP nicht ausreichend stattfindet (277). Pagano et al. hingegen konnten bei einer klinischen Fallserie mit 3 Patienten/innen und ebenfalls mit einem auf Technetium⁹⁹ basierenden Tracer einen guten und ubiquitären zerebralen Fluss bei der RCP beobachten. Des Weiteren befinden sich in der menschlichen V. jugularis interna zu 88-100% oftmals Venenklappen, deren Aufgabe es ist, einen retrograden Blutfluss zu vermeiden. Ob diese die Effektivität einer RCP vermindern, ist noch nicht abschließend geklärt, aber theoretisch denkbar (278, 279). Um die Effektivität der RCP zu erhöhen und einen ausreichend hohen CPP zu gewährleisten, wurde ebenfalls die Erhöhung des Perfusionsdrucks bei der RCP als potentielle Möglichkeit evaluiert. Genau dies untersuchten Nojima et al. im Tiermodell am Hund, bei dem sie die RCP jeweils mit 10, 20 und 30mmHg in drei separaten Gruppen durchführten und die Ergebnisse metabolisch u.a. anhand der Laktat- und ATP-Level quantifizierten. Während bei der Gruppe mit 10mmHg Perfusionsdruck hohe Laktat- sowie niedrige ATP-Konzentrationen gemessen wurden, was darauf schließen ließ, dass eine zerebrale Perfusion bei zu niedrigem Druck nicht ausreichend stattfindet, waren bei der Gruppe mit 20mmHg wesentlich bessere Ergebnisse erzielt worden. Bei der Gruppe mit einem Perfusionsdruck von 30mmHg kam es jedoch zu einer signifikanten Erhöhung intrazerebraler Flüssigkeit in Form eines Hirnödems. Die Empfehlung lautet daher den Perfusionsdruck bei der RCP nicht zu hoch zu wählen, um das Risiko eines Hirnödems zu reduzieren (280). Dieses Ergebnis passt ebenfalls gut zu den beobachteten Ergebnissen im Tierversuch am Hund von Usui et al., die einen Perfusionsdruck von 25mmHg vorschlugen, welcher auch oftmals dem klinisch angewandten Perfusionsdruck bei der RCP entspricht (281). Watanabe et al. versuchten die Wirksamkeit der RCP im Tiermodell am Hund im Vergleich zum alleinigen HCA anhand des zerebralen pH-Gehalts zu validieren, welcher ein Indikator für den zerebralen Metabolismus und dem Auftreten von Ischämien darstellt. Dabei blieb der pH-Wert bei Durchführung einer RCP relativ stabil, während er bei einem DHCA ohne RCP bei 60 Minuten und darüber hinaus signifikant absank (282). Dies stützt die beobachteten klinischen Ergebnisse der verlängerten und tolerierten zerebralen Ischämiezeit bei einer RCP im Gegensatz zum alleinigen DHCA (140, 154, 155, 157). Ein großer Kritikpunkt hier allerdings ist, dass in den publizierten klinischen Studien in den 1990ern der damals neuen und vielversprechenden RCP oftmals historische Vergleichskohorten des DHCA aus den Jahren davor zum Einsatz kamen und somit möglicherweise zu einem Bias führten, da die Patienten/innen mit RCP insgesamt moderner und

besser perioperativ versorgt werden konnten (151, 152, 156, 283, 284). Außerdem ist die Aussagekraft von einigen dieser Studien oftmals durch geringe Fallzahlen limitiert. Obwohl sie ein retrospektives Studiendesign aufwiesen, waren die Fallzahlen nicht höher als $n = 170$ (152-156). Eine ähnliche Kritik formulierten Bonser et al. im Rahmen ihrer klinisch prospektiven Studie, bei der sie die RCP mit dem DHCA anhand des klinischen Outcomes sowie metabolischer Parameter in zwei Patientengruppen verglichen und keinen Unterschied feststellen konnten. Die starke Sauerstoffextraktion im Rahmen der RCP implizierte auch hier ein Mismatch in Bezug auf O_2 -Angebot und Nachfrage (284).

Es scheint also naheliegend, dass die Deckung des O_2 -Bedarfs des Gehirns im Sinne einer klassischen Perfusion durch die RCP nicht ausreichend erfolgt und eher einen untergeordneten, aber dennoch willkommenen Nebeneffekt darstellt. Vielmehr scheint die RCP zu einem besseren und gleichmäßigeren Kühlungseffekt zu führen, wenn sie additiv zu einer tiefen Hypothermie durchgeführt wird (285). Ein begünstigter Abtransport von neurotoxischen Stoffen, die im Rahmen eines DHCA durch eine latente zerebrale Ischämie entstehen, ist ebenfalls möglich (284, 286). Ihr zusätzlicher neuroprotektiver Effekt im Gegensatz zur alleinigen Verwendung eines DHCA wird hierbei auch in der Metaanalyse von Tian et al. deutlich (158). Die Methoden sowie die Ergebnisse diverser tierexperimenteller Studien unterschieden sich teilweise massiv voneinander und sind zuletzt nur bedingt auf den Menschen übertragbar. Auch wenn die RCP die zerebrale Ischämietoleranz beim DHCA jenseits der durch Svensson et al. beschriebenen 40 Minuten verlängern konnte, so scheint die neurologische Komplikationsrate in einer multizentrischen Studie von Usui et al. ab einer Dauer von 60 Minuten wieder anzusteigen (287). Ob die RCP tatsächlich in der Lage ist, effektiv Embolien zu reduzieren und Partikel retrograd auszuwaschen, ist nach aktueller Datenlage nach wie vor fragwürdig und basiert eher auf theoretischen Überlegungen (147, 288). Einige herzchirurgische Zentren kombinieren sogar den Einsatz der ACP mit kurzen Phasen der RCP, um die Perfusionsvorteile der ACP mit dem „embolieprotektiven“ Effekt der RCP zu kombinieren. Die RCP soll dabei im Sinne eines „Flush“ additiv angewandt werden, um potentiell embolisches Material retrograd auszuwaschen. Dies ist jedoch bislang kein standardisiertes Verfahren und konnte in kleinen Kohorten keinen Vorteil im neurologischen Outcome generieren (289, 290).

9.4. Antegrade zerebrale Perfusion mit moderater Hypothermie: die Methode der Wahl?

Aufgrund der Durchführbarkeit in lediglich moderater Hypothermie sowie guter postoperativer Ergebnisse stellt die antegrade Kopfperfusion den aktuellen Standard bei Operationen am Aortenbogen sowie der chirurgischen Versorgung von Typ A Dissektionen dar (6, 165). Die überschaubare Durchführbarkeit der Kanülierung der A. axillaris dextra für die Körperperfusion und einfachem Übergehen auf die Kopfperfusion, indem der Truncus brachiocephalicus geklemmt wird, sind klare Vorteile bei der Wahl dieses Zugangsweges. Leshnower et al. konnten zeigen, dass das Outcome von Patienten/innen, die mittels ACP in tiefer oder in moderater Hypothermie operiert wurden, weder in Bezug auf das neurologische Outcome noch auf die Mortalität nachweislich negativ in der Gruppe mit moderater Hypothermie beeinflusst wurde (291). Dieses Ergebnis legt nahe, dass es keinen relevanten Mehrgewinn im Sinne eines zusätzlichen und obligaten zerebralen Schutzes durch die tiefe Hypothermie bei der ACP zu geben scheint. Stattdessen legitimiert dies den Einsatz der moderaten Hypothermie bei der ACP unter gleichzeitiger Vermeidung der möglichen Hypothermie-assoziierten Komplikationen der tiefen Hypothermie wie z.B. einen erhöhten Transfusionsbedarf oder vermehrte postoperative Blutungen. Zum gleichen Schluss kam auch eine Studie des IRAD, die ebenfalls keinen Benefit der tiefen Hypothermie nachweisen konnte (292). In einer tierexperimentellen Studie am Schwein konnten Filguerias et al. zeigen, dass die womöglich beste metabolische Versorgung des Gehirns mittels ACP gleichermaßen sowohl in tiefer als auch in moderater Hypothermie erzielt wird. Bei Durchführung einer RCP bei moderater Hypothermie hingegen fielen pH und ATP-Level in den ersten 30 Minuten rapide ab, bei den histopathologischen Untersuchungen zeigten sich in allen untersuchten Arealen des Zerebrums ischämische Läsionen (293, 294). Da die Durchführung der RCP häufig an eine tiefe Hypothermie gekoppelt ist und diese, wie auch in dieser Studie deutlich zu erkennen, zwangsweise mit prolongierten Operations- und Perfusionszeiten verbunden ist, welche wiederum unabhängige Risikofaktoren für das neurologische Outcome darstellen können, liegt ein großer Vorteil der ACP also auch in der Reduktion dieser Variablen aufgrund der moderaten Hypothermie. Misfeld et al. konnten in ihrer Studie, welche jedoch nicht ausschließlich Typ A Dissektionen enthielt, einen signifikant protektiven Effekt der ACP auf das neurologische Outcome nachweisen. Auch die Inzidenz an postoperativen Schlaganfällen war in der ACP-Gruppe signifikant geringer als in der Nicht-ACP-Gruppe. Allerdings ist hierbei zu erwähnen, dass die RCP in der Nicht-ACP-Gruppe mit $n = 55$ im Vergleich zum DHCA mit $n = 220$ etwas unterrepräsentiert war, was letztlich das Ergebnis zugunsten der ACP-Gruppe beeinflusst haben könnte (143). Im Rahmen der ACP als selektive zerebrale Perfusionsstrategie erfolgt auch die

Körperperfusion in der Regel antegrad, da der Anschluss an die HLM größtenteils über die A. axillaris oder den Truncus brachiocephalicus, wie auch in dieser Studie deutlich, erfolgt. Eine retrograde Körperperfusion, wie z.B. über die A. femoralis, ist somit nicht nötig. Etz et al. konnten zeigen, dass die retrograde Perfusion über die A. femoralis im Gegensatz zur antegraden Perfusion mit einer signifikant schlechteren 10-Jahres-Überlebensrate assoziiert ist (123). Warum die antegrade Perfusion an dieser Stelle mit einem besseren Langzeitüberleben assoziiert ist, konnte jedoch nur theoretisch gemutmaßt werden. Fakt ist, dass dieses Ergebnis ein Argument für die antegrade Körperperfusion bildet, bei der sich aufgrund ihrer technischen Durchführung die Anwendung der ACP als selektive Kopfperfusion gut anbietet.

Allerdings entstand der Verdacht, dass im Falle einer Dissektion der supraaortalen Gefäße und Involvierung des Truncus brachiocephalicus die Kanülierung der A. axillaris dextra für die antegrade Perfusion die Situation noch verschlimmern könnte. Dabei wurde angenommen, dass bei einem Entry im Truncus brachiocephalicus oder einer Dissektion der A. axillaris selbst die Perfusion zu einer Expansion des falschen Lumens und konsekutiven Kollaps des wahren Lumens führen könnte. Vor diesem Hintergrund untersuchten Rylski et al. das postoperative Outcome von Patienten/innen, deren Truncus brachiocephalicus im Rahmen einer Typ A Dissektion ebenfalls disseziiert war und die eine Kanülierung und Perfusion über die A. axillaris dextra erhielten. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied in Mortalität oder dem Auftreten von NPOND im Vergleich zur Gruppe ohne Axillaris-Kanülierung festgestellt werden, was vermuten ließ, dass die Kanülierung der A. axillaris dextra auch bei diesem potentiell gefährdeten Patientenkollektiv eine sichere Methode darstellt (295). Svensson et al. konnten in ihrer Studie sogar ein geringeres Risiko für Schlaganfälle bei Kanülierung der A. axillaris beobachten (217). Zum gleichen Ergebnis kamen auch Kim et al (296). Zusätzlich besteht die Möglichkeit, die Kanülierung der A. axillaris nicht direkt vorzunehmen, sondern an die A. axillaris erst einen Graft zu anastomosieren und an diesen die Kanüle anzuschließen. Damit soll das Risiko einer Minderperfusion des rechten Armes reduziert werden (297). Ob diese Technik klinisch einen signifikanten Vorteil gegenüber der herkömmlichen Kanülierung bietet, ist bisher nicht geklärt (298).

Die Möglichkeit, bei moderater statt bei tiefer Hypothermie zu operieren, ist damit zu großen Teilen auf die ACP zurückzuführen. Jedoch sollte man bedenken, dass neben dem Gehirn auch das Rückenmark der Gefahr von ischämischen Schäden ausgesetzt ist, was letztlich zu massiven Einbußen der Lebensqualität von Patienten/innen führen kann. Auch die Stufe der Hypothermie scheint neben den bereits von Czerny et al. und Etz et al. identifizierten Risikofaktoren eine Rolle

zu spielen (50, 299). Dabei konnten Kamiya et al. beobachten, dass das Auftreten einer postoperativen Paraplegie von 0 auf 18% anstieg, wenn der Kreislaufstillstand 60 Minuten oder länger betrug und lediglich in moderater statt in tiefer Hypothermie operiert wurde (144). Auch die Durchführung eines FET im Rahmen komplexer Bogenchirurgie bei moderater Hypothermie und einem Stillstand > 40 Minuten konnte durch Leontyev et al. als unabhängiger Risikofaktor für ischämische Schäden des Rückenmarks identifiziert werden (103). Auch wenn spinale Ischämien im Vergleich zu zerebralen Ischämien deutlich seltener sind, gilt es, weitere Einfluss- und Risikofaktoren sicher zu identifizieren, um potentiell gefährdete Patienten/innen vor dieser schwerwiegenden Komplikation besser zu schützen und das operative Vorgehen dementsprechend anzupassen.

In einer kleinen RCT mit 20 Patienten/innen verglichen Leshnow et al. in zwei Gruppen die ACP bei moderater Hypothermie mit der RCP in tiefer Hypothermie (202). Dabei konnten sowohl in Bezug auf die Mortalität als auch Morbidität sowie dem klinischen neurologischen Outcome keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, jedoch zeigten sich bei einem postoperativ durchgeführtem Diffusion-weighted-imaging-MRT bei allen Patienten/innen in der ACP-Gruppe kleine ischämische Läsionen, während dies nur bei 45% in der RCP-Gruppe der Fall war. Dabei beschränkten sich die Läsionen größtenteils bilateral auf den Frontallappen. Bei allen Patienten/innen konnte in den postoperativen neurologischen Untersuchungen kein klinisches Korrelat zu den Läsionen gefunden werden, es handelte sich somit ausschließlich um stumme Infarkte, am ehesten embolischer Genese. Es ist höchstwahrscheinlich, dass diese Infarkte im Rahmen der ACP entstanden, obwohl präoperativ kein MRT vorlag. Die klinische Signifikanz und die Konsequenzen daraus sind jedoch unklar (202). Die niedrigere Rate an Läsionen bei der RCP hierbei wird u.a. auf ihren „embolieprotektiven“ Charakter zurückgeführt, was jedoch an dieser Stelle eher spekulativ erscheint und in experimentellen Studien nur rudimentär belegt ist (202, 288, 300). Ein anderer und gleichzeitig simpler Grund dafür könnte auch sein, dass wie bereits beschrieben, bei der RCP schlichtweg wenig bis keine Passage des perfundierten Blutes vom venösen ins arterielle Gefäßsystem stattfand und sich demnach ischämisch-embolische Infarkte vorrangig auf die ACP beschränkten. Dabei ist das Auftreten stummer Infarkte kein Phänomen, das lediglich bei Durchführung einer selektiven ACP beobachtet werden konnte. Messé et al. untersuchten die neurologische Komplikationsrate in einer prospektiven Kohortenstudie bei konventionellem AKE unter EKZ (301). Dabei konnten bei mehr als 50% der Patienten/innen im Rahmen postoperativer MRT-Untersuchungen multiple, stumme Infarkte festgestellt werden. Die klinische Konsequenz ist auch hierbei nicht abschließend geklärt.

