

Aus dem Institut für Physiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die ventrikuläre Herzfunktion bei Patienten mit Typ A Aorten-
dissektion und Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jana Alina Thurau

aus Berlin

Datum der Promotion: 13.12.2019

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Abstract (deutsch)	VII
Abstract (englisch)	IX
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Klassifikation der Aortendissektion	1
1.1.1 Begriff des Akuten Aortensyndroms.....	1
1.1.2 Stanford- und DeBakey-Klassifikation	2
1.2 Inzidenz und Epidemiologie der Typ A Aortendissektion	4
1.3 Klinisches Erscheinungsbild	5
1.3.1 Das Akute Koronarsyndrom als wichtigste Differenzialdiagnose der Typ A Aortendissektion	7
1.4 Risikofaktoren	7
1.4.1 Vorerkrankungen.....	7
1.4.2 Genetische Erkrankungen.....	9
1.5 Der Aortic Dissection Detection Risk Score	10
1.6 Diagnostik.....	11
1.6.1 Stellenwert der Echokardiographie	12
1.7 Therapie.....	13
1.8 Studien zur Herzfunktion bei Patienten mit Typ A Aortendissektion	14
1.9 Bekannte Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität	15
1.10 Die Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Ratio und ihr Stellenwert als Entzündungsparameter.....	18
1.11 Fragestellung und Zielsetzung.....	19
2 Methodik	21
2.1 Datenerfassung und Studiendesign.....	21
2.2 Untersuchungsmethoden und Normwerte	25
2.3 Ausmessungen der Aorta	30
2.4 Ethikvotum.....	31
2.5 Statistische Auswertung	31

3	Ergebnisse	33
3.1	Studienpopulation	33
3.2	Präoperative Herzfunktion.....	34
3.3	Postoperative Herzfunktion	41
3.4	Laborparameter	42
3.5	Geschlechterunterschiede	43
3.6	Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität – univariable Analyse.....	49
3.7	Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität – multivariable Analyse.....	50
3.8	Kaplan-Meyer-Kurve	51
4	Diskussion	53
4.1	Darstellung der Hauptergebnisse.....	53
4.2	Kontext zu anderen Studien.....	54
4.3	Stärken der Studie	61
4.4	Limitationen der Studie	62
4.5	Ausblick und offene Fragestellungen	62
4.6	Fazit	63
	Literaturverzeichnis	65
	Darstellungsverzeichnis	75
	Abbildungsverzeichnis.....	75
	Tabellenverzeichnis.....	76
	Eidesstattliche Versicherung	77
	Lebenslauf	79
	Danksagung	81

Vorwort

Für alle in dieser Arbeit benutzten Abbildungen aus anderen Publikationen wurden die Nutzungsrechte für selbige von den jeweiligen Verlagen eingeholt.

Abstract (deutsch)

Einleitung: Ziel dieser retrospektiven Studie war, prä- und postoperative Echokardiographiebefunde bei Patienten mit Typ A Aortendissektion zu analysieren und ihren Einfluss auf die 30-Tages-Mortalität zu untersuchen. Des Weiteren sollten Vorerkrankungen, Laborparameter und klinische Befunde in Bezug zur 30-Tages-Mortalität gesetzt werden. Unsere Hypothese war, dass bereits eine moderate Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (<50%) mit einer erhöhten 30-Tages-Mortalität assoziiert ist.

Methoden und Patienten: Es wurden 590 Patienten untersucht, die in dem Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2015 im Deutschen Herzzentrum Berlin mit der Diagnose Typ A Aortendissektion operiert wurden. Die Werte sowie Patientencharakteristika wurden den elektronischen sowie analogen Patientenakten entnommen. Die Laborwerte resultierten aus der ersten Blutentnahme präoperativ bei Aufnahme im Deutschen Herzzentrum Berlin. Um unabhängige Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität zu identifizieren, wurde eine multivariable logistische Regression durchgeführt.

Ergebnisse: Die Echokardiographieparameter links- und rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion sowie links- und rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter waren mit ihren Mittelwerten und Medianen alle im Referenzbereich. Präoperativ hatten 81.2% eine Aortenklappeninsuffizienz, postoperativ nur noch 29.5%. Ein Perikarderguss lag in 52.2% präoperativ und 33.1% postoperativ vor. 93.3% wiesen eine dilatierte Aorta ascendens auf. Folgende Parameter wurden in der multivariablen logistischen Regression als Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität identifiziert: Alter (Odds Ratio, 1.046 $p < 0.001$), präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion <50% (Odds Ratio, 2.48 $p = 0.003$), hoher Body-Mass-Index (Odds Ratio, 1.06 $p = 0.010$), koronare Herzkrankheit (Odds Ratio, 2.05 $p = 0.025$), hohe Lymphozytenzahl (Odds Ratio, 1.74 $p < 0.001$), hohe Neutrophilenzahl (Odds Ratio, 1.07 $p = 0.013$) und eine kurze Zeitspanne zwischen Schmerzzeitpunkt und Operationsbeginn (Odds Ratio, 0.81 $p = 0.018$). Eine hohe Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Ratio oder ein hohes C-reaktives Protein, Pulsdefizit oder neurologische Ausfälle waren keine Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität.

Fazit: Die Echokardiographiebefunde zur ventrikulären Funktion unterschieden sich prä- und postoperativ nicht. Die Anzahl der Patienten sowohl mit Aortenklappeninsuffizienz als auch mit Perikarderguss nahm postoperativ deutlich ab. Es wurden neue Prädiktoren

der 30-Tages-Mortalität identifiziert. Bereits eine moderate Einschränkung der linksventrikuläre Ejektionsfraktion (<50%) ist mit einer signifikant erhöhten 30-Tages-Mortalität assoziiert.

Abstract (englisch)

Background: The aim of this study was to analyze pre- and postoperative echocardiographic parameters in patients with type A aortic dissection and to identify predictors of 30-day mortality among cardiac parameters, patient characteristics and inflammatory laboratory parameters. The hypothesis was that even moderate left ventricular dysfunction (left ventricular ejection fraction $<50\geq 35\%$) might be associated with increased 30-day mortality.

Methods: A total of 590 patients with type A aortic dissection, who underwent treatment at the German Heart Center Berlin between January 2006 and December 2015, were analyzed. Data were retrospectively collected from the patients' files. Multivariable logistic regression analysis was used to identify predictors independently associated with 30-day mortality.

Results: Pre- versus postoperative left and right ventricular ejection fractions as well as left and right ventricular enddiastolic diameters were quite similar and the mean values were within the reference ranges. The percentage of aortic insufficiency decreased from 81.2% preoperatively to 29.5% postoperatively, as did presence of pericardial effusion (from 52.2% to 33.1%). In multivariable analysis we identified age (odds ratio, 1.046 $p<0.001$), preoperative left ventricular ejection fraction $<50\%$ (odds ratio, 2.48 $p=0.003$), higher body-mass-index (odds ratio, 1.06 $p=0.010$), coronary heart disease (odds ratio, 2.05 $p=0.025$), high lymphocyte count (odds ratio, 1.74 $p<0.001$), high neutrophil count (odds ratio, 1.07 $p=0.013$) and a shorter period between onset of pain and surgery (odds ratio, 0.81 $p=0.018$) as predictors of 30-day mortality. A high neutrophil-to-lymphocyte-ratio or C-reactive protein as well as any pulse deficit or neurological disorder were not predictors of death.

Conclusions: After surgery, aortic insufficiency and pericardial effusion decreased whereas cardiac functional parameters did not change. Moderate left ventricular dysfunction is identified as new independent predictor of 30-day mortality.

1 Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation der Aortendissektion

1.1.1 Begriff des Akuten Aortensyndroms

Das akute Aortensyndrom ist neben dem akuten Koronarsyndrom und der Lungenarterienembolie eine der gefährlichsten Differentialdiagnosen des Thoraxschmerzes (1, 2).

Der Begriff des akuten Aortensyndroms vereint verschiedene Erkrankungen der Aorta, die ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild aufweisen. Dazu zählen die akute Aortendissektion, das intramurale Hämatom und das Aortenulkus.

Die Aorta weist drei Wandschichten auf: Die Intima (innerste Wandschicht), die Media (mittlere Wandschicht) und die Adventitia (äußerste Wandschicht). Die Intima besteht aus Endothelzellen, wohingegen die Media viele Elastinfasern, Kollagen und Muskelzellen enthält. Elastin ist äußerst elastisch und erlaubt seinen Fasern, sich bis auf ihre zwei- bis dreifache Länge auszuweiten, ohne zu rupturieren. Die Vasa vasorum, die der Ernährung der aortalen Zellen dienen, befinden sich in der äußersten Wandschicht der Aorta, der Adventitia, die weiterhin die Aufgabe hat, die Integrität der Aorta zu gewährleisten (3).

Akute Aortensyndrome entstehen nun, wenn Blut in die Media der Aorta gelangt und dadurch eine inflammatorische Reaktion ausgelöst wird (4).

Bei der akuten Aortendissektion reißt die Intima ein und Blut gelangt in die Media. Dies führt zu einer Separation der beiden Wandschichten, resultierend in einem wahren und einem falschen Lumen. Diese können miteinander in Kontakt stehen oder keine Kommunikation aufweisen. Der beschriebene Prozess führt nun entweder zu einer Aortenruptur oder zu einem Reentry des Blutes in das wahre Lumen der Aorta durch einen zweiten Riss (4).

Klassische Aortendissektionen stellen die häufigste und gefährlichste (das heißt die prognostisch ungünstigste) Variante des akuten Aortensyndroms dar (1).

1.1.2 Stanford- und DeBakey-Klassifikation

Die Aortendissektion wird nach Stanford in Typ A und B und nach De Bakey in Typ I, II und III unterteilt (5-7).

Typ A nach Stanford beschreibt alle Dissektionen, welche die aufsteigende Aorta betreffen (unabhängig von der Entry Lokalisation), während eine Typ B Dissektion die aufsteigende Aorta nicht betrifft und somit die Entrylokalisierung meist distal der Arteria Subclavia zu finden ist (siehe Abbildung 1) (5-8). Die Typ A Aortendissektion ist häufiger als die Typ B Dissektion (1, 9).

Die aufsteigende Aorta bezeichnet den Abschnitt der Aorta von ihrem Ursprung im linken Herzen bis zum Aortenbogen.

Die DeBakey-Klassifikation teilt die Dissektionen detaillierter ein: Bei der Typ I Dissektion sind sowohl Aorta ascendens als auch descendens betroffen. Die Typ II Dissektion beschreibt eine alleinige Dissektion der Aorta ascendens und bei einer Typ III Dissektion ist nur die Aorta descendens betroffen (siehe Abbildung 1) (6, 7).