9.5. Unilateral oder bilateral?

Auch bei längeren Perfusionszeiten können mittels ACP gute Ergebnisse bezüglich Mortalität und Neurologie erzielt werden (302). Eine der Kernfragen liegt seit Jahren jedoch in der Technik der ACP: uni- oder bilateral? Auch wenn es anatomisch und hämodynamisch nachvollziehbar erscheint, dass eine suffiziente Perfusion des Gehirns mittels uACP theoretisch erreicht werden kann, ist die Möglichkeit eines zusätzlichen Benefits durch die bACP nicht von der Hand zu weisen. Wie bereits erwähnt, gibt es aktuell keine konkrete Empfehlung zur Durchführung einer der beiden Techniken vonseiten der Leitlinie (6). Nach Umfragen wird jedoch die bACP in europäischen Herzzentren am häufigsten angewandt (135). Die durchgeführten Studien zu dieser Fragestellung sind ausschließlich retrospektiver Natur. Viele von Ihnen konnten weder einen signifikanten Unterschied im neurologischen Outcome zwischen den beiden Perfusionstechniken darstellen noch eine der beiden als protektiven Faktor identifizieren (112, 182, 242, 265, 266). Norton et al. beispielsweise sprachen sich aufgrund der simplen Technik und Durchführung bei gleichbleibender Sicherheit für den Gebrauch der uACP aus. Sie konnten zeigen, dass sich das Auftreten von linkshemisphäriellen Schlaganfällen bei der uACP nicht signifikant von der bACP unterscheidet (241). Dieses Ergebnis spricht dafür, dass die linke Hemisphäre bei der uACP ausreichend über den *Circulus arteriosus cerebri* und andere Kollateralgefäße perfundiert wird. Allerdings zeigt dieses Ergebnis auch, dass eine zusätzliche Manipulation der linken *A. carotis communis* bei der bACP scheinbar nicht zu einer erhöhten Rate an Schlaganfällen führt. Interessanterweise konnten Piperata et al. in ihrer Studie eine signifikant geringere Rate an neurologischen Komplikationen bei der uACP im Vergleich zur bACP beobachten (243). Auch das Auftreten von linkshemisphäriellen Schlaganfällen war bei der bACP signifikant häufiger, womit diese Studie bislang eine Einzelposition einnimmt. Das oftmals angeführte Argument eines erhöhten Risikos für Thrombembolien durch arteriosklerotische Plaques bei zusätzlicher Manipulation der supraaortalen Gefäße im Rahmen der bACP erscheint auch vor der Tatsache fragwürdig, dass Patienten/innen mit Typ A Dissektion oftmals nicht unter extensiver Arteriosklerose leiden, die die Grundvoraussetzung für das geschilderte Szenario wäre (303). Außerdem konnten einige Studien zeigen, dass der *Circulus arteriosus cerebri* nicht bei allen Menschen gleich ausgeprägt ist. Es existieren einige anatomische Varianten, die zumindest eine latente Malperfusion der linken Hemisphäre im Falle einer uACP wahrscheinlich werden lassen (304, 305). Allerdings zeigen die Untersuchungen von Urbanski et al. an dieser Stelle, dass anatomische Varianten des *Circulus arteriosus cerebri* nicht zwangsweise auch zu einer verminderten Funktionalität der kontralateralen Perfusion führen müssen (306). Das Argument des

technischen Mehraufwands und der Komplexität bei der bACP hat realistisch gesehen eher einen kleinen, wenn nicht sogar zu vernachlässigenden Stellenwert. Tong et al. konnten zeigen, dass auch die Durchführung der bACP mit fast identischen Perfusions- und Stillstandszeiten wie bei der uACP durchführbar ist (182). Auch wenn die Ergebnisse von Tong et al. nicht signifikant waren ($p = 0.091$), war die Inzidenz an postoperativen neurologischen Defiziten in der bACP-Gruppe um 50% niedriger verglichen mit der uACP-Gruppe. In der Studie von Liu et al. war die bACP im Rahmen eines totalen Aortenbogensersatzes bei akuten Typ A Dissektionen sogar mit der signifikant geringeren neurologischen Komplikationsrate im Vergleich zur uACP assoziiert (261). Einer der größten Bias-Faktoren allerdings ist die Tatsache, dass die bACP oftmals genau dann zum Einsatz kommt, wenn von prolongierten Stillstandszeiten oder einem erhöhten Risiko für zerebrale Ischämien für den/die Patienten/in ausgegangen wird. Dies wird an den Ergebnissen dieser Studie besonders deutlich, zeigt sich aber auch in anderen Studien anhand signifikant längerer Klemm- und Stillstandszeiten in der jeweiligen bACP-Gruppe (112, 214). Dies führte in der Vergangenheit möglicherweise dazu, dass der zusätzliche, protektive Effekt der bACP, selbst wenn er gering ausfallen mag, nicht detektiert und somit unterschätzt wurde. Auf der anderen Seite beinhalten viele der Studien, welche den Gebrauch der uACP befürworten, oftmals mehr Teilbogensätze statt komplexer bogenchirurgischer Maßnahmen sowie Stillstandszeiten < 40 Minuten, in denen die uACP nachweislich sicher einsetzbar ist (241, 307). Insgesamt beginnt sich jedoch ein Trend zu Vorteilen der bACP bei prolongierten Stillstandszeiten abzuzeichnen (214, 248, 249, 308). Dabei konnten Malvindi et al. zeigen, dass die bACP bei Stillstandszeiten von 86 bis 164 Minuten zu guten Ergebnissen im neurologischen Outcome führt und demnach vor allem bei Überschreiten der Stillstandszeit von ca. einer Stunde anstatt der uACP zum Einsatz kommen sollte (248). Um das Risiko einer zerebralen Malperfusion zu verringern, erscheint außerdem die Konversion von einer uACP zu einer bACP bei asymmetrischen NIRS-Werten eine sinnvolle Möglichkeit darzustellen.

Auch wenn die Studienlage zu Teilen noch unklar scheint und die Frage bis jetzt nicht abschließend beantwortet werden kann, so lässt sich trotz allem nach einem grundlegenden Prinzip verfahren. Die Verwendung der bACP fügt dem/der Patienten/in keinen offensichtlichen Schaden zu, sie ist zumindest gleichwertig, wenn nicht sogar besser. Das Einführen des Perfusionskatheters zur bACP erfordert von geübten Händen nicht mehr als eine Minute (309). Warum sollte man dem/der Patienten/in also eine gleichwertige und sogar potentiell wirksamere Therapie verwehren? Genau dies entspricht auch einem Statement von H. Takayama und M.A. Borger: „Bilateral antegrade cerebral perfusion during aortic dissection surgery: If no harm, then why not?“ (310).

9.6. Limitationen der Studie

Das große Zeitintervall der Operationen, die zur Analyse herangezogen wurden, bildet einen relevanten Bias-Faktor. Zwischen 2000 – 2010 wurde nahezu ausschließlich die RCP angewandt, was mehr als 50% des Studienzeitraumes der akquirierten Daten entspricht. In den darauffolgenden Jahren wurde diese immer weniger angewandt und verschwand schließlich nahezu komplett aus dem Repertoire der Kopferfusionen. In einem so großen Zeitraum ist es höchstwahrscheinlich, dass sich das chirurgische sowie perioperative Management mit den Jahren veränderte und potentiell verbesserte, was letztlich zugunsten der Ergebnisse für die ACP geführt haben könnte und wohl kaum isoliert mit ihr allein assoziiert wäre. Eine ähnliche Kritik wird auch von Wiedemann et al. in ihrer Studie über zerebrale Protektionsmechanismen geübt, die sogar Daten aus einem Zeitraum von über 24 Jahren mit einschlossen (265). Dieses Phänomen existiert somit nicht nur in dieser Studie, sondern ist ein generelles Problem unizentrischer Studien über diese Thematik, wenn eine ausreichend hohe Anzahl an Patienten/innen miteingeschlossen werden soll. Um die Vergleichbarkeit zu erhöhen, sollte also versucht werden, falls möglich das gleiche Zeitintervall zu betrachten oder dieses einzugrenzen. Analog dazu verhält es sich mit der vorliegenden Datenqualität und Dokumentationsdichte über einen so großen Zeitraum von 2000 – 2019. Bei Patienten/innen, die zwischen 2000 – 2006 im DHZB operiert wurden, konnte lediglich auf analoge Krankenakten zurückgegriffen werden. Ab 2006 erfolgte zunehmend eine Digitalisierung der Patientendaten, bis schließlich ab ca. 2012 eine lückenlose, extrem detaillierte und engmaschige digitale Dokumentation bis zur Entlassung verfügbar war, was vor allem für die Quantifizierung des intensivmedizinischen Verlaufs von großer Bedeutung ist. Dies könnte dazu geführt haben, dass v.a. bei Operationen mit RCP aufgrund der geringeren Datendichte und teils rudimentäreren Datendokumentation relevante Informationen bezüglich der Endpunkte unerkant blieben. Im Gegensatz dazu steht die engmaschige, interdisziplinäre und digitale intensivmedizinische Verlaufsdokumentation sowie das aufmerksame Monitoring, was nahezu ausschließlich operierte Patienten/innen mit ACP betraf. Dies ist vor allem für den primären Endpunkt des neurologischen Outcomes relevant und kann eine vergleichsweise höhere Inzidenz begünstigt haben.

Einen womöglich nicht zu unterschätzenden Einfluss hatte die Einrichtung des sogenannten „Aortentelefon“ des DHZB. Dieses ist seit 2015 im Einsatz und bietet allen umliegenden Kliniken die Möglichkeit, schnell und unkompliziert bei dem Verdacht oder der Diagnose einer akuten Aortendissektion mit dem DHZB Kontakt aufzunehmen, um standardisierte Anweisungen zu

erhalten sowie einen schnellstmöglichen Transport der Betroffenen zu arrangieren (186). Ziel ist die Verkürzung der sog. „Pain-to-cut-time“, also dem Zeitpunkt vom Auftreten erster Symptome bis zur oftmals lebensrettenden Operation bei einer Typ A Dissektion. Und das offensichtlich mit Erfolg: Die Pain-to-cut-time konnte um bis zu 40% reduziert werden (16, 311). Dies mag auf den ersten Blick den Anschein erwecken, dass folglich auch die Mortalität und das neurologische Outcome positiv durch eine Reduzierung der Pain-to-cut-time beeinflusst werden, was auf die/den Einzelne/n sicherlich auch zutrifft, da die Zeit bis zur lebensrettenden Operation bei einer Typ A Dissektion drastisch verkürzt wird. Insgesamt führt es aber auch dazu, dass Patienten/innen in schlechteren Kreislaufzuständen und bedrohlicher neurologischer Verfassung den OP noch erreichen, was sich wiederum negativ auf die durchschnittliche perioperative Mortalität und die postoperative Neurologie auswirken kann. Gasser et al. konnten zeigen, dass vor allem Patienten/innen, die innerhalb der ersten 4 Stunden operiert werden, einer besonders hohen Mortalität unterliegen, da es sich in der Regel bei dieser Kohorte um die besonders instabilen und kritischen Patienten/innen handelt (187). Ein ebenfalls gutes Beispiel hierfür bietet die Studie von Gong et al., bei der die durchschnittliche Zeit vom Auftreten erster Symptome und der chirurgischen Versorgung der Typ A Dissektion 39 Stunden betrug, was deutlich über die Zeit im DHZB hinausgeht (311, 312). Gleichzeitig konnte eine perioperative Mortalität von bis zu 10.2% erreicht werden, was verglichen mit dieser Studie überdurchschnittlich niedrig ausfällt. In der Studie von Ma et al., die bei 104 Patienten/innen mit Typ A Dissektion die Durchführung eines totalen Aortenbogensatzes mit Implantation eines FET evaluierten, betrug die durchschnittliche Zeit bis zur OP 4.7 ± 3.5 Tage. Gleichzeitig lag die operative Mortalität bei 8.6%, was höchstwahrscheinlich zu großen Teilen auch auf die extrem lange Pain-to-cut-time zurückzuführen ist (313). Betrachtet man den Zeitraum, seit dem das Aortentelefon existiert, so betrifft dies ausschließlich Patienten/innen mit ACP bzw. bACP. Eine Beeinflussung der Parameter von Mortalität und Neurologie hierdurch kann also nicht ausgeschlossen werden. Um diesen Einfluss zu minimieren, wurde daher bei allen Patienten/innen die Pain-to-cut-time überprüft. Falls diese länger als 48 Stunden oder nicht identifizierbar war, wurden diese Patienten/innen folglich ausgeschlossen.

Durch die Exklusion von Operationen sowohl mit einem vollständigen Aortenbogensatz als auch mit einem partiellen Aortenbogensatz von dieser Studie sollte die Vergleichbarkeit der Perfusionsgruppen erhöht werden. Hätte man diese Fälle miteingeschlossen, hätte dies vor allem die Kohorte der bACP-Gruppe vergrößert, jedoch auf der anderen Seite automatisch zu einem noch größeren Bias bezüglich Perfusions- und Stillstandszeiten geführt. Außerdem ist es nicht

auszuschließen, dass nach Anastomose der Kopfgefäße in die Bogenprothese, vor allem wenn diese separat implantiert werden, Thromb- oder Luftembolien entstehen können. Als Beispiel dient hierbei eine Publikation aus der STS ACSD. Ghoreishi et al. identifizierten den vollständigen Bogenersatz als Risikofaktor für einen perioperativen Schlaganfall im Gegensatz zu einem Teilbogenersatz (209). Bei der Interpretation solcher Daten ist allerdings Vorsicht geboten: Einerseits impliziert die Notwendigkeit eines totalen Bogenersatzes ein potentiell morbideres Patientenkollektiv, da die Destruktion der Aorta und vor allem des Aortenbogens größere Ausmaße annimmt, was unmittelbar Einfluss auf das postoperative neurologische Outcome haben kann. Auf der anderen Seite kommt es bei der Durchführung eines totalen Bogenersatzes aufgrund seiner technischen Komplexität automatisch zu einer längeren Stillstandszeit, welche wiederum selbst mit vermehrtem Auftreten eines Schlaganfalls assoziiert sein kann.

Die Beurteilung des präoperativen neurologischen Status der Patienten/innen, welcher letztlich die Grundlage zur Definition eines neuen postoperativen neurologischen Defizits bildete, bietet ebenfalls Angriffsfläche für Bias. Somit waren beispielsweise eine präoperative zerebrale Malperfusion oder ein nicht-beurteilbarer, präoperativer neurologischer Status per definitionem Ausschlusskriterien für ein NPOND. Hierbei ist zu bedenken, dass die Evaluation des präoperativen neurologischen Status auf Basis von retrospektiven Daten mit teils unterschiedlichster Datenqualität beruhte. Außerdem handelt es sich bei einer Typ A Dissektion um ein Krankheitsbild, welches in seiner Ausprägung und Symptomatik zu Teilen stark variieren kann. Klinische Zeichen einer präoperativen Malperfusion zeigen nicht selten ein „On/Off“-Verhalten, was es teilweise schwierig macht, eine klare Einteilung diesbezüglich zu treffen. Als gutes Beispiel hierzu dient eine Studie von Gaul et al., bei der die neurologischen Symptome bei der Hälfte aller Patienten/innen präoperativ transient waren und sich somit vor der OP bereits zurückgebildet hatten (46). Ein weiteres Problem bei der Beurteilung des präoperativen neurologischen Status ergibt sich bei Einbeziehung von Informationen bildgebender Verfahren, allen voran der CT. Patienten/innen mit positiver neurologischer Symptomatik erhalten in der Rettungsstelle oft zusätzlich eine cCT neben der CT der Aorta und ihrer abgehenden Äste – manchmal sogar stattdessen, da sie erst unter der Verdachtsdiagnose eines Apoplex anstelle einer Aortendissektion aufgenommen werden. Aufgrund des insgesamt relativ zügigen Transports in die Klinik ab Symptombeginn sind präoperative cCT oftmals jedoch kaum in der Lage, zerebrale Ischämien adäquat darzustellen (47).

Bei Auswahl der Variablen zur Durchführung des TriMatch konnten viele relevante Variablen berücksichtigt und mit ins Matching einbezogen werden. Jedoch war es unmöglich, die Variablen der arteriellen Kanülierung sowie der Hypothermie in den Matchingprozess zu integrieren, da diese in direkter Assoziation zur jeweils gewählten zerebralen Perfusionsstrategie standen. Beide können jedoch potentielle Einflussfaktoren auf das neurologische Outcome darstellen (209, 217, 314). Damit wäre es zwar aus statistischer Sicht wünschenswert gewesen, diese Variablen ins Matching zu inkludieren, hätte jedoch dazu geführt, dass man einen Großteil der gematchten Triplets verloren hätte. Gleiches gilt ebenfalls für den Grenzwert der Effektgröße bzw. der standardisierten Differenz beim Propensity-Score-Matching, welcher bei einem noch kleineren gewählten Grenzwert zwar die Matching-Qualität weiter erhöht hätte, jedoch auch zu einem noch größeren Verlust an gematchten Triplets geführt hätte.

Auf die Adjustierung des Alphaniveaus bzw. die Durchführung von Post-Hoc-Testverfahren (z.B. Bonferroni-Korrektur) im Rahmen des multiplen Testens und potentiellen Kumulierung eines Alphafehlers wurde verzichtet. Da vor allem im Hinblick auf die primären Endpunkte der 30-Tages-Mortalität ($p = 0.857$) und der Rate an OP-assoziierten zerebralen NPOND ($p = 0.952$) keine Unterschiede bzw. für die Operations- ($p < 0.001$) und Perfusionszeit ($p < 0.001$) sowie dem Transfusionsbedarf von EK ($p < 0.001$) und FFP-Einheiten ($p < 0.001$) hoch signifikante Unterschiede ermittelt wurden, konnten die oben genannten Verfahren vernachlässigt werden, da der Einfluss einer p-Wert-Adjustierung auf die Ergebnisse und die Aussage der Studie sehr gering ausgefallen wäre.

Abschließend zu erwähnen ist, dass es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Kohortenstudie handelt und diese zwar in der Lage ist, mögliche Zusammenhänge aufzudecken, aber nicht endgültig zu beweisen. Zwar konnte in der Basiskohorte eine überdurchschnittlich große Fallzahl an Patienten/innen erreicht werden, welche jedoch nach dem durchgeführten Matching für jede der drei Gruppen auf jeweils $n = 62$ schrumpfte und somit die statistische Aussagekraft wiederum limitiert. Dies ist vor allem deswegen relevant, da die Schlussfolgerung dieser Studie auf den Ergebnissen des TriMatch beruht und damit auf Basis vergleichsweise kleiner Kohorten getroffen wurde.

9.7. Fazit & Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen auf, dass jede der drei zerebralen Perfusionsstrategien bei der operativen Versorgung einer akuten Typ A Dissektion mit Ascendens- bzw. Teilbogenersatz mit einem guten Outcome und insbesondere einer gleichwertigen neurologischen Komplikationsrate assoziiert sein kann. Bei Betrachtung des Parameters der gewählten Perfusion allein scheint es keine signifikanten Vor- oder Nachteile bezüglich neuer postoperativer neurologischer Defizite zu geben. Die Ergebnisse des DHZB ergänzen und decken sich hierbei mit denen größerer Studien und Register. Hierbei ist hervorzuheben, dass sowohl RCP als auch ACP zu guten postoperativen Ergebnissen hinsichtlich Mortalität und Neurologie führen können und damit legitime zerebrale Perfusionsstrategien bei der Versorgung akuter Typ A Dissektionen darstellen. Der Einsatz moderater Hypothermie in Kombination mit der ACP ist jedoch mit einer signifikant kürzeren Operations- und Perfusionszeit assoziiert. Auch die Anzahl transfundierter Blutprodukte ist hierbei signifikant geringer. Die signifikant höhere Inzidenz an NPOND in der bACP-Gruppe vor dem Matching verdeutlicht die schwere Vergleichbarkeit der drei Gruppen. Ein Bias multifaktorieller Genese primär zulasten der Ergebnisse der bACP erscheint hierbei naheliegend und unterstreicht die Wichtigkeit eines statistischen Matchingprozesses bei Bearbeitung dieser Fragestellung. Die Durchführung eines „TriMatch“ erweist sich hierbei als geeignetes statistisches Mittel, um das bekannte Problem der erschwerten Vergleichbarkeit von selektiven zerebralen Perfusionstechniken adäquat anzugehen. Mit einem Blick auf die Ergebnisse dieser Studie sowie auf die aktuelle wissenschaftliche Datenlage lässt sich die Frage nach der effektivsten Neuroprotektion somit nicht ausschließlich mit dem isolierten Parameter der Kopfperfusion beantworten. Bei Betrachtung längerer Stillstandszeiten allerdings, welche heutzutage durch immer komplexer und invasiver werdende bogenchirurgische Maßnahmen erforderlich werden, scheint sich die bACP als geeignetste Variante herauszukristallisieren. Diese Umstände erfordern dringend eine prospektive, multizentrische und ggf. randomisierte Studie, um den wahren Effekt der bACP genauer zu evaluieren und somit letztlich die Versorgung eines schwerkranken Patientenkollektivs zu verbessern. Nichtsdestotrotz erscheint es vorteilhaft, auf alle drei möglichen zerebralen Perfusionsstrategien zurückgreifen zu können, um auch auf individuelle Umstände bei der operativen Versorgung von Typ A Dissektionen reagieren zu können.

Einen völlig neuen und innovativen Weg geht das DHZB seit 2018 mit der Verwendung einer neuen Hybrid-Prothese: Beim sog. „Ascyrus Medical Dissection Stent®“ (AMDS®; CryoLife, Kennesaw, Georgia, USA) handelt es sich um einen selbstexpandierenden Stentgraft, der bei

Durchführung eines suprakoronaren Ascendens- bzw. Teilbogensatzes in den Aortenbogen eingeführt wird und somit den Fluss im wahren Lumen wiederherstellt und aufrechterhält, während er gleichzeitig die Thrombosierung des falschen Lumens unterstützt. Diese Prozedur benötigt nur wenige Minuten und bietet die Möglichkeit, die Durchführung eines vollständigen Aortenbogensatzes zu umgehen, was zu signifikant kürzeren Perfusions- und Stillstandszeiten führt (315). Dabei eignet sich der AMDS® vor allem bei Zeichen von Malperfusion, falls kein Entry im Aortenbogen vorliegt. Aus Sicht der zerebralen Protektion handelt es sich damit um eine völlig andere Herangehensweise. Dieses vielversprechende Verfahren liefert bereits auch in anderen Kliniken hervorragende Ergebnisse (316).

Der Autor gibt keine Interessenskonflikte an.

10. Literaturverzeichnis

1. Ziemer G, Haverich A. *Herzchirurgie*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. 691-722 p.
2. Kaji S, Akasaka T, Katayama M, Yamamuro A, Yamabe K, Tamita K, Akiyama M, Watanabe N, Tanemoto K, Morioka S, Yoshida K. Prognosis of retrograde dissection from the descending to the ascending aorta. *Circulation*. 2003;108 Suppl 1:i300-6.
3. Lange R. *Herzchirurgie*. Siewert JR, Stein HJ, editors: Springer Verlag Berlin-Heidelberg; 2012. 397-478 p.
4. Weigang E, Nienaber CA, Rehders TC, Ince H, Vahl C-F, Beyersdorf F. Management von Patienten mit Aortendissektion. *Dtsch Arztebl International*. 2008;105(38):639-45.
5. 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):1331-6.
6. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Jung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ. 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 adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873-926.
7. M. Aboukoura TN, I. Akin, T.C. Rehders, B. Mrevlje, M. Weinrich, C.A. Nienaber. Management beim akuten Aortensyndrom. *Der Kardiologe*. 2014; 8(5):399-406.
8. Rylski B, Siepe M, Kari FA, Kondov S, Morlock J, Scheumann J, Beyersdorf F, Czerny M. Leitlinien Aortenerkrankungen der European Society of Cardiology. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2018;32(2):127-32.
9. Erbel R, Eggebrecht H, Falk V, Haverich A, Nienaber C, Sechtem U. Kommentar zur 2014-Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnose und Therapie von Aortenerkrankungen. *Der Kardiologe*. 2015;9(5):348-53.
10. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, Evangelista A, Fattori R, Suzuki T, Oh JK, Moore AG, Malouf JF, Pape LA, Gaca C, Sechtem U, Lenferink S, Deutsch HJ, Diedrichs H, Marcos y Robles J, Llovet A, Gilon D, Das SK, Armstrong WF, Deeb GM, Eagle KA. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *Jama*. 2000;283(7):897-903.
11. Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB, Wuerflein RD, Shumway NE. Management of acute aortic dissections. *Ann Thorac Surg*. 1970;10(3):237-47.
12. De Bakey ME, Henly WS, Cooley DA, Morris Jr GC, Crawford ES, Beall Jr AC. Surgical management of dissecting aneurysms of the aorta. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1965;49(1):130-49.
13. Meszaros I, Morocz J, Szlavi J, Schmidt J, Tornoci L, Nagy L, Szep L. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest*. 2000;117(5):1271-8.
14. Pacini D, Di Marco L, Fortuna D, Belotti LM, Gabbieri D, Zussa C, Pignini F, Contini A, Barattoni MC, De Palma R, Di Bartolomeo R. Acute aortic dissection: epidemiology and outcomes. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2806-12.
15. Howard DP, 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):2031-7.

16. Kurz SD, Falk V, Kempfert J, Gieb M, Ruschinski TM, Kukucka M, Tsokos M, Grubitzsch H, Herbst H, Semmler J, Buschmann C. Insight into the incidence of acute aortic dissection in the German region of Berlin and Brandenburg. *Int J Cardiol.* 2017;241:326-9.
17. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Jr., Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM. 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.
18. Wundram M, Falk V, Eulert-Grehn JJ, Herbst H, Thurau J, Leidel BA, Göncz E, Bauer W, Habazettl H, Kurz SD. Incidence of acute type A aortic dissection in emergency departments. *Sci Rep.* 2020;10(1):7434.
19. Olsson C, Thelin S, Stahle E, Ekbom A, Granath F. 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. *Circulation.* 2006;114(24):2611-8.
20. Evangelista A, Maldonado G, Grusso D, Teixido G, Rodríguez-Palomares J, Eagle K. Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2016;2016(1):e201608.
21. Conzelmann LO, Dapunt O, Kallenbach K, Karck M, Weigang E. Deutsches Register für akute Aortendissektionen Typ A (GERAADA) - Motiv, Entwicklung, erste Erkenntnisse und Vision. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie.* 2009;23:298-304.
22. Nienaber CA, Fattori R, Mehta RH, Richartz BM, Evangelista A, Petzsch M, Cooper JV, Januzzi JL, Ince H, Sechtem U, Bossone E, Fang J, Smith DE, Isselbacher EM, Pape LA, Eagle KA. Gender-related differences in acute aortic dissection. *Circulation.* 2004;109(24):3014-21.
23. Rabus MB, Eren E, Erkanli K, Alp M, Yakut C. Does acute aortic dissection display seasonal variation? *Heart Surg Forum.* 2009;12(4):E238-40.
24. Vitale J, Manfredini R, Gallerani M, Mumoli N, Eagle KA, Ageno W, Dentali F. Chronobiology of acute aortic rupture or dissection: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *Chronobiol Int.* 2015;32(3):385-94.
25. Kumar N, Pandey A, Venkatraman A, Garg N. Seasonality in acute aortic dissection related hospitalizations and mortality in the United States: a nationwide analysis from 2004-2011. *Int J Cardiol.* 2015;179:321-2.
26. Kobza R, Ritter M, Seifert B, Jenni R. Variable seasonal peaks for different types of aortic dissection? *Heart.* 2002;88(6):640-.
27. Hirst AE, Jr., Johns VJ, Jr., Kime SW, Jr. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine (Baltimore).* 1958;37(3):217-79.
28. Anagnostopoulos CE, Prabhakar MJ, Kittle CF. Aortic dissections and dissecting aneurysms. *Am J Cardiol.* 1972;30(3):263-73.
29. Masuda Y, Yamada Z, Morooka N, Watanabe S, Inagaki Y. Prognosis of patients with medically treated aortic dissections. *Circulation.* 1991;84(5 Suppl):Iii7-13.
30. Conzelmann LO, Weigang E, Mehlhorn U, Abugameh A, Hoffmann I, Blettner M, Etz CD, Czerny M, Vahl CF. Mortality in patients with acute aortic dissection type A: analysis of pre- and intraoperative risk factors from the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(2):e44-52.
31. Berretta P, Patel HJ, Gleason TG, Sundt TM, Myrmel T, Desai N, Korach A, Panza A, Bavaria J, Khoynzhad A, Woznicki E, Montgomery D, Isselbacher EM, Di Bartolomeo R, Fattori

R, Nienaber CA, Eagle KA, Trimarchi S, Di Eusanio M. IRAD experience on surgical type A acute dissection patients: results and predictors of mortality. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016;5(4):346-51.