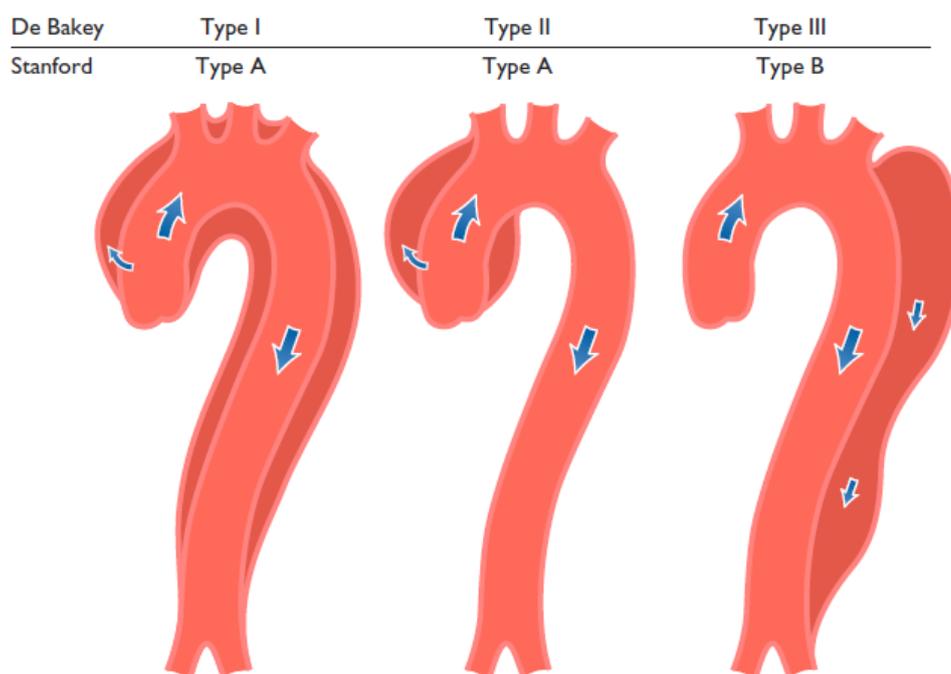


Abbildung 1: *Klassifikation der Aortendissektion*
 aus Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35:2873-926., (4).

Neuere Studien haben jedoch gezeigt, dass beispielsweise intramurale Hämatome Zeichen einer sich entwickelnden Dissektion sein können (7). Aufgrund dessen entstand eine neue Klassifikation der akuten Dissektion (10). Demnach wird die Aortendissektion nun in fünf Klassen eingeteilt:

Klasse 1 beschreibt die klassische Aortendissektion mit einem wahren und einem falschen Lumen, mit oder ohne Kommunikation zwischen den beiden Lumina. Die Klasse 2 definiert die intramuralen Hämatome, wohingegen Klasse 3 die subtilen oder auch diskreten Aortendissektionen bezeichnet, die zu einer Vorwölbung der Aortenwand führen, aber typischerweise kein Hämatom aufweisen. Ulzerationen von Aortenplaques nach Plaqueruptur werden in der Klasse 4 beschrieben. Die Klasse 5 steht für iatrogene oder traumatische Aortendissektionen, in der Abbildung 2 durch eine katheterinduzierte Aortendissektion illustriert (4, 7, 10).

Die physiopathologischen Mechanismen, die zu einer der fünf Klassen führen, sind unterschiedlich (11). So entsteht das intramurale Hämatom durch eine akute Blutung aus rupturierten Vasa vasorum der Aorta, wohingegen die Plaqueruptur bei ausgeprägter Aortensklerose ursächlich für das penetrierende Aortenulkus ist (1).

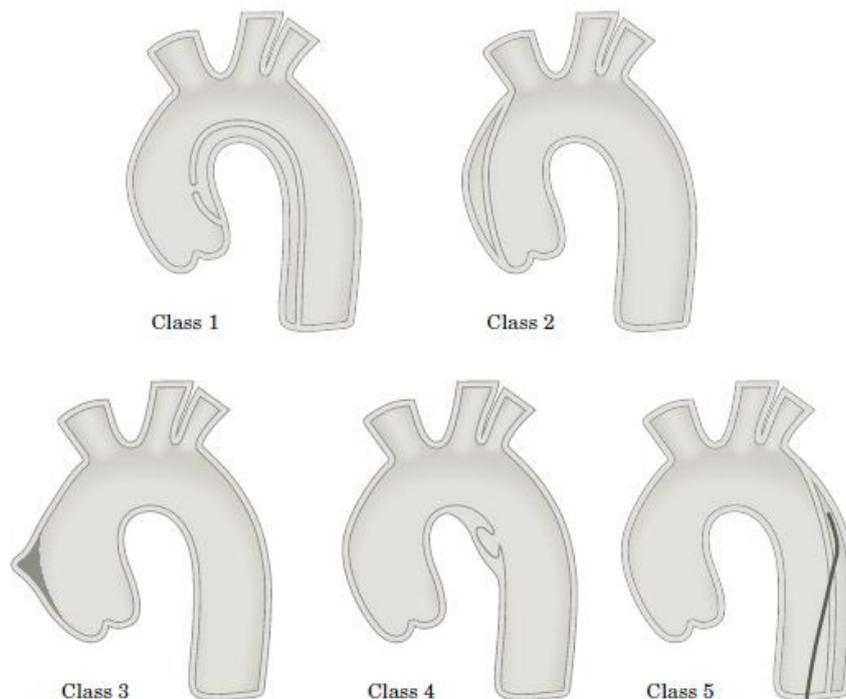


Abbildung 2: neue Klassifikation der Aortendissektion
Aus Erbel R, Alfonso F, Boileau C, Dirsch O, Eber B, Haverich A, et al. *Diagnosis and management of aortic dissection. Eur Heart J.* 2001;22:1642-81.(7) , nach (10).

1.2 Inzidenz und Epidemiologie der Typ A Aortendissektion

Viele Studien beschreiben die Inzidenz der Typ A Aortendissektion. Dort variiert diese zwischen 2.9-16.3 Fälle/100.000 Einwohner (12-15).

Eine neue Studie von Kurz et al. untersuchte die Inzidenz in Berlin und Brandenburg anhand der hospitalisierten Aortendissektionsfälle sowie anhand von Autopsieberichten (16). Für den Zeitraum von 2010 bis 2014 erhielten sie dadurch eine Fallzahl von 550 Patienten mit akuter Aortendissektion Typ A, resultierend in einer Inzidenz von 11.9/100.000 Einwohner (16).

Die Inzidenz ist bei Männern höher als bei Frauen und steigt mit dem Alter (4). Im Register des IRAD (International Registry of Acute Aortic Dissection; großes internationales Register für Aortendissektionen) lag das mittlere Alter bei 63 Jahren und 65% der Patienten waren männlich (9).

Des Weiteren ist eine saisonale Häufung der Typ A Aortendissektion zu verzeichnen. Laut Kumar et al. finden sich Peaks im Auftreten der Erkrankung im Januar (siehe Abbildung 3) (17).

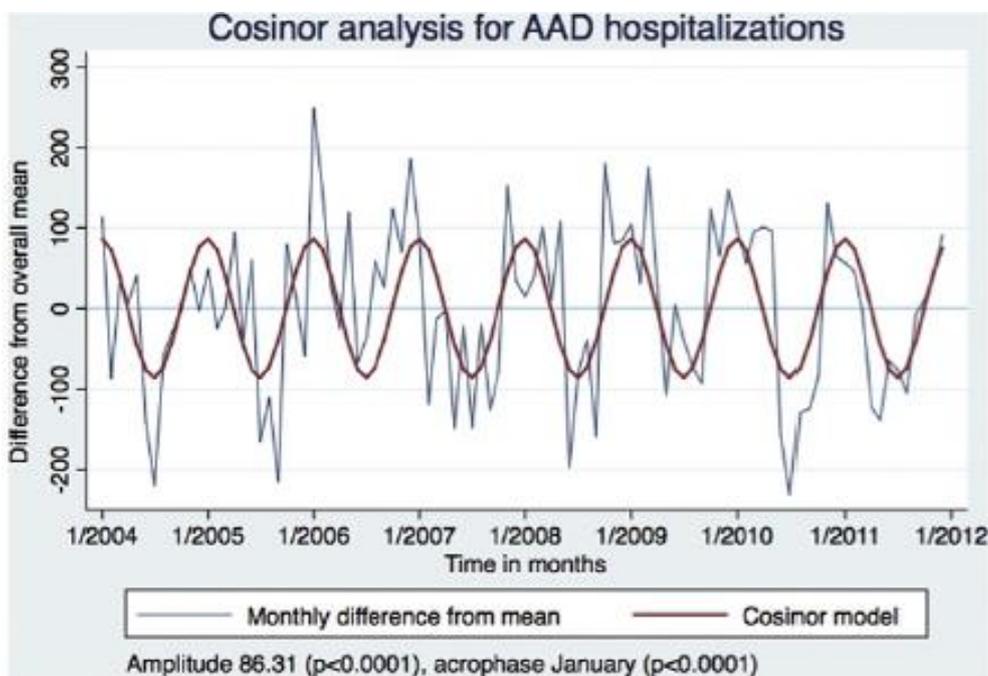


Abbildung 3: Saisonale Häufung der Typ A Aortendissektion aus Kumar N, Pandey A, Venkatraman A, Garg N. Seasonality in acute aortic dissection related hospitalizations and mortality in the United States: a nationwide analysis from 2004-2011. *Int J Cardiol.* 2015;179:321-2. (17)
In der Abbildung sind die Peaks im Januar erkennbar. $P < 0.0001$ für das Modell.

Auch Vitale et al. untersuchten das Krankheitsbild bezogen auf die Jahreszeiten: Sie verzeichneten ebenso eine signifikant erhöhte Inzidenz der Aortenruptur oder Dissektion in den Wintermonaten ($p < 0.001$) (18). Des Weiteren sahen sie ein signifikant erhöhtes Auftreten der Erkrankung an Montagen ($p < 0.001$) sowie in den Stunden zwischen 6 Uhr morgens und 24 Uhr ($p < 0.001$) (18).

Auch Rabus et al. fanden ein signifikant höheres Auftreten der akuten Aortendissektion im Winter ($p = 0.041$), mit einem Peak der Erkrankung im Januar. Weiterhin wurde hier eine positive Korrelation mit dem mittleren atmosphärischen Druck beschrieben (19). Das heißt, es wurde ein höheres Auftreten der Aortendissektionen in den Monaten mit höherem atmosphärischen Druck beobachtet.

Die Mortalität der akuten Aortendissektion wurde 1958 von Hirst et al. als 1-2%/Stunde angegeben (11). Eine neuere Studie von Mészáros et al. bestätigt diese Mortalitätsangabe: Sie kamen auf einen Wert von 1,4%/Stunde (12). Aufgrund dieser hohen Rate ist eine zügige Diagnose und Versorgung des Patienten essentiell (20).

1.3 Klinisches Erscheinungsbild

Brustschmerz ist das häufigste Symptom der akuten Aortendissektion Typ A. Dabei ist ein abruptes Einsetzen des Schmerzes typisch (4, 9). Kodolitsch et al. beschrieben in ihrer Studie aus dem Jahre 2000 das plötzliche Einsetzen des Schmerzes sowie einen reißenden Charakter als unabhängige Prädiktoren der Aortendissektion (im Vergleich zu anderen Erkrankungen) (2). Dieser plötzliche Beginn des Krankheitsbildes wird auch als das spezifischste Charakteristikum der Typ A Aortendissektion beschrieben, welches immerhin 85% der Patienten aufweisen (siehe Tabelle 1) (4, 9). Die häufigste Schmerzlokalisation ist die Brust, gefolgt von Rücken- und Bauchschmerzen. Tabelle 1 stellt die Symptome und Komplikationen der Typ A Aortendissektion dar.

Tabelle 1: Symptome und Komplikationen bei Typ A Aortendissektion, modifiziert nach (4)

Typ A Aortendissektion	
Brustschmerz	80%
Rückenschmerz	40%
Plötzliches Einsetzen des Schmerzes	85%
Wandernde Schmerzen	<15%
Aorteninsuffizienz	40-75%
Perikardtamponade	<20%
Myokardiale Ischämie oder Infarzierung	10-15%
Herzversagen	<10%
Pleuraerguss	15%
Synkope	15%
Neurologisches Defizit (Koma/Stroke)	<10%
Rückenmarksverletzung	<1%
Mesenteriale Ischämie	<5%
Akutes Nierenversagen	<20%
Untere Extremitätenischämie	<10%

die %-Angaben beschreiben die Häufigkeit des jeweiligen Symptoms unter den Patienten mit Typ A Aortendissektion, aus (4).

Aortenruptur, Perikardtamponade, Aortenklappeninsuffizienz und Okklusion von Seitenästen der Aorta mit Infarkten oder Ischämien von Myokard, Hirn, Rückenmark, Mesenterium, Nieren oder Extremitäten stellen die typischen Komplikationen einer klassischen Dissektion dar (1).

Des Weiteren kann eine Blutdruckdifferenz beider Arme vorhanden sein. Demnach wäre es grundsätzlich sinnvoll bei dem Symptomkomplex Thoraxschmerz den Blutdruck an beiden Armen zu messen, um so besser zwischen der Aortendissektion und anderen Differenzialdiagnosen unterscheiden zu können (20).

1.3.1 Das Akute Koronarsyndrom als wichtigste Differenzialdiagnose der Typ A Aortendissektion

Typisch für die akute Typ A Dissektion ist, wie oben bereits beschrieben, ein plötzliches Einsetzen der Symptomatik sowie ein reißender Charakter (2, 9). Häufig kann die Symptomatik jedoch variieren und sich nicht eindeutig präsentieren. Das Erscheinungsbild kann demnach ähnlich aussehen wie andere, häufigere Diagnosen wie beispielsweise das akute Koronarsyndrom, welches typischerweise ebenfalls mit Brustschmerz einhergeht. Das akute Koronarsyndrom (ACS) stellt die häufigste initiale Fehldiagnose der akuten Aortendissektion dar (21, 22). Besonders gefährlich ist hierbei die häufig bei dem ACS angewandte antithrombotische Therapie mit ASS und Heparin, die bei der akuten Typ A Dissektion zu erheblichen Blutungskomplikationen führen kann.

1.4 Risikofaktoren

1.4.1 Vorerkrankungen

Die arterielle Hypertonie ist der häufigste Risikofaktor für akute Aortendissektionen. Der erhöhte Druck führt zu atheromatösen Läsionen in den großen Arterien, vor allem in der Aorta. Ungefähr 75% aller Patienten mit Typ A Aortendissektion haben einen Hypertonus (9, 23). Eine therapierefraktäre Hypertension könnte zu einer erhöhten Steifigkeit der Aorta beitragen und somit ein akutes Aortensyndrom begünstigen (24, 25). Andere Risikofaktoren sind Nikotinabusus, stumpfes Trauma, Drogenabusus (Amphetamine und Kokain), höheres Alter, Atherosklerose und vorangegangene kardiovaskuläre Operationen, besonders Operationen an aortalen Aneurysmen oder Dissektionen (24-26). Die häufigsten Risikofaktoren für akute Aortendissektionen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Risikofaktoren für Aortendissektionen, modifiziert nach (8, 25):

- lang bestehende arterielle Hypertension
 - Nikotinabusus
 - Dyslipidämie
 - Kokain, Amphetamine
 - Höheres Alter
 - Schwangerschaft
 - Aortendilatation oder Aorten-Skelettierung
 - Bindegewebserkrankungen (siehe Kapitel 4.4.2)
 - hereditäre Erkrankungen
 - Marfan Syndrom
 - Loeys-Dietz-Syndrom
 - Ehlers-Danlos-Syndrom
 - Turner Syndrom
 - Hereditäre vaskuläre Erkrankungen
 - bikuspidale Aortenklappe
 - Aortenisthmusstenose
 - Vaskuläre Inflammation
 - Autoimmunerkrankungen
 - Infektionen
 - Syphilis
 - Tuberkulose
 - Deszelerationstrauma
 - Autounfall
 - Fall aus großer Höhe
 - Iatrogene Faktoren
 - Katheterintervention
 - valvuläre oder Aortenoperation
-

Die Risikofaktoren Marfan-Syndrom, Alter und Schwangerschaft führen eher zu einer abnehmenden Resistenz der Aortenwand, wohingegen Bluthochdruck, ein erhöhter Aortendurchmesser, eine bikuspidale Aortenklappe, eine Aortenisthmusstenose oder iatrogene Faktoren den Stress auf die arterielle Wand erhöhen (8).

1.4.2 Genetische Erkrankungen

Hereditäre Erkrankungen der Aorta werden meistens autosomal dominant vererbt und betreffen häufig eher jüngere Patienten. Ungefähr 25% der Fälle vom Marfan-Syndrom treten sporadisch auf (7, 27). Das klassische Marfan-Syndrom beruht auf einem Defekt im Fibrillin-Gen FBN1, welches für ein großes Glykoprotein codiert, das Fibrillin-1 (28). Fibrillin-1 ist Bestandteil der Mikrofibrillen der extrazellulären Matrix und ein nahezu ubiquitär auftretender Bestandteil des Bindegewebes. Das Marfan-Syndrom betrifft dadurch viele unterschiedliche Organsysteme: Das Skelettsystem, die Augen, das kardiovaskuläre System, die Lungen, die Haut und die Dura. So sind beispielsweise die Hauptmanifestationen des Marfan-Syndroms in der Orthopädie Skoliose, Brustwanddeformitäten (Trichterbrust), (lumbosakrale) Duraektasie und Gelenkhypermobilität (29). Die Dissektion oder Ruptur der Aorta stellt jedoch die gefährlichste Komplikation des Marfan-Syndroms dar (27). 1986 wurden das erste Mal Diagnosekriterien für das Marfan-Syndrom entwickelt, die „Berlin nosology“ (30). Diese wurden zweimal überarbeitet und sind jetzt als „revised Ghent Kriterien“ oder „Ghent-2“ bekannt (31, 32). Hierbei reicht bei negativer Familienanamnese der Befall der Aorta (im Sinne einer Aortenwurzeldissektion oder eines erhöhten Durchmessers der Aorta ascendens auf Höhe des Sinus valsalvae) in Kombination mit einer Entopia lentis für die Diagnose eines Marfan-Syndroms (32). Somit wurde der kardiovaskulären Komponente des Syndroms mehr Gewicht verliehen (32).

Ein anderes monogenetisches Syndrom ist das Ehlers-Danlos-Syndrom, ebenfalls eine meist autosomal dominant vererbte Erkrankung (kann aber auch autosomal rezessiv oder X-chromosomal vererbt werden). Hier liegt eine Störung der Kollagensynthese zugrunde. Es werden verschiedene Typen unterschieden. Bei dem Typ 4 liegt beispielsweise eine Mutation im Typ III Kollagen (COL3A1) vor (25).

Weitere prädisponierende genetische Erkrankungen des akuten Aortensyndroms sind das Turner Syndrom und das Loey-Dietz-Syndrom (25).

1.5 Der Aortic Dissection Detection Risk Score

Um eine Aortendissektion möglichst früh zu erkennen, wurde der „Aortic Dissection Detection Risk Score“ (ADDRS) entwickelt (33). Er setzt sich aus drei Elementen zusammen. Das erste Element „Hohe Risikokonditionen“ beschreibt eine positive Familienanamnese in Bezug auf Aortenerkrankungen, eine bereits bestehende Aortenpathologie wie ein Aortenaneurysma oder eine vor Kurzem erfolgte Manipulation an der Aorta. Trifft eine Aussage davon zu, erhält der Patient einen Punkt. Das zweite Element beschreibt nun die Schmerzsymptomatik. Wenn der Schmerz plötzlich einsetzte, stark in der Intensität war oder als reißend beschrieben wurde, erhält der Patient einen weiteren Punkt. Das dritte Element bezieht sich auf die Untersuchungsergebnisse wie ein Pulsdefizit, eine Aortenklappeninsuffizienz oder eine Hypotension. Sobald ein Befund davon vorliegt, bekommt der Patient einen Punkt. Die weitere durchzuführende Diagnostik richtet sich nun nach dem Gesamtpunktwert des Patienten. Maximal möglich sind 3 Punkte beim Vorhandensein von Kriterien aus allen drei genannten Elementen und minimal 0 Punkte, wenn kein Element zutraf. ADDR Score 0 beschreibt ein niedriges Risiko für das Vorliegen einer Aortendissektion, ADDR Score 1 ein intermediäres Risiko und ein Punktwert von 2-3 bedeutet ein hohes Risiko. Rogers et al. untersuchte den Aortic Dissection Detection Risk Score auf seine Sensitivität (34). Dafür wurden 2538 Patienten mit bekannter diagnostizierter akuter Aortendissektion aus dem „International Registry of Acute Aortic Dissection“ (IRAD) auf ihren Punktwert des Scores untersucht. Davon erhielten 95.7% einen Score von mindestens 1 und wären damit mindestens als intermediäres Risiko für das Vorliegen einer akuten Aortendissektion eingestuft worden. Somit gilt der Aortic Dissection Detection Risk Score als ein hoch sensitives Tool zur Detektion einer akuten Aortendissektion (siehe Abbildung 4) (34).

Eine aktuelle Studie kam zu dem Ergebnis, dass es in Zukunft sinnvoll sein könnte, den ADDR Score mit dem D-Dimer-Wert zu kombinieren, um somit noch bessere diagnostische Resultate erzielen zu können (35).