32. Lee TC, Kon Z, Cheema FH, Grau-Sepulveda MV, Englum B, Kim S, Chaudhuri PS, Thourani VH, Ailawadi G, Hughes GC, Williams ML, Brennan JM, Svensson L, Gammie JS. Contemporary management and outcomes of acute type A aortic dissection: An analysis of the STS adult cardiac surgery database. *J Card Surg.* 2018;33(1):7-18.

33. Harris KM, Strauss CE, Eagle KA, Hirsch AT, Isselbacher EM, Tsai TT, Shiran H, Fattori R, Evangelista A, Cooper JV, Montgomery DG, Froehlich JB, Nienaber CA. Correlates of delayed recognition and treatment of acute type A aortic dissection: the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation.* 2011;124(18):1911-8.

34. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol.* 1984;53(6):849-55.

35. Nienaber CA, Clough RE. Management of acute aortic dissection. *Lancet.* 2015;385(9970):800-11.

36. Zerbino D, Kusik J, Havrilyuk E. Medianecrosis of the aorta (MNA)--Gsell-Erdheim syndrome: main histopathological features. *Pol J Pathol.* 2005;56(2):75-9.

37. Aizawa K, Sakano Y, Ohki S, Saito T, Konishi H, Misawa Y. [Obesity is a risk factor of young onset of acute aortic dissection and postoperative hypoxemia]. *Kyobu Geka.* 2013;66(6):437-44.

38. Kreibich M, Rylski B, Bavaria JE, Branchetti E, Dohle D, Moeller P, Vallabhajosyula P, Szeto WY, Desai ND. Outcome After Operation for Aortic Dissection Type A in Morbidly Obese Patients. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(2):491-7.

39. Lio A, Bovio E, Nicolo F, Saitto G, Scafuri A, Bassano C, Chiariello L, Ruvolo G. Influence of Body Mass Index on Outcomes of Patients Undergoing Surgery for Acute Aortic Dissection: A Propensity-Matched Analysis. *Tex Heart Inst J.* 2019;46(1):7-13.

40. Jabara J, Trimarchi S, Braverman A, Di Eusanio M, Myrmel T, Ehrlich M, Eckstein H-H, Ouzounian M, Upchurch G, Khoynezhad A, Taylor B, Montgomery D, Nienaber C, Eagle K, Isselbacher E, Patel H. BODY MASS INDEX AND ACUTE AORTIC DISSECTION. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;69(11 Supplement):2049.

41. Avdic T, Franzen S, Zarrouk M, Acosta S, Nilsson P, Gottsater A, Svensson AM, Gudbjornsdottir S, Eliasson B. Reduced Long-Term Risk of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection Among Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus: A Nationwide Observational Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(3).

42. He X, Liu X, Liu W, Wang B, Liu Y, Li Z, Wang T, Tan R, Gao B, Zeng H. Association between Diabetes and Risk of Aortic Dissection: A Case-Control Study in a Chinese Population. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142697-e.

43. von Kodolitsch Y, Schwartz AG, Nienaber CA. Clinical prediction of acute aortic dissection. *Arch Intern Med.* 2000;160(19):2977-82.

44. Pape LA, Awais M, Woznicki EM, Suzuki T, Trimarchi S, Evangelista A, Myrmel T, Larsen M, Harris KM, Greason K, Di Eusanio M, Bossone E, Montgomery DG, Eagle KA, Nienaber CA, Isselbacher EM, O'Gara P. Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection: 17-Year Trends From the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(4):350-8.

45. Bossone E, Rampoldi V, Nienaber CA, Trimarchi S, Ballotta A, Cooper JV, Smith DE, Eagle KA, Mehta RH. Usefulness of pulse deficit to predict in-hospital complications and mortality in patients with acute type A aortic dissection. *Am J Cardiol.* 2002;89(7):851-5.

46. Gaul C, Dietrich W, Friedrich I, Sirch J, Erbguth FJ. Neurological symptoms in type A aortic dissections. *Stroke.* 2007;38(2):292-7.

47. Dumfarth J, Kofler M, Stastny L, Plaikner M, Krapf C, Semsroth S, Grimm M. Stroke after emergent surgery for acute type A aortic dissection: predictors, outcome and neurological recovery†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;53(5):1013-20.
48. Um SW, Ohle R, Perry JJ. Bilateral blood pressure differential as a clinical marker for acute aortic dissection in the emergency department. *Emerg Med J*. 2018;35(9):556-8.
49. Park SW, Hutchison S, Mehta RH, Isselbacher EM, Cooper JV, Fang J, Evangelista A, Llovet A, Nienaber CA, Suzuki T, Pape LA, Eagle KA, Oh JK. Association of painless acute aortic dissection with increased mortality. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(10):1252-7.
50. Czerny M, Schoenhoff F, Etz C, Englberger L, Khaladj N, Zierer A, Weigang E, Hoffmann I, Blettner M, Carrel TP. The Impact of Pre-Operative Malperfusion on Outcome in Acute Type A Aortic Dissection: Results From the GERAADA Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(24):2628-35.
51. Afifi RO, Sandhu HK, Leake SS, Rice RD, Azizzadeh A, Charlton-Ouw KM, Nguyen TC, Miller CC, 3rd, Estrera AL, Safi HJ. Determinants of Operative Mortality in Patients With Ruptured Acute Type A Aortic Dissection. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(1):64-71.
52. Gilon D, Mehta RH, Oh JK, Januzzi JL, Jr., Bossone E, Cooper JV, Smith DE, Fang J, Nienaber CA, Eagle KA, Isselbacher EM. Characteristics and in-hospital outcomes of patients with cardiac tamponade complicating type A acute aortic dissection. *Am J Cardiol*. 2009;103(7):1029-31.
53. Jex RK, Schaff HV, Piehler JM, Orszulak TA, Puga FJ, King RM, Danielson GK, Pluth JR. Repair of ascending aortic dissection. Influence of associated aortic valve insufficiency on early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;93(3):375-84.
54. Bossone E, Pyeritz RE, Braverman AC, Peterson MD, Ehrlich M, O'Gara P, Suzuki T, Trimarchi S, Gilon D, Greason K, Desai ND, Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, Eagle KA. Shock complicating type A acute aortic dissection: Clinical correlates, management, and outcomes. *Am Heart J*. 2016;176:93-9.
55. Pan E, Wallinder A, Peterström E, Geirsson A, Olsson C, Ahlsson A, Fuglsang S, Gunn J, Hansson EC, Hjortdal V, Mennander A, Nozohoor S, Wickbom A, Zindovic I, Gudbjartsson T, Jeppsson A. Outcome after type A aortic dissection repair in patients with preoperative cardiac arrest. *Resuscitation*. 2019;144:1-5.
56. Neri E, Toscano T, Papalia U, Frati G, Massetti M, Capannini G, Tucci E, Buklas D, Muzzi L, Oricchio L, Sassi C. Proximal aortic dissection with coronary malperfusion: Presentation, management, and outcome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001;121(3):552-60.
57. Imoto K, Uchida K, Karube N, Yasutsune T, Cho T, Kimura K, Masuda M, Morita S. Risk analysis and improvement of strategies in patients who have acute type A aortic dissection with coronary artery dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(3):419-24; discussion 24-5.
58. Dumfarth J, Kofler M, Stastny L, Gasser S, Plaikner M, Semsroth S, Krapf C, Schachner T, Bonaros N, Grimm M. Immediate surgery in acute type A dissection and neurologic dysfunction: Fighting the inevitable? *The Annals of Thoracic Surgery*. 2020.
59. Di Eusanio M, Trimarchi S, Patel HJ, Hutchison S, Suzuki T, Peterson MD, Di Bartolomeo R, Folesani G, Pyeritz RE, Braverman AC, Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, Eagle KA, Fattori R. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(2):385-90.e1.
60. Fan P-Y, Chen C-Y, Lee C-C, Liu K-S, Wu VC-C, Fan P-C, Chang M-Y, Chang JC-H, Tian Y-C, Chen S-W. Impact of renal dysfunction on surgical outcomes in patients with aortic dissection. *Medicine*. 2019;98(20):e15453-e.

61. Wang X, Ren H-M, Hu C-Y, Que B, Ai H, Wang C-M, Sun L-Z, Nie S-P. Predictors and in-hospital outcomes of preoperative acute kidney injury in patients with type A acute aortic dissection. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(8):679-84.
62. Augoustides JG, Geirsson A, Szeto WY, Walsh EK, Cornelius B, Pochettino A, Bavaria JE. Observational study of mortality risk stratification by ischemic presentation in patients with acute type A aortic dissection: the Penn classification. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009;6(2):140-6.
63. Zindovic I, Gudbjartsson T, Ahlsson A, Fuglsang S, Gunn J, Hansson EC, Hjortdal V, Jarvela K, Jeppsson A, Mennander A, Olsson C, Pan E, Sjogren J, Wickbom A, Geirsson A, Nozohoor S. Malperfusion in acute type A aortic dissection: An update from the Nordic Consortium for Acute Type A Aortic Dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(4):1324-33 e6.
64. Pisano C, Balistreri CR, Torretta F, Capuccio V, Allegra A, Argano V, Ruvolo G. Penn classification in acute aortic dissection patients. *Acta Cardiol.* 2016;71(2):235-40.
65. Kimura N, Ohnuma T, Itoh S, Sasabuchi Y, Asaka K, Shiotsuka J, Adachi K, Yuri K, Matsumoto H, Yamaguchi A, Sanui M, Adachi H. Utility of the Penn classification in predicting outcomes of surgery for acute type a aortic dissection. *Am J Cardiol.* 2014;113(4):724-30.
66. Olsson C, Hillebrant C-G, Liska J, Lockowandt U, Eriksson P, Franco-Cereceda A. Mortality in Acute Type A Aortic Dissection: Validation of the Penn Classification. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2011;92(4):1376-82.
67. Hansen MS, Nogareda GJ, Hutchison SJ. Frequency of and inappropriate treatment of misdiagnosis of acute aortic dissection. *Am J Cardiol.* 2007;99(6):852-6.
68. Rapezzi C, Longhi S, Graziosi M, Biagini E, Terzi F, Cooke RM, Quarta C, Sangiorgi D, Ciliberti P, Di Pasquale G, Branzi A. Risk factors for diagnostic delay in acute aortic dissection. *Am J Cardiol.* 2008;102(10):1399-406.
69. Neumann JT, Gossling A, Sorensen NA, Blankenberg S, Magnussen C, Westermann D. Temporal trends in incidence and outcome of acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol.* 2020.
70. Vagnarelli F, Corsini A, Bugani G, Lorenzini M, Longhi S, Bacchi Reggiani ML, Biagini E, Graziosi M, Cinti L, Norcini G, Taglieri N, Semprini F, Nanni S, Pasquale F, Rocchi G, Melandri G, Ambrosio G, Rapezzi C. Troponin T elevation in acute aortic syndromes: Frequency and impact on diagnostic delay and misdiagnosis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016;5(7):61-71.
71. Gawinecka J, Schönrrath F, von Eckardstein A. Acute aortic dissection: pathogenesis, risk factors and diagnosis. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14489.
72. 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):271-7.
73. von Kodolitsch Y, Nienaber CA, Dieckmann C, Schwartz AG, Hofmann T, Brekenfeld C, Nicolas V, Berger J, Meinertz T. Chest radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome. *Am J Med.* 2004;116(2):73-7.
74. Rizzo RJ, Aranki SF, Aklog L, Couper GS, Adams DH, Collins JJ, Jr., Kinchla NM, Allred EN, Cohn LH. Rapid noninvasive diagnosis and surgical repair of acute ascending aortic dissection. Improved survival with less angiography. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(3):567-74; discussion 74-5.
75. Erbel R, Engberding R, Daniel W, Roelandt J, Visser C, Rennollet H. Echocardiography in diagnosis of aortic dissection. *Lancet.* 1989;1(8636):457-61.
76. Bansal RC, Chandrasekaran K, Ayala K, Smith DC. Frequency and explanation of false negative diagnosis of aortic dissection by aortography and transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(6):1393-401.

77. Boening A, Karck M, Conzelmann LO, Easo J, Kruger T, Rylski B, Weigang E. German Registry for Acute Aortic Dissection Type A: Structure, Results, and Future Perspectives. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;65(2):77-84.
78. Van Arsdell GS, David TE, Butany J. Autopsies in acute type A aortic dissection. Surgical implications. *Circulation.* 1998;98(19 Suppl):II299-302; discussion II-4.
79. Urbanski PP. Valve-Sparing Aortic Root Repair With Patch Technique. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2005;80(3):839-43.
80. Urbanski PP, Hijazi H, Dinstak W, Diegeler A. Valve-sparing aortic root repair in acute type A dissection: how many sinuses have to be repaired for curative surgery?†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2013;44(3):439-44.
81. Kazui T, Washiyama N, Bashar AH, Terada H, Suzuki K, Yamashita K, Takinami M. Role of biologic glue repair of proximal aortic dissection in the development of early and midterm redissection of the aortic root. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(2):509-14.
82. Casselman FP, Tan ES, Vermeulen FE, Kelder JC, Morshuis WJ, Schepens MA. Durability of aortic valve preservation and root reconstruction in acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(4):1227-33.
83. Rylski B, Bavaria JE, Milewski RK, Vallabhajosyula P, Moser W, Kremens E, Pochettino A, Szeto WY, Desai ND. Long-term results of neomedia sinus valsalva repair in 489 patients with type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(2):582-8; discussion 8-9.
84. Immer FF, Aeschmann R, Englberger L, Stadler M, Eckstein FS, Tevaearai H, Schmidli J, Carrel TP. Resuspension of the aortic valve in acute type A dissection: long-term results. *J Heart Valve Dis.* 2008;17(1):94-7; discussion 7.
85. Di Eusanio M, Trimarchi S, Peterson MD, Myrmel T, Hughes GC, Korach A, Sundt TM, Di Bartolomeo R, Greason K, Khoynzhad A, Appoo JJ, Folesani G, De Vincentiis C, Montgomery DG, Isselbacher EM, Eagle KA, Nienaber CA, Patel HJ. Root Replacement Surgery Versus More Conservative Management During Type A Acute Aortic Dissection Repair. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2014;98(6):2078-84.
86. Yacoub M. Result of valve-conserving operations for aortic regurgitation. *Circulation.* 1983;68(3):321.
87. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103(4):617-21; discussion 22.
88. Subramanian S, Leontyev S, Borger MA, Trommer C, Misfeld M, Mohr FW. Valve-sparing root reconstruction does not compromise survival in acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(4):1230-4.
89. Shrestha M, Baraki H, Maeding I, Fitzner S, Sarikouch S, Khaladj N, Hagl C, Haverich A. Long-term results after aortic valve-sparing operation (David I). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(1):56-61; discussion -2.
90. Leshnower BG, Chen EP. When and how to replace the aortic root in type A aortic dissection. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016;5(4):377-82.
91. Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax.* 1968;23(4):338-9.
92. Conzelmann LO, Krüger T, Hoffmann I, Rylski B, Easo J, Oezkur M, Kallenbach K, Dapunt O, Karck M, Weigang E, für die teilnehmenden G-Z. Deutsches Register für akute Aortendissektion Typ A (GERAADA). *Herz.* 2011;36(6):513.
93. Ohtsubo S, Itoh T, Takarabe K, Rikitake K, Furukawa K, Suda H, Okazaki Y. Surgical results of hemiarch replacement for acute type A dissection. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(5):S1853-6; discussion S7-63.