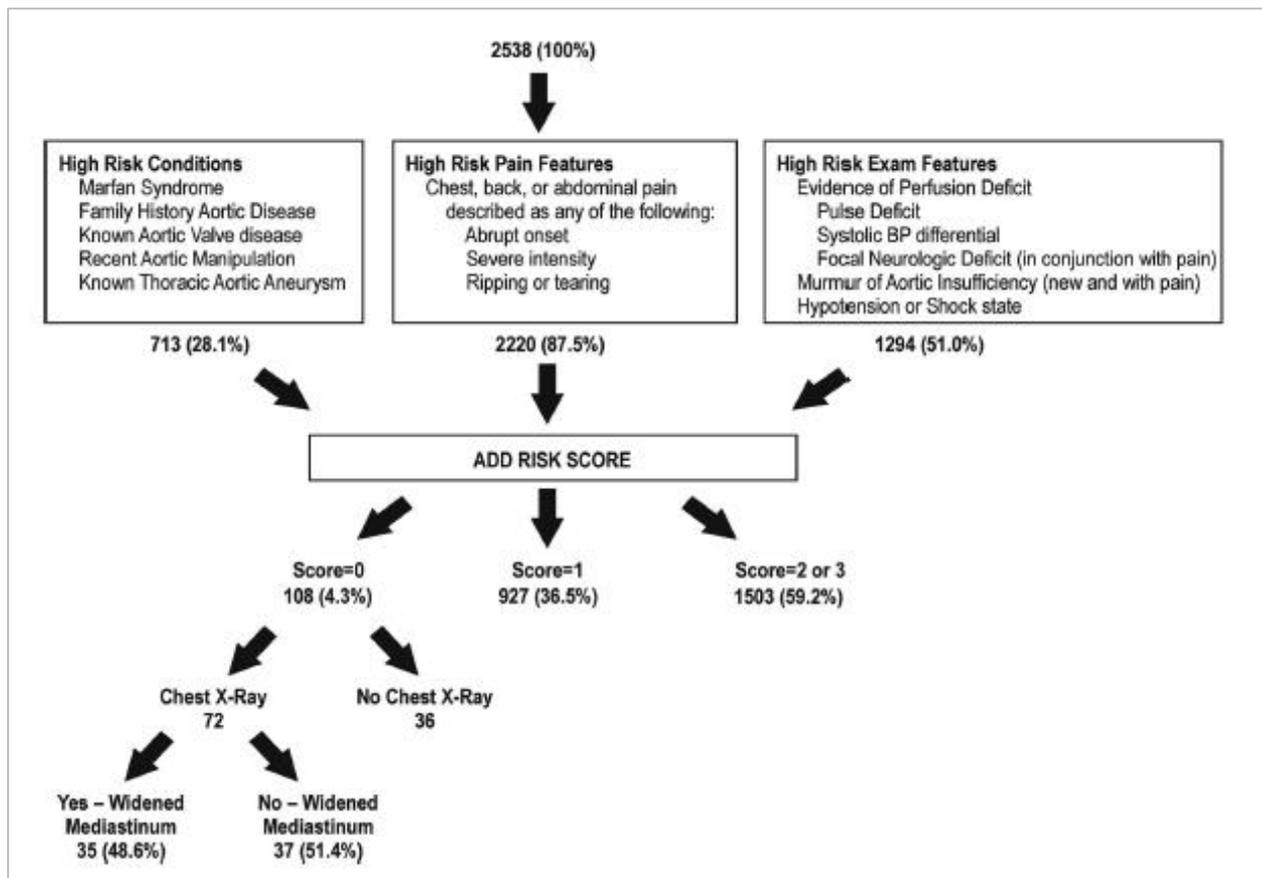


Abbildung 4: Sensitivität des Aortic Dissection Detection Risk Scores
 Aus Rogers AM, Hermann LK, Booher AM, Nienaber CA, Williams DM, Kazerooni EA, et al. Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at initial presentation: results from the international registry of acute aortic dissection. *Circulation*. 2011;123:2213-8.(34)
 In der Abbildung ist zu sehen, dass nur 4.3% der Patienten mit bekannter akuter Aortendissektion einen ADD Risk-Score von 0 aufwiesen.

1.6 Diagnostik

Der Zweck einer Bildgebung bei akuten Aortendissektionen besteht in der Darstellung der Aorta, der Messung der Aortendurchmesser an unterschiedlichen Stellen sowie der Evaluation des Umfangs und der Form der Dissektion. Weiterhin ist zu beurteilen, inwiefern die Aortenwurzel und die Abgänge der Aorta in den Prozess involviert sind und ob Thromben vorliegen (4, 36). In Tabelle 3 sind die diagnostischen Ziele bei akuten Aortendissektionen dargestellt.

Tabelle 3: diagnostische Ziele bei akuten Aortendissektionen, nach (4, 36):

Diagnostische Ziele

- Bestätigung der Diagnose durch Darstellung der Intima
 - Identifikation des wahren und falschen Lumens
 - Detektion von Entrys und Reentrys (Darstellung der Kommunikation zwischen den Lumina)
 - Bestimmung des Ausmaßes der Dissektion und Einteilung nach DeBakey und Stanford
 - Detektion von antegrader sowie retrograder Dissektion
 - Vorliegen einer Aortenklappeninsuffizienz, Gradeinteilung
 - Vorliegen eines Perikardergusses, Tamponade
 - Detektion von Malperfusionen, Ischämien, Blutungen
 - Detektion eines Pleuraergusses
-

1.6.1 Stellenwert der Echokardiographie

Obwohl die Computertomographieuntersuchung den Goldstandard zur Diagnose einer Typ A Aortendissektion darstellt, beschreiben viele Artikel die Rolle der Echokardiographie als Diagnostikum (Transthorakale Echokardiographie – sowie Transösophageale Echokardiographie) (4, 37, 38). Besonders bei immobilen oder hoch instabilen Patienten spielt die Echokardiographie eine große Rolle zur Diagnostik des Krankheitsbildes. Zudem kann die TEE gut zur postoperativen Verlaufskontrolle genutzt werden (7).

Die Klasse 3 Aortendissektion (subtile oder diskrete Aortendissektion; siehe Abbildung 2) stellt eine Besonderheit in der Diagnostik dar, da sie häufig nur in einer Aortographie und nicht mittels CT detektiert werden kann (7, 10).

Tabelle 4: Vergleich der verschiedenen diagnostischen Tools zur Diagnose einer Typ A Aortendissektion, Werte aus (4)

	CT	MRT	TTE	TEE
Sensitivität	>95%	98%	77-80%	99%
Spezifität	98%	98%	93-96%	89%
Empfehlungsgrad und Evidenzlevel nach Leitlinie (4)	I C	I C	-	Ila C
Einsatz	Goldstandard, Diagnostikum der Wahl	Bestes Diagnostikum, aber praktische Limitationen; eher für instabile Patienten	Eher kein Einsatz zur Diagnose der Krankheit	Instabile, immobile Patienten; postoperative Evaluation

1.7 Therapie

Zur Entlastung der verletzten Gefäßwand ist es wichtig den Blutdruck (beispielsweise mittels intravenöser β -Blocker-Gabe) zu senken.

Die Typ A Aortendissektion wird im Gegensatz zur Typ B Aortendissektion immer operativ versorgt (4). Die chirurgischen Prinzipien beinhalten eine Resektion des Entry in der Aorta ascendens zur Vermeidung einer freien Ruptur in das Perikard sowie eine Flusswiederherstellung in dem richtigen Lumen der Aorta. Zudem soll der Entwicklung einer Aortenklappeninsuffizienz, einer Minderdurchblutung der Herzkranzgefäße sowie einer Endorgan-Minderdurchblutung vorgebeugt werden. Die Operation des Patienten erfolgt am offenen Herzen unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM). Der operative Standardzugang ist die komplette mediane Sternotomie (39). Die arterielle Kanülierung erfolgt meist über die A. axillaris oder A. subclavia dextra (39). Während der operativen Versorgung des Aortenbogens ist eine Körperperfusion über die HLM nicht möglich, weswegen der Patient früher in tiefe Hypothermie (18-20°) versetzt wurde, um eine Organschädigung bei der Operation im Kreislaufstillstand zu vermeiden. Heute ist die antegrade Hirnperfusion eine gängige Technik (40-42). Diese ermöglicht eine durchgängige Hirndurchblutung bei fehlender Körperperfusion, die Operation ist in moderater Hypothermie (ca. 28°) durchführbar und eine tiefe Hypothermie wird zunehmend überflüssiger (39-

42). Die chirurgischen Strategien reichen von dem alleinigen Ersatz der Aorta ascendens (beispielsweise suprakoronarer Ascendensersatz) bis hin zum kombinierten Wurzel- und Ascendensersatz oder der Implantation eines Elephant-Trunks, das heißt der Implantation eines Stents oder einer Gefäßprothese in die absteigende Aorta. Hier sollte eine individuelle Abwägung der zu wählenden Strategie erfolgen, denn das OP-Risiko steigt mit der Invasivität des Eingriffes. Verschiedene Studien verglichen die Strategien miteinander: Castrovinci et al. verglichen beispielsweise die Operation mit Aortenwurzelersatz zur Operation ohne Ersatz (43). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass das konservative (ohne Wurzelersatz) und das aggressive (mit Wurzelersatz) Aortenwurzelmanagement ähnliche Ergebnisse im Kurz- und Langzeitüberleben aufwiesen. Das konservative Vorgehen bedingte jedoch auch eine höhere Rate an Reoperationen (43).

Das Outcome nach der Operation einer thorakalen Aortendissektion ist abhängig von der Größe des versorgenden Krankenhauses: Die größeren Kliniken verzeichnen die besseren Ergebnisse im Vergleich zu mittleren oder kleineren (44). Die Behandlung von Patienten mit dem Krankheitsbild in kleineren Häusern stellt einen unabhängigen Risikofaktor für erhöhte Mortalität dar ($p=0.004$) (44). Insgesamt ist jedoch laut dem IRAD (International Registry of Acute Aortic Dissection) seit 1995 die Krankenhausmortalität einer akuten Typ A Dissektion deutlich rückläufig (Abnahme von 31% auf 22%, $p<0.001$) und die Anzahl der Operationen ist gestiegen (45). Auch die Operationsmortalität hat abgenommen (von 25% auf 18%, $p=0.003$) (45). Eine aktuelle Studie aus dem Jahre 2018 kommt auf dasselbe Ergebnis: Abnahme der operativen sowie der 30-Tages-Mortalität bei akuter Typ A Aortendissektion (46).

1.8 Studien zur Herzfunktion bei Patienten mit Typ A Aortendissektion

Wenige Studien beschreiben explizit die Herzfunktion bei Patienten mit Typ A Aortendissektion. Sobczyk et al., die in ihrer Arbeit hauptsächlich den Einsatz von der transthorakalen Echokardiographie evaluierten, führten eine Tabelle mit Herzfunktionsparametern auf: So hatten in dieser Studie von insgesamt 178 Patienten 34.48% eine schwere Aortendilatation (Diameter >60 mm), die mittlere LVEF lag bei 49.62% und 18.39% wiesen eine niedrige LVEF von $<35\%$ auf. Bei 26.97% lag eine kardiale Tamponade vor (37). Conzelmann et al. untersuchten im Deutschen Register für akute Aortendissektion Typ A (GERAADA) auch einige Parameter: 53.1% ihrer 497 Patienten wiesen präoperativ einen

Perikarderguss auf, der in 21.2% der Fälle hämodynamisch relevant war. Eine Aortenklappeninsuffizienz hatten präoperativ 55.9% der Patienten (Grad I: 9.7%, Grad II: 18.1%, Grad III: 19.1%, Grad IV: 8.6%) (47). Genaue Beschreibungen der Herzparameter fehlen jedoch, genauso ist bisher nicht untersucht worden, inwiefern die erhobenen Echokardiographiebefunde das Überleben beeinflussen.

1.9 Bekannte Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität

Viele Studien analysierten Prädiktoren auf die 30-Tages-Mortalität beziehungsweise die Krankenhausmortalität bei Patienten mit Typ A Aortendissektion. Wichtige Prädiktoren waren unter anderem neurologische Ausfälle und ein vorhandenes Pulsdefizit. Aus diesem Grund evaluierten wir in unserer Studie ebenfalls diese beiden Variablen. Die größten Studien zu Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität bei dem Krankheitsbild sind in Tabelle 5 und 6 zusammengefasst. Hier werden insbesondere große Registerstudien vom IRAD (International Registry of Aortic Dissection) oder der GERAADA (German Registry for Acute Aortic Dissection Type A) zitiert. In der rechten Spalte sind die p-Werte bezogen auf die 30-Tages-Mortalität für den jeweiligen Prädiktor aufgeführt. Es wurden nur signifikante Variablen (p-Wert <0.05) aufgelistet. Unter Art der Studie wird angegeben, ob die genannte Studie eine prospektive oder retrospektive Erhebung ist. Drei der genannten Registerstudien vom IRAD (Mehta et al., Rampoldi et al., Tsai et al.) sind sowohl prospektive als auch retrospektive Studien (51, 52, 54). Das heißt, dass die Daten auf zwei verschiedene Arten gesammelt wurden: Entweder identifizierte man die besagten Patienten schon bei der Patientenvorstellung in der Klinik (prospektive Erhebung) oder die Daten wurden retrospektiv bei der Durchsicht der Akten erlangt (51, 52, 54).

Tabelle 5: Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität_1

Studie	Jahr	Patientenanzahl	Singlecenter oder Multicenter	Art der Studie	Prädiktoren für Tod in der Multivariatanalyse	P-Wert
Chiappini et al. (48)	2005	487	Singlecenter	retrospektiv	Vorbekannte Herzerkrankung Reanimation	<0.001 0.001
Conzelmann et al (49)	2016	2137	Multicenter (GERAADA)	prospektiv	Alter Koma Cardiopulmonale Reanimation Malperfundierte Organe Lange Operationszeiten	Für alle Prädiktoren p<0.0001
Leontyev et al. (50)	2016	534	2 Center	retrospektiv	Alter 50-70 oder >70 Kritischer präoperativer Status Viszerale Malperfusion Koronare Herzkrankheit	<0.001 0.003 0.006
Mehta et al. (51)	2002	547	Multicenter (IRAD)	Prospektiv + retrospektiv	Alter >70 Abrupter Krankheitsbeginn Abnormales EKG Pulsdefizit Nierenversagen Hypotension/Schock/Tamponade	0.03 0.01 0.03 0.004 0.002 <0.0001
Rampoldi et al. (52)	2007	682	Multicenter (IRAD)	Prospektiv + retrospektiv	Alter Vorbestehender Aortenklappenersatz Hypotension/Schock/Tamponade Wandernder Brustschmerz Pulsdefizit	0.04 <0.01 <0.01 0.04 0.02

Tabelle 6: Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität_2

Studie	Jahr	Patientenzahl	Singlecenter oder Multicenter	Art der Studie	Prädiktoren für Tod in der Multivariatanalyse	p-Wert
Santini et al. (53)	2007	311	Singlecenter	retrospektiv	Hypotension	0.003
					Akute myokardiale Ischämie	0.03
					Mesenteriale Ischämie	0.009
					Akutes Nierenversagen	0.0001
					Neurologisches Defizit	0.0001
Tsai et al. (54)	2009	2000	Multicenter (IRAD)	Prospektiv + retrospektiv	Alter	0.04
					Vorbestehender Aortenklappenersatz	<0.01
					Hypotension/Schock/Tamponade	<0.01
					Wandernder Brustschmerz	0.04
					Pulsdefizit	0.02
					Intraoperativ:	
					-Hypotension oder Schock	<0.01
					-RV Dysfunktion	<0.01
					-partial arch	0.04
					-CABC	0.01
Zhang et al. (55)	2015	360	Singlecenter	retrospektiv	Hypotension	0.04
					Synkope	0.03
					Ischämische Komplikationen	0.05
					Renale Dysfunktion	<0.001
					Neutrophile >80%	0.01

1.10 Die Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Ratio und ihr Stellenwert als Entzündungsparameter

Es wurde gezeigt, dass inflammatorische Geschehen, detektiert als Anzahl der weißen Blutzellen, das kardiovaskuläre Risiko erhöhen (56). Einige Studien untersuchten weiterhin, inwieweit eine erhöhte Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Ratio (NLR) bei Patienten mit Typ A Aortendissektion das Outcome verschlechtert (57-61). Die Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Ratio ergibt sich aus dem Verhältnis der absoluten Werte für Neutrophilen geteilt durch den absoluten Wert der Lymphozyten. Die NLR wurde bereits als prognostischer Marker für andere kardiovaskuläre Erkrankungen evaluiert (56, 62, 63). Kalkan et al. untersuchten 184 Patienten und erhielten eine höhere Anzahl von Blutungen, Krankenhaus-assoziierten Infektionen, Multiorgan-Dysfunktionen und eine gesteigerte Krankenhausmortalität bei den Dissektionspatienten mit einem NLR >6.0 im Vergleich zu den Patienten mit einer niedrigeren Ratio (59). Das Ergebnis von Kalkan et al. wird von weiteren kleineren Studien unterstützt: Auch Karakoyun et al. fanden eine erhöhte Krankenhausmortalität bei Patienten mit erhöhten NLR-Werten. Allerdings lag die Gesamtpatientenzahl dieser Studie nur bei 37 Patienten (58). Lafci et al. evaluierten immerhin 123 Patienten mit Typ A Aortendissektion und fanden eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate bei denen mit erhöhter NLR ($p=0.033$) (57). Sbarouni et al. kamen schließlich zu der Konklusion, dass eine hohe NLR die Diagnose der Typ A Aortendissektion erleichtern könnte und somit eine Therapie schneller eingeleitet werden könnte (60). In dieser Studie wurde die NLR in ihrer Funktion als Biomarker für die Typ A Aortendissektion untersucht. Hierzu wurden drei Gruppen von Patienten (eine mit der Diagnose Aortendissektion, eine mit chronischen Aneurysmen und eine Kontrollgruppe) auf ihre NLR-Höhe untersucht. Dabei waren die NLR-Werte signifikant höher in der Aortendissektionsgruppe (60). Aber auch hier bestand jede Gruppe nur aus 120 Patienten.

Die neueste Studie über die Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Ratio bei Patienten mit Typ A Aortendissektion ist von Oz et al. (61). Hier wurden die NLR-Werte von 57 Patienten mit Aortendissektion mit denen von 128 Patienten mit Brustschmerz (Kontrollgruppe) verglichen. Die Patienten mit Aortendissektion hatten höhere NLR-Werte als die Kontrollgruppe (7.6 ± 3.3 vs 1.7 ± 0.5 ; $p<0.001$). Nicht-Überlebende wiesen ebenfalls höhere NLR-Werte auf als die Überlebenden ($p<0.001$). Auch in der multivariablen Analyse blieb

eine erhöhte NLR signifikant und wurde somit als unabhängiger Prädiktor der Krankenhausmortalität identifiziert. Oz et al. legten einen Cut-Off fest: Eine NLR von >9.3 war mit einer Spezifität von 91% und einer Sensitivität von 86% mit der Mortalität assoziiert (61).

Aufgrund der Studienlage (auch wenn nur Studien mit geringen Fallzahlen gefunden wurden) schlossen wir den Parameter NLR in unsere univariable Analyse mit ein und untersuchten ihn auf seinen Einfluss auf die 30-Tages-Mortalität.

1.11 Fragestellung und Zielsetzung

Es fehlen Studien zur Herzfunktion bei Patienten mit Typ A Aortendissektion. Zudem wurde noch nicht untersucht, ob von den Normwerten abweichende Echokardiographieparameter einen Einfluss auf die 30-Tages-Mortalität und/oder das Gesamtüberleben haben. Um genügend Parameter für die multivariable Analyse zu haben und somit eindeutig untersuchen zu können, ob eine schlechtere systolische Pumpfunktion ein unabhängiger Prädiktor der 30-Tages-Mortalität ist, wurden Vorerkrankungen, Laborwerte (Neutrophile, Lymphozyten, C-reaktives Protein (CRP), NLR), Versorgungszeiten (Zeit vom Schmerzbeginn bis zur Operation) und die Klinik des Patienten (Puls- sowie neurologisches Defizit) in die Analyse miteingeschlossen. Da wir davon ausgingen, dass eine starke Einschränkung der LVEF (LVEF $<35\%$) mit einer erhöhten Mortalität einhergeht, untersuchten wir explizit auch die moderate LVEF-Einschränkung von $<50\geq 35\%$.

Somit bestand das Ziel der Arbeit darin, die prä- und postoperativen Echokardiographieparameter bei einer großen Anzahl von Patienten mit Typ A Aortendissektionen retrospektiv zu analysieren. Des Weiteren sollten Prädiktoren für die 30-Tages-Mortalität unter diesen Echokardiographiewerten, den Vorerkrankungen, Laborwerten und der Klinik bestimmt werden.

2 Methodik

2.1 Datenerfassung und Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse.

In dem Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2015 wurden 787 Patienten mit der Diagnose „Typ A Aortendissektion“ im Deutschen Herzzentrum Berlin behandelt. Patienten mit einer subakuten (n=22), chronischen (n=16) oder iatrogenen (n=30) Typ A Aortendissektion wurden aus der statistischen Analyse ausgeschlossen, so dass 719 Patienten mit der Diagnose „akute Typ A Aortendissektion“ verblieben (siehe Abbildungen 5 und 6).

Diese Diagnose beinhaltet in unserer Studie alle Patienten, deren Schmerzereignis bei Diagnosestellung weniger als 14 Tage zurücklag.

Es gibt unterschiedliche Studien, die die akute Aortendissektion zeitlich einteilen (4, 11, 64). Da in den meisten gängigen Studien eine akute Aortendissektion als <14 Tage angegeben wird, haben wir ebenfalls diesen Zeitraum gewählt und nicht <7 Tage, wie es in der Studie von Booher et al. vorgeschlagen wird. Erbel et al. definieren in der ESC Leitlinie eine akute Aortendissektion ebenfalls als <14 Tage. Eine chronische Aortendissektion wird bei Erbel et al. als >90 Tage angegeben, bei Booher et al. jedoch als >30 Tage. Hier entschieden wir uns für die Einteilung >30 Tage, da uns diese durch die von Booher et al. vorgelegten statistischen Ergebnisse als überzeugender erschien (64).