94. Di Eusanio M, Berretta P, Cefarelli M, Jacopo A, Murana G, Castrovinci S, Di Bartolomeo R. Total Arch Replacement Versus More Conservative Management in Type A Acute Aortic Dissection. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015;100(1):88-94.
95. Abjigitova D, Mokhles MM, Papageorgiou G, Bekkers JA, Bogers A. Outcomes of different aortic arch replacement techniques. *J Card Surg*. 2020;35(2):367-74.
96. Borst HG, Walterbusch G, Schaps D. Extensive aortic replacement using "elephant trunk" prosthesis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;31(1):37-40.
97. Karck M, Chavan A, Hagl C, Friedrich H, Galanski M, Haverich A. The frozen elephant trunk technique: a new treatment for thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(6):1550-3.
98. Lühr M, Peterß S, Hagl C, Pichlmaier M. Der Frozen-Elephant-Trunk. *Gefässchirurgie*. 2016;21(4):232-9.
99. Pochettino A, Brinkman WT, Moeller P, Szeto WY, Moser W, Cornelius K, Bowen FW, Woo YJ, Bavaria JE. Antegrade thoracic stent grafting during repair of acute DeBakey I dissection prevents development of thoracoabdominal aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(2):482-9; discussion 9-90.
100. Kremer J, Preisner F, Dib B, Tochtermann U, Ruhparwar A, Karck M, Farag M. Aortic arch replacement with frozen elephant trunk technique – a single-center study. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2019;14(1):147.
101. Katayama A, Uchida N, Katayama K, Arakawa M, Sueda T. The frozen elephant trunk technique for acute type A aortic dissection: results from 15 years of experience†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014;47(2):355-60.
102. Inoue Y, Matsuda H, Omura A, Seike Y, Uehara K, Sasaki H, Kobayashi J. Comparative study of the frozen elephant trunk and classical elephant trunk techniques to supplement total arch replacement for acute type A aortic dissectiondagger. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;56(3):579-86.
103. Leontyev S, Borger MA, Etz CD, Moz M, Seeburger J, Bakhtiary F, Misfeld M, Mohr FW. Experience with the conventional and frozen elephant trunk techniques: a single-centre study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(6):1076-82; discussion 83.
104. Khan MF, Fa XE, Yu H. Factors of Prolonged Intensive Care Unit Stay After Surgery in Patients with Type A Acute Aortic Dissection. *Biology and Medicine*. 2017;09.
105. Hoefler D, Ruttman E, Riha M, Schobersberger W, Mayr A, Laufer G, Bonatti J. Factors influencing intensive care unit length of stay after surgery for acute aortic dissection type A. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(3):714-8; discussion 8-9.
106. Larsen R. *Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*: Springer Verlag Berlin-Heidelberg; 2016.
107. Jaussaud N, Durand M, Boignard A, Porcu P, Hacini R, Blin D, Chavanon O. Is intra-aortic balloon pump absolutely contraindicated in type A aortic dissection? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2015;56(4):513-8.
108. Sultan I, Habertheuer A, Wallen T, Siki M, Szeto W, Bavaria JE, Williams M, Vallabhajosyula P. The role of extracorporeal membrane oxygenator therapy in the setting of Type A aortic dissection. *J Card Surg*. 2017;32(12):822-5.
109. Verch M, Dollner R, Osswald B, Schweiger P, Graf B, Hagl S. Percutaneous dilatation tracheostomy (PDT) in cardiac surgery patients. *Thorac cardiovasc Surg*. 2004;52(S 1):PP_79.
110. Jin M, Ma WG, Liu S, Zhu J, Sun L, Lu J, Cheng W. Predictors of Prolonged Mechanical Ventilation in Adults After Acute Type-A Aortic Dissection Repair. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(5):1580-7.
111. Liu Z, Pang X, Zhang X, Cao G, Fang C, Wu S. Incidence and Risk Factors of Delirium in Patients After Type-A Aortic Dissection Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(6):1996-9.

112. Kruger T, Weigang E, Hoffmann I, Blettner M, Aebert H. Cerebral protection during surgery for acute aortic dissection type A: results of the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA). *Circulation*. 2011;124(4):434-43.
113. Raffa GM, Agnello F, Occhipinti G, Miraglia R, Lo Re V, Marrone G, Tuzzolino F, Arcadipane A, Pilato M, Luca A. Neurological complications after cardiac surgery: a retrospective case-control study of risk factors and outcome. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2019;14(1):23.
114. Gaudino M, Rahouma M, Di Mauro M, Yanagawa B, Abouarab A, Demetres M, Di Franco A, Arisha MJ, Ibrahim DA, Baudo M, Girardi LN, Fremes S. Early Versus Delayed Stroke After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13):e012447.
115. LeGallois JJC NN, Nancrede JC, Thomas M. *Experiments on the Principles of Life*. Philadelphia 1813.
116. Schmid C, Philipp A. *Leitfaden extrakorporale Zirkulation*: Springer Verlag Berlin-Heidelberg; 2011.
117. Böttcher W, Woysch H. Die erste erfolgreiche herzchirurgische Operation mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2006;20(6):248-60.
118. Pasic M, Schubel J, Bauer M, Yankah C, Kuppe H, Weng Y-G, Hetzer R. Cannulation of the right axillary artery for surgery of acute type A aortic dissection. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2003;24(2):231-6.
119. Fusco DS, Shaw RK, Tranquilli M, Kopf GS, Elefteriades JA. Femoral cannulation is safe for type A dissection repair. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(4):1285-9; discussion -9.
120. Immer FF, Moser B, Krähenbühl ES, Englberger L, Stalder M, Eckstein FS, Carrel T. Arterial access through the right subclavian artery in surgery of the aortic arch improves neurologic outcome and mid-term quality of life. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(5):1614-8; discussion 8.
121. Khaladj N, Shrestha M, Peterss S, Strueber M, Karck M, Pichlmaier M, Haverich A, Hagl C. Ascending aortic cannulation in acute aortic dissection type A: the Hannover experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2008;34(4):792-6.
122. Di Eusanio M, Quarti A, Pierri M, Eusanio G. Cannulation of the brachiocephalic trunk during surgery of the thoracic aorta: A simplified technique for antegrade cerebral perfusion. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2004;26:831-3.
123. Etz CD, von Aspern K, da Rocha ESJ, Grrbach FF, Leontyev S, Luehr M, Misfeld M, Borger MA, Mohr FW. Impact of perfusion strategy on outcome after repair for acute type a aortic dissection. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(1):78-85.
124. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. *Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery*: Elsevier Health Sciences; 2012. 941-72 p.
125. Lee JM, Grabb MC, Zipfel GJ, Choi DW. Brain tissue responses to ischemia. *J Clin Invest*. 2000;106(6):723-31.
126. Uchino H, Ogihara Y, Fukui H, Chijiwa M, Sekine S, Uoshima N, Elmér E. Brain injury following cardiac arrest: Pathophysiology for neurocritical care. *Journal of Intensive Care*. 2016;4.
127. Michenfelder JD, Milde JH. The relationship among canine brain temperature, metabolism, and function during hypothermia. *Anesthesiology*. 1991;75(1):130-6.
128. McCullough JN, Zhang N, Reich DL, Juvonen TS, Klein JJ, Spielvogel D, Ergin MA, Griep RB. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(6):1895-9; discussion 919-21.
129. Neri E, Sassi C, Barabesi L, Massetti M, Pula G, Buklas D, Tassi R, Giomarelli P. Cerebral autoregulation after hypothermic circulatory arrest in operations on the aortic arch. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(1):72-9; discussion 9-80.

130. Haunschild J, Borger MA, Etz CD. Zerebrale Protektionsstrategien und Monitoring im hypothermen Kreislaufstillstand. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2019;33(6):393-404.
131. Bachet J. What is the best method for brain protection in surgery of the aortic arch? Selective antegrade cerebral perfusion. *Cardiol Clin*. 2010;28(2):389-401.
132. Griep RB. Cerebral protection during aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121(3):425-7.
133. Kruger T, Hoffmann I, Blettner M, Borger MA, Schlensak C, Weigang E. Intraoperative neuroprotective drugs without beneficial effects? Results of the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(5):939-46.
134. Edmonds HL, Jr. Protective effect of neuromonitoring during cardiac surgery. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1053:12-9.
135. De Paulis R, Czerny M, Weltert L, Bavaria J, Borger MA, Carrel TP, Etz CD, Grimm M, Loubani M, Pacini D, Resch T, Urbanski PP, Weigang E. Current trends in cannulation and neuroprotection during surgery of the aortic arch in Europe. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(5):917-23.
136. Borst HG, Schaudig A, Rudolph W. ARTERIOVENOUS FISTULA OF THE AORTIC ARCH: REPAIR DURING DEEP HYPOTHERMIA AND CIRCULATORY ARREST. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1964;48:443-7.
137. Griep RB, Stinson EB, Hollingsworth JF, Buehler D. Prosthetic replacement of the aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70(6):1051-63.
138. Damberg A, Carino D, Charilaou P, Peterss S, Tranquilli M, Ziganshin BA, Rizzo JA, Elefteriades JA. Favorable late survival after aortic surgery under straight deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(6):1831-9.e1.
139. Gega A, Rizzo JA, Johnson MH, Tranquilli M, Farkas EA, Elefteriades JA. Straight deep hypothermic arrest: experience in 394 patients supports its effectiveness as a sole means of brain preservation. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(3):759-66; discussion 66-7.
140. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Raskin S, Shenaq SA, Safi HJ. Deep hypothermia with circulatory arrest. Determinants of stroke and early mortality in 656 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;106(1):19-28; discussion -31.
141. Czerny M, Fleck T, Zimpfer D, Dworschak M, Hofmann W, Hutschala D, Dunkler D, Ehrlich M, Wolner E, Grabenwoger M. Risk factors of mortality and permanent neurologic injury in patients undergoing ascending aortic and arch repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(5):1296-301.
142. Ergin MA, Galla JD, Lansman s L, Quintana C, Bodian C, Griep RB. Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta. Determinants of operative mortality and neurologic outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107(3):788-97; discussion 97-9.
143. Misfeld M, Leontyev S, Borger MA, Gindensperger O, Lehmann S, Legare JF, Mohr FW. What is the best strategy for brain protection in patients undergoing aortic arch surgery? A single center experience of 636 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(5):1502-8.
144. Kamiya H, Hagl C, Kropivnitskaya I, Bothig D, Kallenbach K, Khaladj N, Martens A, Haverich A, Karck M. The safety of moderate hypothermic lower body circulatory arrest with selective cerebral perfusion: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(2):501-9.
145. Zierer A, Aybek T, Risteski P, Dogan S, Wimmer-Greinecker G, Moritz A. Moderate hypothermia (30 degrees C) for surgery of acute type A aortic dissection. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;53(2):74-9.
146. Ueda Y, Miki S, Kusuhara K, Okita Y, Tahata T, Yamanaka K. Surgical treatment of aneurysm or dissection involving the ascending aorta and aortic arch, utilizing circulatory arrest and retrograde cerebral perfusion. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1990;31(5):553-8.

147. Mills NL, Ochsner JL. Massive air embolism during cardiopulmonary bypass. Causes, prevention, and management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;80(5):708-17.
148. Tanaka A, Estrera AL. Simple retrograde cerebral perfusion is as good as complex antegrade cerebral perfusion for hemiarch replacement. *The Journal of Visualized Surgery.* 2018;4(3).
149. Ueda Y, Miki S, Kusuhara K, Okita Y, Tahata T, Yamanaka K. Deep hypothermic systemic circulatory arrest and continuous retrograde cerebral perfusion for surgery of aortic arch aneurysm. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1992;6(1):36-41; discussion 2.
150. Estrera AL, Miller CC, 3rd, Lee TY, Shah P, Safi HJ. Ascending and transverse aortic arch repair: the impact of retrograde cerebral perfusion. *Circulation.* 2008;118(14 Suppl):S160-6.
151. Coselli JS, LeMaire SA. Experience with retrograde cerebral perfusion during proximal aortic surgery in 290 patients. *J Card Surg.* 1997;12(2 Suppl):322-5.
152. Bavaria JE, Woo YJ, Hall RA, Carpenter JP, Gardner TJ. Retrograde cerebral and distal aortic perfusion during ascending and thoracoabdominal aortic operations. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(2):345-52; discussion 52-3.
153. Deeb GM, Jenkins E, Bolling SF, Brunsting LA, Williams DM, Quint LE, Deeb ND. Retrograde cerebral perfusion during hypothermic circulatory arrest reduces neurologic morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(2):259-68.
154. Lytle BW, McCarthy PM, Meaney KM, Stewart RW, Cosgrove DM, 3rd. Systemic hypothermia and circulatory arrest combined with arterial perfusion of the superior vena cava. Effective intraoperative cerebral protection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(4):738-43.
155. Okita Y, Takamoto S, Ando M, Morota T, Matsukawa R, Kawashima Y. Mortality and cerebral outcome in patients who underwent aortic arch operations using deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion: no relation of early death, stroke, and delirium to the duration of circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(1):129-38.
156. Safi HJ, Letsou GV, Iliopoulos DC, Subramaniam MH, Miller CC, 3rd, Hassoun H, Asimacopoulos PJ, Baldwin JC. Impact of retrograde cerebral perfusion on ascending aortic and arch aneurysm repair. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(6):1601-7.
157. Ueda Y, Okita Y, Aomi S, Koyanagi H, Takamoto S. Retrograde cerebral perfusion for aortic arch surgery: analysis of risk factors. *The Annals of Thoracic Surgery.* 1999;67(6):1879-82.
158. Tian DH, Weller J, Hasmat S, Oo A, Forrest P, Kiat H, Yan TD. Adjunct retrograde cerebral perfusion provides superior outcomes compared with hypothermic circulatory arrest alone: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(4):1339-48.e7.
159. Cooley DA, De Bakey ME. RESECTION OF ENTIRE ASCENDING AORTA IN FUSIFORM ANEURYSM USING CARDIAC BYPASS. *Journal of the American Medical Association.* 1956;162(12):1158-9.
160. DeBakey ME, Henly WS, Cooley DA, Stanley Crawford E, Morris GC, Beall AC. Aneurysms of the Aortic Arch: Factors Influencing Operative Risk. *Surgical Clinics of North America.* 1962;42(6):1543-54.
161. Guilmet D, Roux PM, Bachet J, Goudot B, Tawil N, Diaz F. [A new technic of cerebral protection. Surgery of the aortic arch]. *Presse Med.* 1986;15(23):1096-8.
162. Frist WH, Baldwin JC, Starnes VA, Stinson EB, Oyer PE, Miller DC, Jamieson SW, Mitchell RS, Shumway NE. A reconsideration of cerebral perfusion in aortic arch replacement. *Ann Thorac Surg.* 1986;42(3):273-81.
163. Bachet J, Guilmet D, Goudot B, Termignon JL, Teodori G, Dreyfus G, Brodaty D, Dubois C, Delentdecker P. Cold cerebropoplegia. A new technique of cerebral protection during operations on the transverse aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;102(1):85-93; discussion -4.
164. Kazui T, Inoue N, Yamada O, Komatsu S. Selective cerebral perfusion during operation for aneurysms of the aortic arch: a reassessment. *Ann Thorac Surg.* 1992;53(1):109-14.