Eine subakute Dissektion beschreibt in unserer Studie demnach einen Zeitraum von 14 Tagen bis 4 Wochen und bei einer chronischen Dissektion liegt das Ereignis über 4 Wochen zurück (siehe Tabelle 7). Iatrogen bezeichnet eine durch den Arzt induzierte Dissektion, zum Beispiel durch eine Koronarangiographie (65).

In die statistischen Analysen wurden nur Patienten mit einer akuten Aortendissektion (Zeitraum von 14 Tagen) eingeschlossen. Alle subakuten und chronischen Dissektionen wurden ausgeschlossen (siehe Abbildung 6). Ausschließlich im Zusammenhang mit der Analyse der Laborparameter werden die Aortendissektionen später noch genauer eingeteilt (siehe Kapitel 3.4), um die Kinetik der Änderungen der entsprechenden Parameter abzubilden: In ein, zwei, drei beziehungsweise 4-14 Tage nach dem initialen Schmerzereignis.

Tabelle 7: Definition der Einteilung der Typ A Aortendissektion

Bezeichnung	Definition
akut	<14 Tage (2 Wochen)
subakut	2 Wochen – 4 Wochen
chronisch	> 4 Wochen
iatrogen	durch den Arzt verursacht

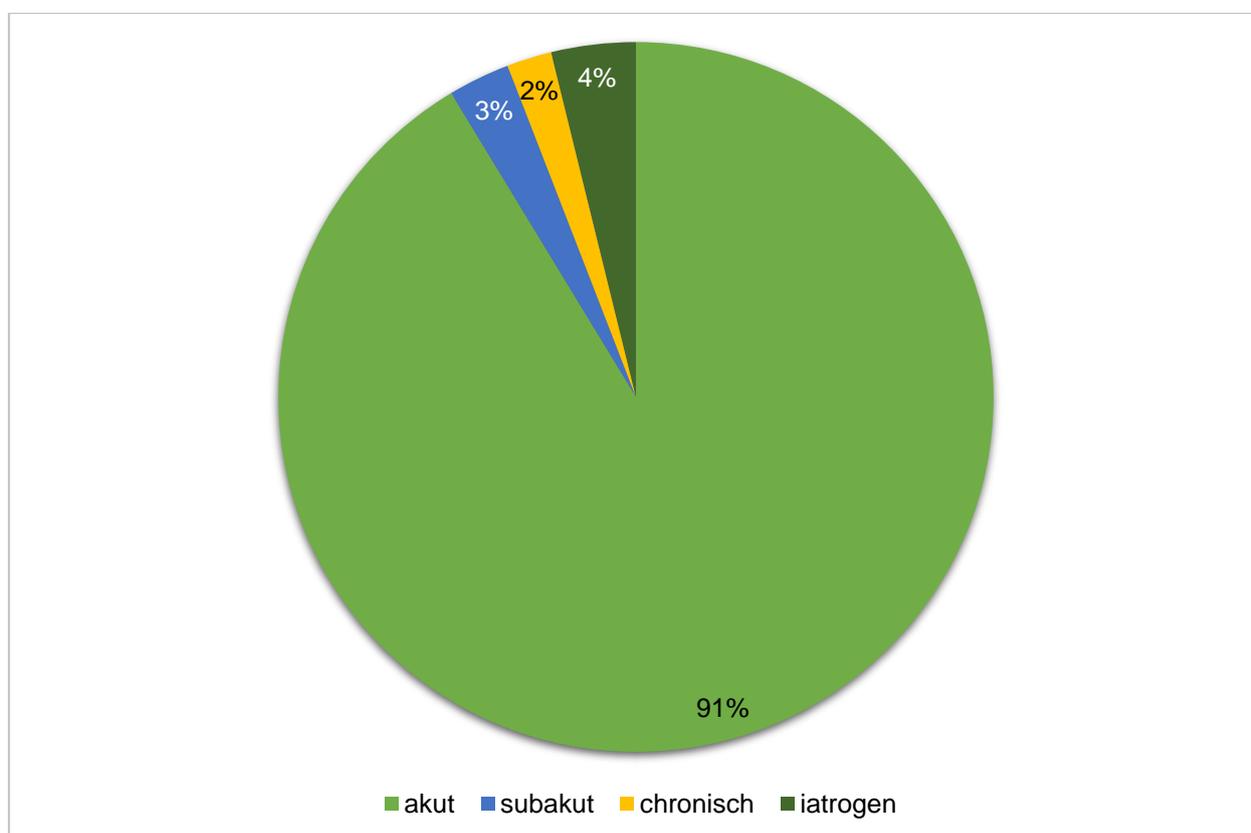


Abbildung 5: Verteilung der Arten der Typ A Dissektion im DHZB von 2006-2015:
Die Abbildung zeigt, dass die meisten behandelten Aortendissektionen als akut einzustufen waren.

Von 719 Patienten waren von 605 Echokardiographiebefunde vorhanden. Weiterhin wurden 15 Patienten ausgeschlossen, die vor der Operation verstarben. Dementsprechend wurden 590 Patienten in die statistische Auswertung eingeschlossen (siehe Abbildung 6).

Gründe für das Fehlen der Echokardiographiebefunde waren mangelnde Dokumentation der Befunde in den Akten, das frühzeitige postoperative Versterben der Patienten, so dass keine postoperative Echokardiographie erfolgen konnte sowie das alleinige Durchführen einer intraoperativen transösophagealen Echokardiographie ohne Ausmessung der Ventrikel.

Es wurden retrospektiv die Echokardiographiebefunde (transthorakale und transösophageale Echokardiographie = TTE und TEE) von den 590 Patienten ausgewertet.

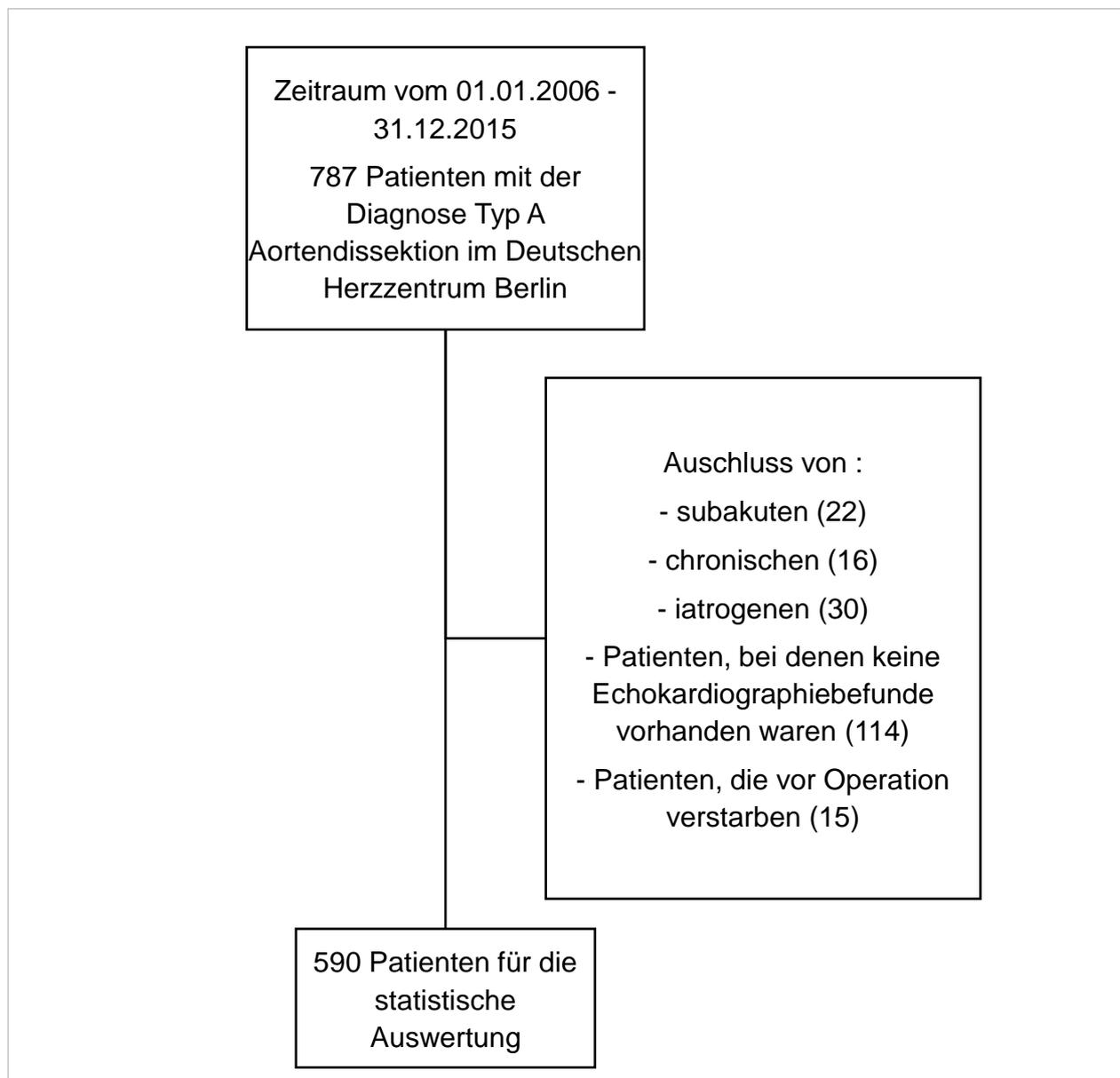


Abbildung 6: Fließdiagramm zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten

Die Echokardiographiebefunde wurden aus der elektronischen Patientenakte exportiert. Dafür standen mehrere Programme des Deutschen Herzzentrum Berlins zur Verfügung: In MedFolio® (NEXUS AG, Donaueschingen, Deutschland) hatte man Zugriff auf die Entlass- und Abschlussbriefe der Patienten, in denen sich häufig die Herzechobefunde aufgelistet fanden. Ansonsten konnte man den Arztnotizen über mlife® (medisite GmbH, Hannover, Deutschland) die Werte entnehmen. Manche Befunde wurden zudem über das Diagnoseprogramm Cardis® (Eigenentwicklung des DHZB, Berlin, Deutschland) archiviert. Die extrahierten Daten wurden in einem SPSS-Datensatz gespeichert.

Die untersuchten Parameter waren: links- sowie rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF und RVEF) in %, links- und rechtsventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD und RVEDD) in mm, die Durchmesser des Aortenklappenannulus und der ascendierenden Aorta in mm, Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz (unterteilt in die Grade 0-IV) und Perikarderguss (ja oder nein).

Die Daten wurden jeweils prä- und postoperativ erhoben. Präoperativ bedeutete in der Regel am selben Tag vor der Operation. Postoperativ wurde die erste vorhandene und vollständige Echokardiographieuntersuchung ausgewertet, das war meist am ersten bis dritten postoperativen Tag.

Patientencharakteristika, Vorerkrankungen und Risikofaktoren der Patienten wurden außerdem aus den elektronischen Patientenakten exportiert. Die erhobenen Parameter waren: Alter, Geschlecht, Größe in cm, Gewicht in Kg, Schmerzzeitpunkt, Geburtsdatum, Todesdatum, letzter Kontakt zum Patienten, Vorerkrankungen wie Bluthochdruck, Hypothyreose, Diabetes mellitus, Arteriosklerose, koronare Herzerkrankung (KHK), positive Familienanamnese bezüglich einer Aortenerkrankung, vorherige Typ B Dissektion, Marfan-Syndrom, Turner-Syndrom, Schwangerschaft, Raucherstatus und Alkohol- sowie Kokainmissbrauch.

Weiterhin wurde evaluiert, ob die Patienten ein neurologisches oder ein Pulsdefizit aufwiesen. Ein neurologisches Defizit wurde als vorhanden gewertet, wenn der Patient mindestens eines der folgenden Kriterien aufwies: Krampfanfall, Aphasie, Ataxie, Sehstörung oder eine Parese einer beliebigen Extremität.

Zusätzlich wurden folgende Blutwerte untersucht: CRP in mg/dL, Neutrophilen- und Lymphozyten-Anzahl in $10^3/uL$ und die Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Ratio (NLR). Die Laborwerte resultieren aus der ersten Blutentnahme nach Aufnahme im Deutschen Herzzentrum Berlin und sind dementsprechend präoperative Werte.

Todesdaten und Daten zu dem letzten Kontakt mit dem Patienten resultieren aus einer Abfrage der Einwohnermeldeämter Berlin und Brandenburg. Die Abfrage wurde durch die Studienzentrale des Deutschen Herzzentrums Berlin betreut. Zudem wurden aus den Patientenakten die Schmerz- und Operationszeitpunkte extrahiert. Somit konnte der Zeitraum vom Schmerzbeginn bis zur Operation untersucht werden.

Das primäre Outcome war die 30-Tages-Mortalität, aber auch das Langzeitüberleben wurde analysiert.

Fehlende Werte zu den Durchmessern des Aortenklappenannulus und der aufsteigenden Aorta ascendens wurden durch eigene Ausmessungen aus den gespeicherten Echokardiographiesequenzen ergänzt. Hierzu wurde das Programm „EchoPAC®“ (Version 201.54.0, GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA) benutzt (genauerer siehe 5.4. Ausmessungen der Aorta).

2.2 Untersuchungsmethoden und Normwerte

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wird wie folgt aus dem LVEDV (linksventrikulären enddiastolisches Volumen) und dem LVESV (linksventrikuläres endsystolisches Volumen) berechnet:

$$EF (\%) = [(LVEDV-LVESV) / LVEDV] \times 100$$

Folgende Untersuchungsmethoden wurden durch die Ärzte im Deutschen Herzzentrum Berlin angewandt, um die LVEF zu bestimmen:

Tabelle 8: Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der LVEF

Untersuchungsmethode LVEF	Anmerkungen
<ul style="list-style-type: none"> ■ Qualitative Abschätzung 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vorgehen anhand von 5-10% Stufen ■ Hängt stark von der Erfahrung des Untersuchers ab ■ wurde überwiegend verwendet
<ul style="list-style-type: none"> ■ Scheibchensummationsmethode nach Simpson (siehe Abb. 7) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ genauer als die qualitative Abschätzung
<ul style="list-style-type: none"> ■ 3D-Echokardiographie 	<ul style="list-style-type: none"> ■ wurde selten angewandt ■ erst seit Kurzem vorhanden

LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Scheibchensummationsmethode nach Simpson kann monoplan (apikaler Vierkammerblick) oder biplan (Vier- und Zweikammerblick) erfolgen. Die Messung erfordert die Umfahrung der enddiastolischen und endsystolischen Ventrikelkonturen, der Ventrikel wird dann durch das Echogerät in kleine Scheibchen unterteilt, deren Volumen anschließend summiert wird. Der Vorteil der Scheibchensummationsmethode gegenüber der einfacheren Flächen-Längen-Methode ist die genauere Bestimmung der Volumina bei unregelmäßig geformten Ventrikeln (66). Anhand der ermittelten Volumina wird anschließend die LVEF nach oben genannter Formel berechnet (siehe Abbildung 7).

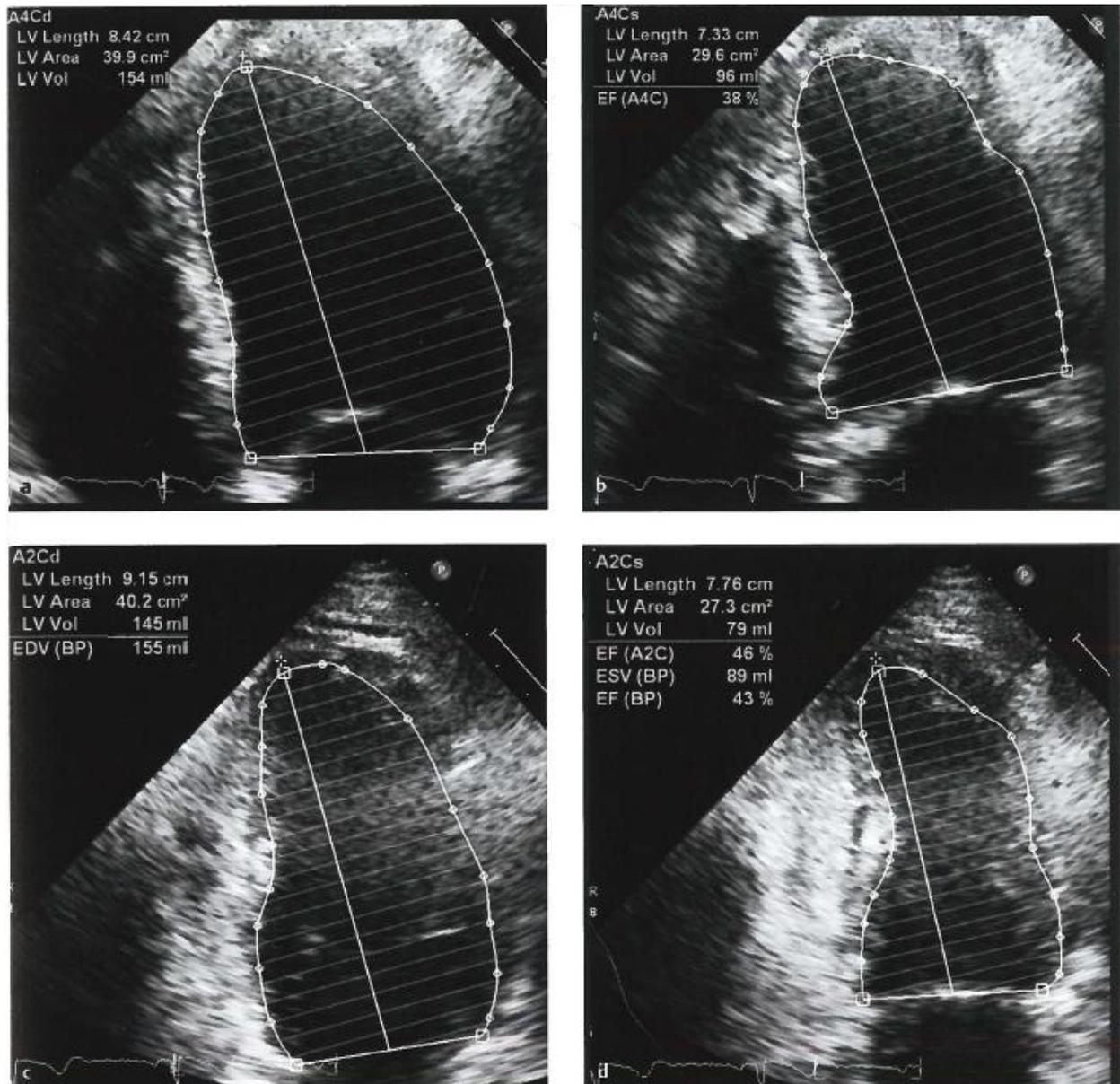


Abb. 4.9 Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) und Ventrikelvolumina nach der biplanen Simpson-Methode. Biplane EF 43 %.

- a Enddiastolisches Bild des linken Ventrikels in einem vergrößerten Vierkammerblick.
- b Endsystolisches Bild des linken Ventrikels in einem vergrößerten Vierkammerblick.
- c Enddiastolisches Bild des linken Ventrikels im Zweikammerblick.
- d Endsystolisches Bild des linken Ventrikels im Zweikammerblick.

Abbildung 7: Berechnung der LVEF nach der Scheibchensummationsmethode
 Aus Flachskampf FA. Linker Ventrikel und Kardiomyopathien in Kursbuch Echo-
 kardiographie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2017:100-254. (66)

Die Normwerte der LVEF und LVEDD wurden aus den aktuellen Leitlinien von 2015 von Lang et al. entnommen (67, 68):

Tabelle 9: Normwerte der LVEF, Werte aus (67)

	Männer				Frauen			
	Normal	Leicht abnormal	Moderat abnormal	Stark ab- normal	Normal	Leicht abnormal	Moderat abnormal	Stark ab- normal
LVEF In %	52-72	41-51	30-40	<30	54-74	41-53	30-40	<30

LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Da wir in unserer Studie nur wenige Patienten mit einer LVEF <30% hatten, teilten wir die LVEF in folgende 3 Gruppen ein:

Tabelle 10: Einteilung LVEF

LVEF in %	Beurteilung
≥50	normal
35-49	Moderate Einschränkung
<35	Starke Einschränkung (niedrige LVEF)

LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Tabelle 11: Normwerte des LVEDD, Werte aus (67)

	Männer				Frauen			
	normal	Leicht abnormal	Moderat abnormal	Stark ab- normal	Normal	Leicht abnormal	Moderat abnormal	Stark ab- normal
LVEDD In mm	42-58	59-63	64-68	>68	38-52	53-56	57-61	>61

LVEDD, linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

Die Ausmessung des RVEDD entspricht dem RVED1-Durchmesser, also dem basalen end-diastolischen Diameter an der Ventrikelbasis, der Normwert liegt bei <42mm (69) (siehe Abbildung 8).