165. Pacini D, Leone A, Di Marco L, Marsilli D, Sobaih F, Turci S, Masieri V, Di Bartolomeo R. Antegrade selective cerebral perfusion in thoracic aorta surgery: safety of moderate hypothermia☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2007;31(4):618-22.
166. Harrington DK, Walker AS, Kaukuntla H, Bracewell RM, Clutton-Brock TH, Faroqui M, Pagano D, Bonser RS. Selective antegrade cerebral perfusion attenuates brain metabolic deficit in aortic arch surgery: a prospective randomized trial. *Circulation*. 2004;110(11 Suppl 1):Ii231-6.
167. Harrington DK, Fragomeni F, Bonser RS. Cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(2):S799-804; discussion S24-31.
168. Leshnower BG, Myung RJ, Kilgo PD, Vassiliades TA, Vega JD, Thourani VH, Puskas JD, Guyton RA, Chen EP. Moderate hypothermia and unilateral selective antegrade cerebral perfusion: a contemporary cerebral protection strategy for aortic arch surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(2):547-54.
169. Di Eusanio M, Schepens MAAM, Morshuis WJ, Dossche KM, Di Bartolomeo R, Pacini D, Pierangeli A, Kazui T, Ohkura K, Washiyama N. Brain protection using antegrade selective cerebral perfusion: a multicenter study. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003;76(4):1181-9.
170. Kazui T, Washiyama N, Muhammad BA, Terada H, Yamashita K, Takinami M, Tamiya Y. Total arch replacement using aortic arch branched grafts with the aid of antegrade selective cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(1):3-8; discussion -9.
171. Di Bartolomeo R, Di Eusanio M, Pacini D, Pagliaro M, Savini C, Nocchi A, Pierangeli A. Antegrade selective cerebral perfusion during surgery of the thoracic aorta: risk analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19(6):765-70.
172. Khaladj N, Shrestha M, Meck S, Peterss S, Kamiya H, Kallenbach K, Winterhalter M, Hoy L, Haverich A, Hagl C. Hypothermic circulatory arrest with selective antegrade cerebral perfusion in ascending aortic and aortic arch surgery: a risk factor analysis for adverse outcome in 501 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(4):908-14.
173. Keeling WB, Leshnower BG, Hunting JC, Binongo J, Chen EP. Hypothermia and Selective Antegrade Cerebral Perfusion Is Safe for Arch Repair in Type A Dissection. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(3):767-72.
174. Furukawa T, Uchida N, Takahashi S, Yamane Y, Mochizuki S, Yamada K, Mochizuki T, Sueda T. Management of cerebral malperfusion in surgical repair of acute type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(2):327-32.
175. Buonocore M, Amarelli C, Scardone M, Caiazzo A, Petrone G, Majello L, Santé P, Nappi G, Della Corte A. Cerebral perfusion issues in acute type A aortic dissection without preoperative malperfusion: how do surgical factors affect outcomes? †. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016;50(4):652-9.
176. Svensson LG, Nadolny EM, Penney DL, Jacobson J, Kimmel WA, Entrup MH, D'Agostino RS. Prospective randomized neurocognitive and S-100 study of hypothermic circulatory arrest, retrograde brain perfusion, and antegrade brain perfusion for aortic arch operations. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(6):1905-12.
177. Takagi H, Mitta S, Ando T. A Contemporary Meta-Analysis of Antegrade versus Retrograde Cerebral Perfusion for Thoracic Aortic Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67(05):351-62.
178. Hameed I, Rahouma M, Khan FM, Wingo M, Demetres M, Tam DY, Lau C, Iannacone EM, Di Franco A, Palaniappan A, Anderson H, Femes SE, Girardi LN, Gaudino M. Cerebral protection strategies in aortic arch surgery: A network meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019.
179. Ganapathi AM, Hanna JM, Schechter MA, Englum BR, Castleberry AW, Gaca JG, Hughes GC. Antegrade versus retrograde cerebral perfusion for hemiarch replacement with deep hypothermic circulatory arrest: Does it matter? A propensity-matched analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;148(6):2896-902.

180. Olsson C, Thelin S. Antegrade cerebral perfusion with a simplified technique: unilateral versus bilateral perfusion. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(3):868-74.
181. Sugiura T, Imoto K, Uchida K, Minami T, Yasuda S. Comparative study of brain protection in ascending aorta replacement for acute type A aortic dissection: retrograde cerebral perfusion versus selective antegrade cerebral perfusion. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60(10):645-8.
182. Tong G, Zhang B, Zhou X, Tao Y, Yan T, Wang X, Lu H, Sun Z, Zhang W. Bilateral versus unilateral antegrade cerebral perfusion in total arch replacement for type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(3):767-75.
183. Smith T, Jafrancesco G, Surace G, Morshuis WJ, Tromp SC, Heijmen RH. A functional assessment of the circle of Willis before aortic arch surgery using transcranial Doppler. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(5):1298-304.
184. De Bakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Morris GC, Jr. Successful resection of fusiform aneurysm of aortic arch with replacement by homograft. *Surg Gynecol Obstet.* 1957;105(6):657-64.
185. Angeloni E, Benedetto U, Takkenberg JJ, Stigliano I, Roscitano A, Melina G, Sinatra R. Unilateral versus bilateral antegrade cerebral protection during circulatory arrest in aortic surgery: a meta-analysis of 5100 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1):60-7.
186. Maier C, Falk V, Siefke S, Schädel E, Rausch V, Mens F, Strittmatter J. *DHZZB Jahresbericht.* 2018.
187. Gasser S, Stastny L, Kofler M, Krapf C, Bonaros N, Grimm M, Dumfarth J. Rapid Response in Type A Aortic Dissection: Is There a Decisive Time Interval for Surgical Repair? *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020.
188. Werdan K, Ruß M, Boeken U, Buerke M, Briegel J, Delle-Karth G, Ferrari M, Figulla H, Geppert A, Heller A, Hindricks G, Janssens U, Kelm M, Kopp I, Massberg S, Michels G, Pichler-Cetin E, Pieske B, Pilarczyk K, Prondzinsky R, Schlitt A, Thiele H, Thielmann M, Willems S, Zeymer U, Zwißler B. *Deutsch-österreichische S3 Leitlinie „Infarktbedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie“.* AWMF-Leitlinien-Register. 2019;2. überarbeitete Auflage.
189. Standl T, Annecke T, Cascorbi I, Heller AR, Sabashnikov A, Teske W. Nomenklatur, Definition und Differenzierung der Schockformen. *Dtsch Arztebl International.* 2018;115(45):757-68.
190. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P, Group ESD. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2017;39(2):119-77.
191. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Group ESD. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2016;37(3):267-315.
192. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84.
193. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T,

- Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Group ESD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739-91.
194. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14.
195. Weigang E, Görgen C, Kallenbach K, Dapunt O, Karck M. German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA)--new software design, parameters and their definitions. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59(2):69-77.
196. Rylski B, Suedkamp M, Beyersdorf F, Nitsch B, Hoffmann I, Blettner M, Weigang E. Outcome after surgery for acute aortic dissection type A in patients over 70 years: data analysis from the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2011;40(2):435-40.
197. Kreibich M, Chen Z, Rylski B, Bavaria JE, Brown CR, Branchetti E, Vallabhajosyula P, Szeto WY, Desai ND. Outcome after aortic, axillary, or femoral cannulation for acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158(1):27-34.e9.
198. Conzelmann LO, Hoffmann I, Blettner M, Kallenbach K, Karck M, Dapunt O, Borger MA, Weigang E. Analysis of risk factors for neurological dysfunction in patients with acute aortic dissection type A: data from the German Registry for Acute Aortic Dissection type A (GERAADA). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(3):557-65.
199. Rochon J, Gondan M, Kieser M. To test or not to test: Preliminary assessment of normality when comparing two independent samples. *BMC Medical Research Methodology*. 2012;12(1):81.
200. Pitts L, Montagner M, Kofler M, Van Praet KM, Heck R, Buz S, Kurz SD, Sündermann S, Hommel M, Falk V, Kempfert J. State of the Art Review: Surgical Treatment of Acute Type A Aortic Dissection. *Surg Technol Int*. 2021;38.
201. Bryer JM, Speerschneider KK, editors. *TriMatch: An R Package for Propensity Score Matching of Non-Binary Treatments* 2013.
202. Leshnower BG, Rangaraju S, Allen JW, Stringer AY, Gleason TG, Chen EP. Deep Hypothermia With Retrograde Cerebral Perfusion Versus Moderate Hypothermia With Antegrade Cerebral Perfusion for Arch Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2019;107(4):1104-10.
203. Okita Y, Minatoya K, Tagusari O, Ando M, Nagatsuka K, Kitamura S. Prospective comparative study of brain protection in total aortic arch replacement: deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion or selective antegrade cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(1):72-9.
204. Tanoue Y, Tominaga R, Ochiai Y, Fukae K, Morita S, Kawachi Y, Yasui H. Comparative study of retrograde and selective cerebral perfusion with transcranial Doppler. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(3):672-5.
205. El-Sayed Ahmad A, Papadopoulos N, Detho F, Srdic E, Risteski P, Moritz A, Zierer A. Surgical Repair for Acute Type A Aortic Dissection in Octogenarians. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015;99(2):547-51.
206. Bruno VD, Chivasso P, Guida G, Vohra HA. Surgical repair of Stanford type A aortic dissection in elderly patients: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2016;5(4):257-64.
207. Trimarchi S, Eagle KA, Nienaber CA, Rampoldi V, Jonker FH, De Vincentiis C, Frigiola A, Menicanti L, Tsai T, Froehlich J, Evangelista A, Montgomery D, Bossone E, Cooper JV, Li J, Deeb MG, Meinhardt G, Sundt TM, Isselbacher EM. Role of age in acute type A aortic dissection outcome: report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(4):784-9.

208. Dumfarth J, Peterss S, Luehr M, Etz CD, Schachner T, Kofler M, Ziganshin BA, Ulmer H, Grimm M, Elefteriades JA, Mohr FW. Acute type A dissection in octogenarians: does emergency surgery impact in-hospital outcome or long-term survival? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(3):472-7.
209. Ghoreishi M, Sundt TM, Cameron DE, Holmes SD, Roselli EE, Pasrija C, Gammie JS, Patel HJ, Bavaria JE, Svensson LG, Taylor BS. Factors associated with acute stroke after type A aortic dissection repair: An analysis of the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Surgery Database. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2019.
210. Charlton-Ouw KM, Sritharan K, Leake SS, Sandhu HK, Miller CC, 3rd, Azizzadeh A, Safi HJ, Estrera AL. Management of limb ischemia in acute proximal aortic dissection. *J Vasc Surg.* 2013;57(4):1023-9.
211. Thureau J, Habazettl H, El Al MDAA, Mladenow A, Zschke L, Adam MDU, Kuppe H, Wundram M, Kukucka M, Kurz MDSD. Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Type-A Aortic Dissection Is Associated With 30-Day Mortality. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2019;33(1):51-7.
212. Lin CY, Lee KT, Ni MY, Tseng CN, Lee HA, Su IL, Ho HP, Tsai FC. Impact of reduced left ventricular function on repairing acute type A aortic dissection: Outcome and risk factors analysis from a single institutional experience. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(35):e12165.
213. Yacoubian V, Jyrala A, Kay GL. Directed retrograde cerebral protection during moderate hypothermic circulatory arrest. *Tex Heart Inst J.* 2006;33(4):452-4.
214. Angleitner P, Stelzmueller M-E, Mahr S, Kaider A, Laufer G, Ehrlich M. Bilateral or unilateral antegrade cerebral perfusion during surgery for acute type A dissection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2020;159(6):2159-67.e2.
215. Shimokawa T, Takanashi S, Ozawa N, Itoh T. Management of intraoperative malperfusion syndrome using femoral artery cannulation for repair of acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(5):1619-24.
216. Moizumi Y, Motoyoshi N, Sakuma K, Yoshida S. Axillary artery cannulation improves operative results for acute type a aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(1):77-83.
217. Svensson LG, Blackstone EH, Rajeswaran J, Sabik JF, 3rd, Lytle BW, Gonzalez-Stawinski G, Varvitsiotis P, Banbury MK, McCarthy PM, Pettersson GB, Cosgrove DM. Does the arterial cannulation site for circulatory arrest influence stroke risk? *Ann Thorac Surg.* 2004;78(4):1274-84; discussion -84.
218. Conzelmann LO, Kayhan N, Mehlhorn U, Weigang E, Dahm M, Vahl CF. Reevaluation of direct true lumen cannulation in surgery for acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(4):1182-6.
219. Gudbjartsson T, Ahlsson A, Geirsson A, Gunn J, Hjortdal V, Jeppsson A, Mennander A, Zindovic I, Olsson C. Acute type A aortic dissection – a review. *Scandinavian Cardiovascular Journal.* 2020;54(1):1-13.
220. Lio A, Nicolò F, Bovio E, Serrao A, Zeitani J, Scafuri A, Chiariello L, Ruvolo G. Total Arch versus Hemiarch Replacement for Type A Acute Aortic Dissection: A Single-Center Experience. *Texas Heart Institute journal.* 2016;43(6):488-95.
221. Poon SS, Theologou T, Harrington D, Kuduvalli M, Oo A, Field M. Hemiarch versus total aortic arch replacement in acute type A dissection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016;5(3):156-73.
222. Kim JB, Chung CH, Moon DH, Ha GJ, Lee TY, Jung SH, Choo SJ, Lee JW. Total arch repair versus hemiarch repair in the management of acute DeBakey type I aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(4):881-7.
223. Easo J, Weigang E, Hölzl PP, Horst M, Hoffmann I, Blettner M, Dapunt OE. Influence of operative strategy for the aortic arch in DeBakey type I aortic dissection: analysis of the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(3):617-23.

224. Tsagakakis K, Pacini D, Di Bartolomeo R, Gorlitzer M, Weiss G, Grabenwoger M, Mestres CA, Benedik J, Cerny S, Jakob H. Multicenter early experience with extended aortic repair in acute aortic dissection: Is simultaneous descending stent grafting justified? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010;140(6, Supplement):S116-S20.
225. Shrestha M, Fleissner F, Ius F, Koigeldiyev N, Kaufeld T, Beckmann E, Martens A, Haverich A. Total aortic arch replacement with frozen elephant trunk in acute type A aortic dissections: are we pushing the limits too far?†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(2):361-6; discussion 6.
226. Halstead JC, Spielvogel D, Meier DM, Rinke S, Bodian C, Malekan R, Ergin MA, Griep RB. Composite aortic root replacement in acute type A dissection: time to rethink the indications? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(4):626-32; discussion 32-3.
227. Kallenbach K, Oelze T, Salcher R, Hagl C, Karck M, Leyh RG, Haverich A. Evolving strategies for treatment of acute aortic dissection type A. *Circulation*. 2004;110(11 Suppl 1):Ii243-9.
228. Leshnower BG, Myung RJ, McPherson L, Chen EP. Midterm results of David V valve-sparing aortic root replacement in acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(3):795-800; discussion -1.
229. Leontyev S, Trommer C, Subramanian S, Lehmann S, Dmitrieva Y, Misfeld M, Mohr FW, Borger MA. The outcome after aortic valve-sparing (David) operation in 179 patients: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(2):261-6; discussion 6-7.
230. Zhao X, Sun L, Zheng J, Chang Q, Zhu J, Liu Y, Yu C, Li B. Early Influence of Valve-Related Anticoagulation on False Lumen Thrombosis in Aortic Dissection Patients after Stented Elephant Trunk Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2010;58:271-5.
231. Li D, Ye L, He Y, Cao X, Liu J, Zhong W, Cao L, Zeng R, Zeng Z, Wan Z, Cao Y. False Lumen Status in Patients With Acute Aortic Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5).
232. Park KH, Lim C, Choi JH, Chung E, Choi SI, Chun EJ, Sung K. Midterm change of descending aortic false lumen after repair of acute type I dissection. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(1):103-8.
233. Fattouch K, Sampognaro R, Navarra E, Caruso M, Pisano C, Coppola G, Speziale G, Ruvolo G. Long-term results after repair of type a acute aortic dissection according to false lumen patency. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(4):1244-50.
234. Leontyev S, Haag F, Davierwala PM, Lehmkuhl L, Borger MA, Etz CD, Misfeld M, Gutberlet M, Mohr FW. Postoperative Changes in the Distal Residual Aorta after Surgery for Acute Type A Aortic Dissection: Impact of False Lumen Patency and Size of Descending Aorta. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;65(2):90-8.
235. Neupane S, Singh H, Lämmer J, Othman H, Yamasaki H, Rosman HS, Bossone E, Mehta RH, Eggebrecht H. Meta-Analysis of Transcatheter Valve-in-Valve Implantation Versus Redo Aortic Valve Surgery for Bioprosthetic Aortic Valve Dysfunction. *Am J Cardiol*. 2018;121(12):1593-600.
236. Keenan JE, Wang H, Gulack BC, Ganapathi AM, Andersen ND, Englum BR, Krishnamurthy Y, Levy JH, Welsby IJ, Hughes GC. Does moderate hypothermia really carry less bleeding risk than deep hypothermia for circulatory arrest? A propensity-matched comparison in hemiarth replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(6):1559-69.e2.
237. Williams JB, Phillips-Bute B, Bhattacharya SD, Shah AA, Andersen ND, Altintas B, Lima B, Smith PK, Hughes GC, Welsby IJ. Predictors of massive transfusion with thoracic aortic procedures involving deep hypothermic circulatory arrest. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;141(5):1283-8.

238. Vallabhajosyula P, Jassar AS, Menon RS, Komlo C, Gutsche J, Desai ND, Hargrove WC, Bavaria JE, Szeto WY. Moderate Versus Deep Hypothermic Circulatory Arrest for Elective Aortic Transverse Hemiarch Reconstruction. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015;99(5):1511-7.
239. Arnaoutakis GJ, Vallabhajosyula P, Bavaria JE, Sultan I, Siki M, Naidu S, Milewski RK, Williams ML, Hargrove WC, 3rd, Desai ND, Szeto WY. The Impact of Deep Versus Moderate Hypothermia on Postoperative Kidney Function After Elective Aortic Hemiarch Repair. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(4):1313-21.
240. Merkle J, Sabashnikov A, Deppe AC, Zeriuoh M, Maier J, Weber C, Eghbalzadeh K, Schlachtenberger G, Shostak O, Djordjevic I, Kuhn E, Rahmanian PB, Madershahian N, Rustenbach C, Liakopoulos O, Choi YH, Kuhn-Régnier F, Wahlers T. Impact of ascending aortic, hemiarch and arch repair on early and long-term outcomes in patients with Stanford A acute aortic dissection. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2018;12(12):327-40.
241. Norton EL, Wu X, Kim KM, Patel HJ, Deeb GM, Yang B. Unilateral is comparable to bilateral antegrade cerebral perfusion in acute type A aortic dissection repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160(3):617-25.e5.
242. Preventza O, Simpson KH, Cooley DA, Cornwell L, Bakaeen FG, Omer S, Rodriguez V, de la Cruz KI, Rosengart T, Coselli JS. Unilateral versus bilateral cerebral perfusion for acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(1):80-7.
243. Piperata A, Watanabe M, Pernot M, Metras A, Kalscheuer G, Avesani M, Barandon L, Peltan J, Lorenzoni G, Jorgji V, Gregori D, Takahashi S, Labrousse L, Gerosa G, Bottio T. Unilateral versus bilateral cerebral perfusion during aortic surgery for acute type A aortic dissection: a multicentre study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2021.
244. Itagaki S, Chikwe J, Sun E, Chu D, Toyoda N, Egorova N. Impact of Cerebral Perfusion on Outcomes of Aortic Surgery: The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2020;109(2):428-35.
245. Guo S, Sun Y, Ji B, Liu J, Wang G, Zheng Z. Similar cerebral protective effectiveness of antegrade and retrograde cerebral perfusion during deep hypothermic circulatory arrest in aortic surgery: a meta-analysis of 7023 patients. *Artif Organs*. 2015;39(4):300-8.
246. Stamou SC, Rausch LA, Kouchoukos NT, Lobdell KW, Khabbaz K, Murphy E, Hagberg RC. Comparison between antegrade and retrograde cerebral perfusion or profound hypothermia as brain protection strategies during repair of type A aortic dissection. *Ann Cardiothorac Surg*. 2016;5(4):328-35.
247. Kang MY, Hsieh SR, Tsai HW, Wei HJ, Wang CC, Yu CL, Tsai CL. Effect of Retrograde Cerebral Protection Strategy on Outcome of Patients with Stanford Type A Aortic Dissection. *Acta Cardiol Sin*. 2018;34(4):328-36.
248. Malvindi PG, Scrascia G, Vitale N. Is unilateral antegrade cerebral perfusion equivalent to bilateral cerebral perfusion for patients undergoing aortic arch surgery? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2008;7(5):891-7.
249. Angeloni E, Melina G, Refice SK, Roscitano A, Capuano F, Comito C, Sinatra R. Unilateral Versus Bilateral Antegrade Cerebral Protection During Aortic Surgery: An Updated Meta-Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015;99(6):2024-31.
250. Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, Gleason TG, Eusanio MD, Sechtem U, Ehrlich MP, Trimarchi S, Braverman AC, Myrmet T, Harris KM, Hutchinson S, O'Gara P, Suzuki T, Nienaber CA, Eagle KA. Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection: A 20-Year Experience of Collaborative Clinical Research. *Circulation*. 2018;137(17):1846-60.
251. Chikwe J, Cavallaro P, Itagaki S, Seigerman M, Diluozzo G, Adams DH. National outcomes in acute aortic dissection: influence of surgeon and institutional volume on operative mortality. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(5):1563-9.

252. Brescia AA, Patel HJ, Likosky DS, Watt TMF, Wu X, Strobel RJ, Kim KM, Fukuhara S, Yang B, Deeb GM, Thompson MP. Volume-Outcome Relationships in Surgical and Endovascular Repair of Aortic Dissection. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(5):1299-306.
253. Bashir M, Harky A, Fok M, Shaw M, Hickey GL, Grant SW, Uppal R, Oo A. Acute type A aortic dissection in the United Kingdom: Surgeon volume-outcome relation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(2):398-406.e1.
254. Andersen ND, Ganapathi AM, Hanna JM, Williams JB, Gaca JG, Hughes GC. Outcomes of acute type a dissection repair before and after implementation of a multidisciplinary thoracic aortic surgery program. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(17):1796-803.
255. O'Hara D, McLarty A, Sun E, Itagaki S, Tannous H, Chu D, Egorova N, Chikwe J. Type-A Aortic Dissection and Cerebral Perfusion: The Society of Thoracic Surgeons Database Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2020;110(5):1461-7.
256. Pacini D, Murana G, Di Marco L, Berardi M, Mariani C, Coppola G, Fiorentino M, Leone A, Di Bartolomeo R. Cerebral perfusion issues in type A aortic dissection. *J Vis Surg.* 2018;4:77.
257. Samanidis G, Kanakis M, Khoury M, Balanika M, Antoniou T, Giannopoulos N, Stavridis G, Perreas K. Antegrade and Retrograde Cerebral Perfusion During Acute Type A Aortic Dissection Repair in 290 Patients. *Heart Lung Circ.* 2021;30(7):1075-83.
258. Benedetto U, Dimagli A, Cooper G, Uppal R, Mariscalco G, Krasopoulos G, Goodwin A, Trivedi U, Kendall S, Sinha S, Fudulu D, Angelini GD, Tsang G, Akowuah E. Neuroprotective strategies in acute aortic dissection: an analysis of the UK National Adult Cardiac Surgical Audit. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021.
259. Sun S, Chien CY, Fan YF, Wu SJ, Li JY, Tan YH, Hsu KH. Retrograde cerebral perfusion for surgery of type A aortic dissection. *Asian J Surg.* 2021.
260. Xue Y, Liu C, Mi L, Chen Y, Wang D. Risk factors for cerebral complications after type A aortic dissection surgery: single center's experience. *Ann Palliat Med.* 2021;10(7):7458-67.
261. Liu Z, Wang C, Zhang X, Wu S, Fang C, Pang X. Effect of different types of cerebral perfusion for acute type A aortic dissection undergoing aortic arch procedure, unilateral versus bilateral. *BMC Surgery.* 2020;20(1):286.
262. Dong SB, Xiong JX, Zhang K, Zheng J, Xu SD, Liu YM, Sun LZ, Pan XD. Different hypothermic and cerebral perfusion strategies in extended arch replacement for acute type a aortic dissection: a retrospective comparative study. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):236.
263. Nishida H, Tabata M, Fukui T, Sato Y, Kin H, Takanashi S. A systematic approach to improve the outcomes of type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(1):89-96.e1.
264. Tokuda Y, Miyata H, Motomura N, Oshima H, Usui A, Takamoto S. Brain protection during ascending aortic repair for Stanford type A acute aortic dissection surgery. Nationwide analysis in Japan. *Circ J.* 2014;78(10):2431-8.
265. Wiedemann D, Kocher A, Dorfmeister M, Vadehra A, Mahr S, Laufer G, Ehrlich M. Effect of cerebral protection strategy on outcome of patients with Stanford type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(3):647-55.e1.
266. Lu S, Sun X, Hong T, Yang S, Song K, Lai H, Hu K, Wang C. Bilateral Versus Unilateral Antegrade Cerebral Perfusion in Arch Reconstruction for Aortic Dissection. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2012;93(6):1917-20.
267. Lin Y, Chen MF, Zhang H, Li RM, Chen LW. The risk factors for postoperative cerebral complications in patients with Stanford type a aortic dissection. *J Cardiothorac Surg.* 2019;14(1):178.
268. Comas GM, Leshnower BG, Halkos ME, Thourani VH, Puskas JD, Guyton RA, Kilgo PD, Chen EP. Acute type a dissection: impact of antegrade cerebral perfusion under moderate hypothermia. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(6):2135-41.

269. Lawton JS, Liu J, Kulshrestha K, Moon MR, Damiano RJ, Jr., Maniar H, Pasque MK. The impact of surgical strategy on survival after repair of type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(2):294-301.e1.
270. David TE, Armstrong S, Ivanov J, Barnard S. Surgery for acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(6):1999-2001; discussion 14-9.
271. Malvindi PG, Modi A, Miskolczi S, Kaarne M, Velissaris T, Barlow C, Ohri SK, Tsang G, Livesey S. Open and closed distal anastomosis for acute type A aortic dissection repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22(6):776-83.
272. Tsukube T, Hayashi T, Kawahira T, Haraguchi T, Matsukawa R, Kozawa S, Ogawa K, Okita Y. Neurological outcomes after immediate aortic repair for acute type A aortic dissection complicated by coma. *Circulation.* 2011;124(11 Suppl):S163-7.
273. Di Eusanio M, Patel HJ, Nienaber CA, Montgomery DM, Korach A, Sundt TM, Devinentiis C, Voehringer M, Peterson MD, Myrmel T, Folesani G, Larsen M, Desai ND, Bavaria JE, Appoo JJ, Kieser TM, Fattori R, Eagle K, Di Bartolomeo R, Trimarchi S. Patients with type A acute aortic dissection presenting with major brain injury: should we operate on them? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(3 Suppl):S213-21.e1.
274. Dobaria V, Kwon OJ, Hadaya J, Sanaiha Y, Sareh S, Aguayo E, Seo YJ, Benharash P. Impact of center volume on outcomes of surgical repair for type A acute aortic dissections. *Surgery.* 2020;168(1):185-92.
275. Midulla PS, Gandsas A, Sadeghi AM, Mezrow CK, Yerlioglu ME, Wang W, Wolfe D, Ergin MA, Griep RB. Comparison of retrograde cerebral perfusion to antegrade cerebral perfusion and hypothermic circulatory arrest in a chronic porcine model. *J Card Surg.* 1994;9(5):560-74; discussion 75.
276. Ehrlich MP, Hagl C, McCullough JN, Zhang N, Shiang H, Bodian C, Griep RB. Retrograde cerebral perfusion provides negligible flow through brain capillaries in the pig. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(2):331-8.
277. Katz MG, Khazin V, Steinmetz A, Sverdlov M, Rabin A, Chamovitz D, Schachner A, Cohen AJ. Distribution of cerebral flow using retrograde versus antegrade cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(4):1065-9.
278. de Brux JL, Subayi JB, Pegis JD, Pillet J. Retrograde cerebral perfusion: anatomic study of the distribution of blood to the brain. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(5):1294-8.
279. Silva MA, Deen KI, Fernando DJ, Sherifdeen AH. The internal jugular vein valve may have a significant role in the prevention of venous reflux: evidence from live and cadaveric human subjects. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2002;22(3):202-5.
280. Nojima T, Magara T, Nakajima Y, Waterida S, Onoe M, Sugita T, Mori A. Optimal perfusion pressure for experimental retrograde cerebral perfusion. *J Card Surg.* 1994;9(5):548-59.
281. Usui A, Oohara K, Liu TL, Murase M, Tanaka M, Takeuchi E, Abe T. Determination of optimum retrograde cerebral perfusion conditions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(1):300-8.
282. Watanabe T, Iijima Y, Abe K, Abe H, Saito H, Naruke Y, Washio M. Retrograde brain perfusion beyond the venous values. Hemodynamics and intracellular pH mapping. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(1):36-44.
283. Ehrlich M, Fang WC, Grabenwoger M, Cartes-Zumelzu F, Wolner E, Havel M. Perioperative risk factors for mortality in patients with acute type A aortic dissection. *Circulation.* 1998;98(19 Suppl):Ii294-8.
284. Bonser RS, Wong CH, Harrington D, Pagano D, Wilkes M, Clutton-Brock T, Farouqi M. Failure of retrograde cerebral perfusion to attenuate metabolic changes associated with hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(5):943-50.
285. Anttila V, Pokela M, Kiviluoma K, Mäkiranta M, Hirvonen J, Juvonen T. Is maintained cranial hypothermia the only factor leading to improved outcome after retrograde cerebral

- perfusion? An experimental study with a chronic porcine model. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2000;119(5):1021-9.
286. Wong CH, Bonser RS. Retrograde cerebral perfusion: clinical and experimental aspects. *Perfusion*. 1999;14(4):247-56.
287. Usui A, Abe T, Murase M. Early clinical results of retrograde cerebral perfusion for aortic arch operations in Japan. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(1):94-103; discussion -4.
288. Yerlioglu ME, Wolfe D, Mezrow CK, Weisz DJ, Midulla PS, Zhang N, Shiang HH, Bodian C, Griep RB. The effect of retrograde cerebral perfusion after particulate embolization to the brain. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110(5):1470-84; discussion 84-5.
289. Estrera AL, Miller CC, Lee T-Y, Shah P, Irani AD, Ganim N, Abdullah S, Safi HJ. Integrated cerebral perfusion for hypothermic circulatory arrest during transverse aortic arch repairs☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2010;38(3):293-8.
290. Gammie JS, Landree B, Griffith BP. Integrated cerebral protection: combined antegrade and retrograde cerebral perfusion during deep hypothermic circulatory arrest. *Innovations (Phila)*. 2010;5(5):355-8.
291. Leshnower BG, Thourani VH, Halkos ME, Sarin EL, Keeling WB, Lamias MJ, Guyton RA, Chen EP. Moderate Versus Deep Hypothermia With Unilateral Selective Antegrade Cerebral Perfusion for Acute Type A Dissection. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(5):1563-8; discussion 8-9.
292. Pupovac SS, Hemli JM, Bavaria JE, Patel HJ, Trimarchi S, Pacini D, Bekeredjian R, Chen EP, Myrmel T, Ouzounian M, Fanola C, Korach A, Montgomery DG, Eagle KA, Brinster DR. Moderate vs Deep Hypothermia in Type A Acute Aortic Dissection Repair: Insights from IRAD. *Ann Thorac Surg*. 2021.
293. Filgueiras CL, Winsborrow B, Ye J, Scott J, Aronov A, Kozlowski P, Shabnavard L, Summers R, Saunders JK, Deslauriers R, et al. A 31p-magnetic resonance study of antegrade and retrograde cerebral perfusion during aortic arch surgery in pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110(1):55-62.
294. Filgueiras CL, Ryner L, Ye J, Yang L, Ede M, Sun J, Kozlowski P, Summers R, Saunders JK, Salerno TA, Deslauriers R. Cerebral protection during moderate hypothermic circulatory arrest: histopathology and magnetic resonance spectroscopy of brain energetics and intracellular pH in pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112(4):1073-80.
295. Rylski B, Czerny M, Beyersdorf F, Kari FA, Siepe M, Adachi H, Yamaguchi A, Itagaki R, Kimura N. Is right axillary artery cannulation safe in type A aortic dissection with involvement of the innominate artery? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;152(3):801-7.e1.
296. Kim JH, Lee SH, Lee S, Youn YN, Yoo KJ, Joo HC. Axillary artery cannulation reduces early embolic stroke and mortality after open arch repair with circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159(3):772-8.e4.
297. Leshnower BG. Cannulation strategies, circulation management and neuroprotection for type A intramural hematoma: tips and tricks. *Ann Cardiothorac Surg*. 2019;8(5):561-6.
298. Schachner T, Nagiller J, Zimmer A, Laufer G, Bonatti J. Technical problems and complications of axillary artery cannulation. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2005;27:634-7.
299. Etz CD, Weigang E, Hartert M, Lonn L, Mestres CA, Di Bartolomeo R, Bachet JE, Carrel TP, Grabenwöger M, Schepens MAAM, Czerny M. Contemporary spinal cord protection during thoracic and thoracoabdominal aortic surgery and endovascular aortic repair: a position paper of the vascular domain of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015;47(6):943-57.
300. Juvonen T, Weisz DJ, Wolfe D, Zhang N, Bodian CA, McCullough JN, Mezrow CK, Griep RB. Can retrograde perfusion mitigate cerebral injury after particulate embolization? A

- study in a chronic porcine model. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1998;115(5):1142-59.
301. Messé SR, Acker MA, Kasner SE, Fanning M, Giovannetti T, Ratcliffe SJ, Bilello M, Szeto WY, Bavaria JE, Hargrove WC, 3rd, Mohler ER, 3rd, Floyd TF. Stroke after aortic valve surgery: results from a prospective cohort. *Circulation*. 2014;129(22):2253-61.
302. El-Sayed Ahmad A, Papadopoulos N, Risteski P, Hack T, Ay M, Moritz A, Zierer A. Is More than One Hour of Selective Antegrade Cerebral Perfusion in Moderate-to-Mild Systemic Hypothermic Circulatory Arrest for Surgery of Acute Type A Aortic Dissection Safe? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66(3):215-21.
303. Barbetseas J, Alexopoulos N, Brili S, Aggeli C, Chrysohoou C, Frogoudaki A, Vyssoulis G, Pitsavos C, Stefanadis C. Atherosclerosis of the Aorta in Patients With Acute Thoracic Aortic Dissection. *Circulation Journal*. 2008;72(11):1773-6.
304. Papatchev V, Stoinova V, Aleksandrov A, Todorova-Papantcheva D, Hristov S, Petkov D, Nachev G, Ovtcharoff W. The role of Willis circle variations during unilateral selective cerebral perfusion: a study of 500 circles. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(4):743-53.
305. Merkkola P, Tulla H, Ronkainen A, Soppi V, Oksala A, Koivisto T, Hippeläinen M. Incomplete Circle of Willis and Right Axillary Artery Perfusion. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006;82(1):74-9.
306. Urbanski PP, Lenos A, Blume JC, Ziegler V, Griewing B, Schmitt R, Diegeler A, Dinkel M. Does anatomical completeness of the circle of Willis correlate with sufficient cross-perfusion during unilateral cerebral perfusion? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(3):402-8.
307. Urbanski PP, Thamm T, Bougioukakis P, Irimie V, Prasad P, Diegeler A, Lenos A. Efficacy of unilateral cerebral perfusion for brain protection in aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159(2):365-71.e1.
308. Krähenbühl ES, Clément M, Reineke D, Czerny M, Stalder M, Aymard T, Schmidli J, Carrel T. Antegrade cerebral protection in thoracic aortic surgery: lessons from the past decade☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2010;38(1):46-51.
309. Bachet J. I have only 1 brain but 2 hemispheres: Please perfuse both adequately! *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(3):765-6.
310. Takayama H, Borger MA. Bilateral antegrade cerebral perfusion during aortic dissection surgery: If no harm, then why not? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(3):776-7.
311. Zschaler S, Schmidt G, Kurz SD. Aortentelefon: the Berlin project aiming for shorter response times and sharper diagnostic accuracy in acute type A aortic dissection. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(6):811-3.
312. Gong M, Ma WG, Guan XL, Wang LF, Li JC, Lan F, Sun LZ, Zhang HJ. Moderate hypothermic circulatory arrest in total arch repair for acute type A aortic dissection: clinical safety and efficacy. *J Thorac Dis*. 2016;8(5):925-33.
313. Ma W-G, Zhang W, Wang L-F, Zheng J, Ziganshin BA, Charilaou P, Pan X-D, Liu Y-M, Zhu J-M, Chang Q, Rizzo JA, Elefteriades JA, Sun L-Z. Type A aortic dissection with arch entry tear: Surgical experience in 104 patients over a 12-year period. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;151(6):1581-92.
314. Algarni KD, Yanagawa B, Rao V, Yau TM. Profound hypothermia compared with moderate hypothermia in repair of acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):2888-94.
315. Montagner M, Heck R, Kofler M, Buz S, Starck C, Sündermann S, Kurz S, Falk V, Kempfert J. New Hybrid Prosthesis for Acute Type A Aortic Dissection. *Surg Technol Int*. 2020;36:95-7.
316. Bozso SJ, Nagendran J, MacArthur RGG, Chu MWA, Kiaii B, El-Hamamsy I, Cartier R, Shahriari A, Moon MC. Dissected Aorta Repair Through Stent Implantation trial: Canadian results. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;157(5):1763-71.

11. Eidesstaatliche Erklärung

„Ich, Leonard Veith Pitts, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Zerebrale Perfusionsstrategien bei der operativen Versorgung von akuten Aortendissektionen Typ A nach Stanford“ (English: „Cerebral perfusion strategies in operative treatment of acute aortic dissections Stanford type A“) selbstständig und ohne nicht-offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

12. Anteilserklärung an erfolgter Publikation

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden bislang noch nicht wissenschaftlich veröffentlicht. Eine potentielle Publikation dieser Daten ist zum jetzigen Zeitpunkt jedoch eingereicht und steht aktuell noch aus.

Unterschrift des Doktoranden

13. Publikationsliste

Patientendaten, die im Rahmen dieser Monographie erhoben wurden, wurden zu Teilen unter Bearbeitung anderer Fragestellungen in Form von e-Postern auf Kongressen vorgestellt:

1. Montagner M, Heck R, Kofler M, Nguyen K, Pitts L, Starck C, Buz S, Falk V, Kempfert J. Iatrogenic Acute Type A Aortic Dissection Occurring during Elective Cardiac Surgery versus Catheter-Based Interventions: A Retrospective Analysis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;69(S 01):DGTHG-eP45.
2. Heck R, Montagner M, Pitts L, Nguyen K, Wert L, Falk V, Kempfert J. Long-Term Survival after Surgery for Type A Aortic Dissection: A Propensity-Matched Analysis for Nighttime versus Daytime Surgery in 1,163 Patients. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;69(S 01):DGTHG-KV17.
3. Heck R, Montagner M, Pitts L, Nguyen K, Wert L, Falk V, Kempfert J. 1-Year Survival after Surgery for Acute Type-A Aortic Dissection in Patients with Previous Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;69(S 01):DGTHG-eP42.

Weitere Publikationen:

1. Pitts L, Montagner M, Kofler M, Van Praet KM, Heck R, Buz S, Kurz SD, Sündermann S, Hommel M, Falk V, Kempfert J. State of the Art Review: Surgical Treatment of Acute Type A Aortic Dissection. *Surg Technol Int.* 2021;38.

14. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

15. Danksagung

Im Rahmen meiner Promotion am DHZB möchte ich mich bei folgenden Personen herzlich bedanken:

An erster Stelle bedanke ich mich bei meinem Erstbetreuer Herrn Prof. Dr. med. Volkmar Falk für die Möglichkeit, am DHZB zu promovieren sowie bei meinem Zweitbetreuer Herrn Prof. Dr. med. Jörg Kempfert für die stets freundliche & kompetente Betreuung und die Möglichkeit, selbst über die Promotion hinaus klinische Einblicke in den Bereich der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie zu bekommen.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. med. Markus Kofler für die großartige Hilfe bei der Durchführung der statistischen Auswertung sowie Herrn M.Sc. Dario Zocholl und Frau MPH Pimrapat Gebert des Instituts für Biometrie und klinischen Epidemiologie der Charité bei der Beratung bezüglich der Methodik.

Ich bedanke mich bei Herrn Matteo Montagner, Herrn Dr. med. Gerard Schmidt sowie Herrn Roland Heck bei der Unterstützung und Beantwortung zahlreicher Fragen und Probleme, die sich im Zuge der Promotion ergaben.

Außerdem gilt mein Dank der Leiterin des Zentralarchivs des DHZB, Frau Susanne Filbrich, sowie all ihren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, ohne die die Akquirierung der Daten niemals möglich gewesen wäre.

Auch herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Helge Haselbach, der mich bei der Erstellung der Graphiken unterstützte sowie bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Studienzentrale des DHZB, die mich bei der Verfassung des Ethikantrags für die Aortendatenbank des DHZB sowie bei der Aktualisierung von Überlebensdaten entscheidend unterstützten.

16. Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Pitts, Leonard

Emailadresse: leonard.pitts@charite.de

Matrikelnummer: [REDACTED]

PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. med. Volkmar Falk

Promotionsinstitution/Klinik: Deutsches Herzzentrum Berlin

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Leonard Pitts innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 10.02.2020
- Termin 2: 11.08.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Kontrolle für potentielle Confounder mittels multipler Regressionsmodelle.
- Variablenselektion anhand von theoretischen und modell-spezifischen Aspekten, wie Stepwise Regression basierend auf Informationskriterien, insbesondere AIC.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 24.08.2020

Name des Beraters: Dario Zocholl

Name, Vorname: Pitts, Leonard
Emailadresse: leonard.pitts@charite.de
Matrikelnummer: [REDACTED]
PromotionsbetreuerIn: Prof.Dr.med.Volkmar Falk
Promotionsinstitution / Klinik: Deutsches Herzzentrum Berlin

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr *Leonard Pitts* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBIKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 28.01.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Propensity-Score-Matching (PS-Matching) und die Balanciertheit vor- und nach dem PS-Matching
- Graphische Interpretation

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 01.02.2021

Name des Beraters/ der Beraterin: Pimrapat Gebert