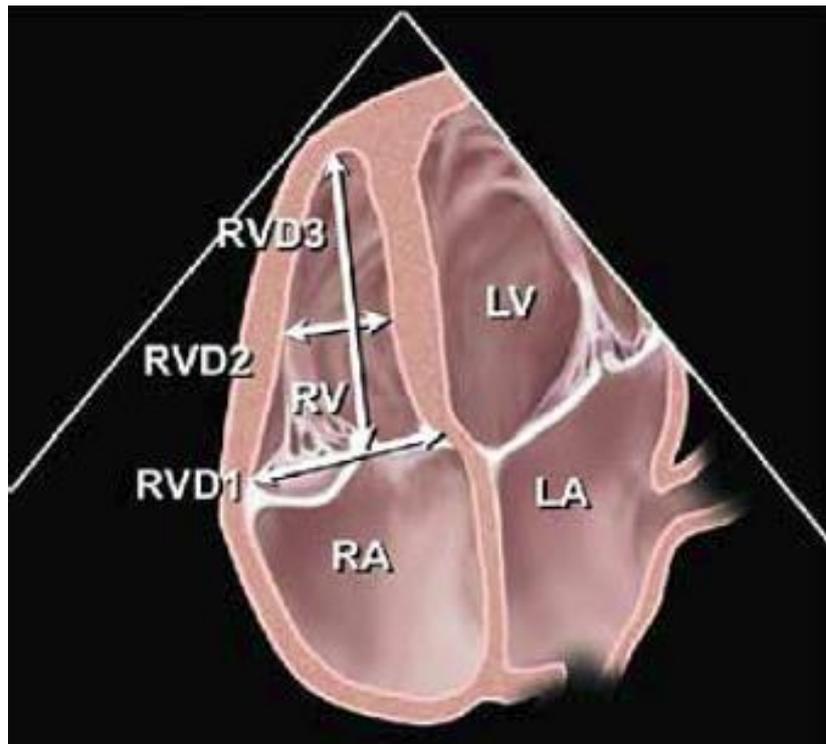


Abbildung 8: Messpunkte am rechten Ventrikel
aus Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685-713. (69)

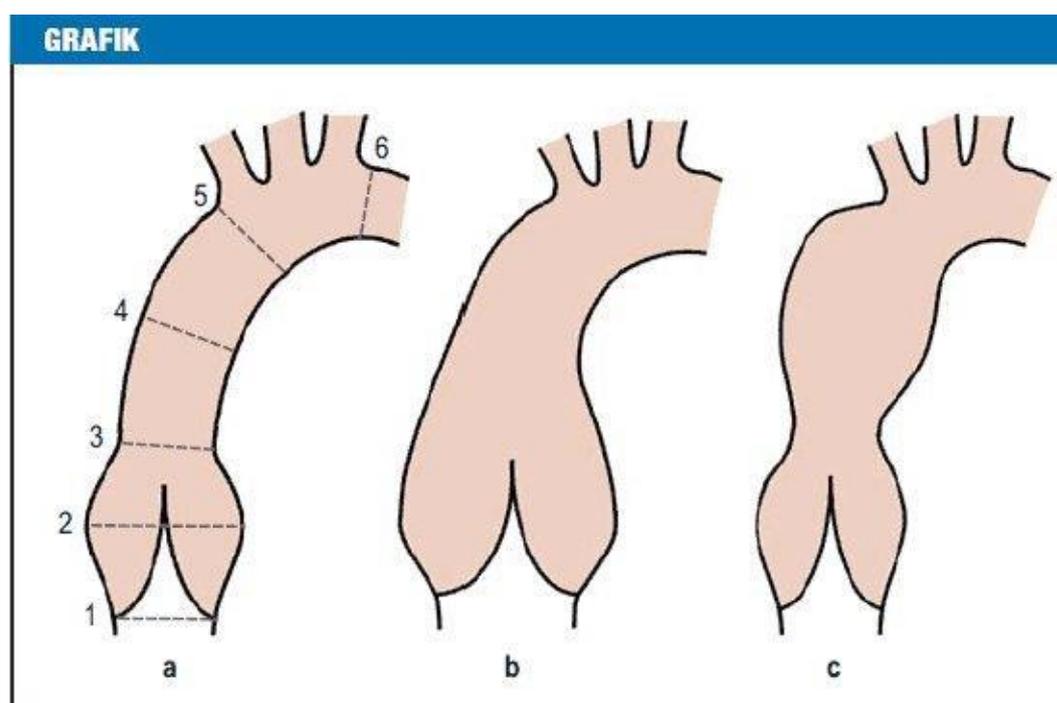
Die Bestimmung der RVEF erfolgte ausschließlich durch die qualitative Abschätzung des Untersuchers. Für die RVEF haben wir einen Normwert von $>38\%$ angenommen (69).

Die Normwerte für die proximale Aorta ascendens lagen bei 30 ± 4 mm für Männer (34mm oberer Normwert) und 27 ± 4 mm (31mm oberer Normwert) für Frauen. Für den Aortenklappenannulus wurden folgende Normwerte angenommen: <29 mm für Männer und <26 mm für Frauen (67).

Die Schweregradeinteilung der Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz erfolgte anhand der Größe des Regurgitationsjets.

2.3 Ausmessungen der Aorta

Die Ausmessungen der Aorta wurden durch das EchoPAC®-Programm (Version 201.54.0, GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Folgende Messungen wurden vorgenommen: Aortenklappenannulus und die aufsteigende Aorta oberhalb des sinotubulären Übergangs.



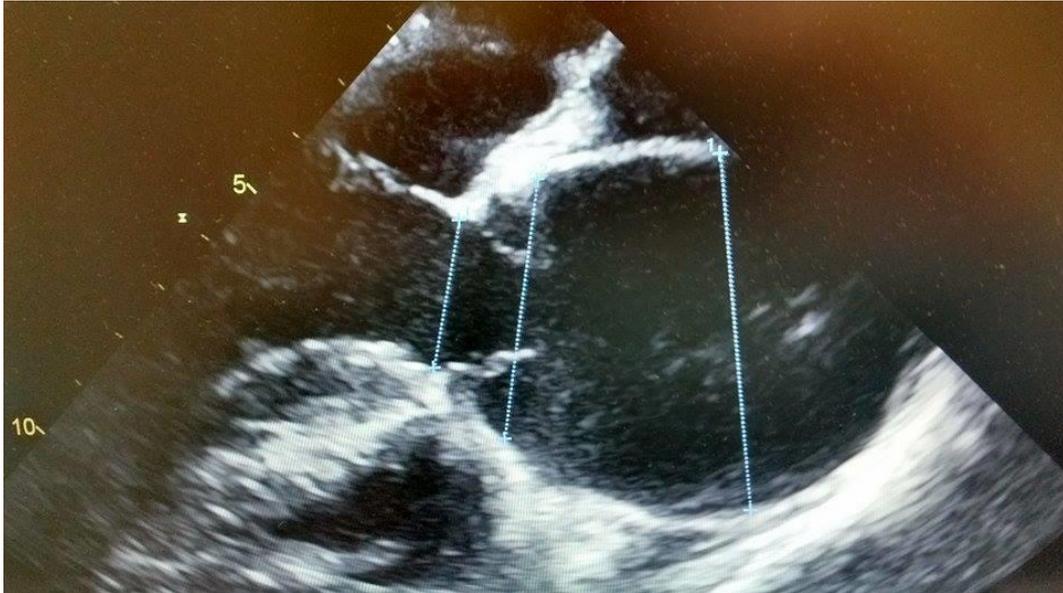
Konfiguration von Aortenwurzel und Aorta ascendens sowie Messpunkte (1–6) zur Bestimmung des aortalen Durchmessers

a) normale Konfiguration, b) typische Aortenwurzeldilatation bei Marfan-Syndrom, c) Aneurysma im tubulären Teil der Aorta ascendens.

Messpunkte: 1 = Aortenannulus, 2 = Sinus Valsalva, 3 = sinotubulärer Übergang, 4 = mittlere Aorta ascendens, 5 = Beginn des Aortenbogens, 6 = Ende des Aortenbogens.

Abbildung 9: Messpunkte an der Aorta, aus (70):
aus Lavall D, Schafers HJ, Bohm M, Laufs U. Aneurysms of the ascending aorta. Dtsch Arztebl Int. 2012;109:227-33. (70). Messpunkt 1= Aortenklappenannulus wurde verwendet. Die Aorta ascendens wurde etwas oberhalb des 3. Messpunktes (Sinotubulärer Übergang) ausgemessen.

Die Messungen wurden im sagittalen Längsachsenschnitt mit einer Anlotebenenangulation von 110-150° durchgeführt.



*Abbildung 10: Beispielbild einer Ausmessung aus dem EchoPAC-Programm:
Die linke Ausmessung ist die Aortenklappenebene, die in der Mitte würde dem Sinus Valsalvae beziehungsweise der Aortenwurzel entsprechen und die rechte Linie beschreibt den Durchmesser der aufsteigenden Aorta. Man erkennt auf dem Bild eine deutliche Dilatation der Aorta ascendens.*

2.4 Ethikvotum

Die Studie wurde durch die lokal zuständige Ethikkommission der Charité genehmigt. Eine informierte Einwilligung der Patienten war bei dieser retrospektiven Analyse obsolet.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte über das SigmaStat® Programm (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland). Einfachere statistische Analysen wie beispielsweise Erhebung von Mittelwerten, Medianen oder prozentualen Häufigkeiten erfolgte auch über Excel® (Version 1805, Microsoft Office, Redmond, Washington, USA) und SPSS® (Version 23, IBM, Armonk, New York, USA). Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von <0.05 angenommen. Die Häufigkeiten von Klappenvitien oder Vorerkrankungen der beiden Geschlechter wurden durch den Chi-Quadrat-Test miteinander verglichen (siehe Tabelle 19-22). Die Geschlechterunterschiede der Patientencharakteristika, der Echokardiographieparameter (LVEF, RVEF, LVEDD, RVEDD) sowie der Laborwerte wurden durch den Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen (siehe Tabelle 17, 18 und 23). Die Geschlechterunterschiede im Überleben wurden durch den Log-Rank-Test ermittelt

(siehe Tabelle 24 und Abbildung 17). Prä- und postoperative Echowerte wurden durch den Wilcoxon Test oder den Chi-Quadrat-Test miteinander verglichen.

Um eine Alphafehler-Kumulierung (Alphafehler-Inflation) auszuschließen, wurde bei multiplen Vergleichen die Bonferroni-Holm-Prozedur angewandt. Die univariable und multivariable logistische Regression wurde benutzt, um unabhängige Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität zu identifizieren. Nur Variablen mit einem p-Wert <0.1 in der univariablen Analyse wurden in die multivariable Analyse eingeschlossen. Daraufhin wurde das Modell anhand des Akaike Informationskriteriums optimiert. Dementsprechend wurden schrittweise die Covariablen mit der geringsten Assoziation zum Outcome ausgeschlossen.

Die Kaplan-Meier-Kurven wurden genutzt um die Auswirkungen der LVEF auf das Langzeitüberleben darzustellen (Abbildung 18).

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

590 Patienten wurden in die statistische Analyse eingeschlossen. 66.6% der Patienten waren männlich. Das mittlere Alter betrug 61.9 Jahre mit einem Bereich von 23 bis 90 Jahren und das mittlere Gewicht lag bei 83.8 kg mit einer Spanne von 44 bis 180kg. Die mittlere Körpergröße wurde mit 175cm verzeichnet und weist ein Minimum von 138cm und ein Maximum von 213cm auf.

74.0% der Patienten hatten einen arteriellen Hypertonus, 12.5% eine koronare Herzkrankheit und 30.9% eine positive Raucheranamnese.

Die komplette Liste der Patientencharakteristika ist in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Patientencharakteristika

Alter, [Jahre]	61.9 ± 13.5
Männlich	393 (66.6)
Größe, [cm]	175 ± 10
Gewicht [kg],	83.8 ± 18
Vorerkrankungen	
■ Hypertension	428 (74.0)
■ Koronare Herzkrankheit	72 (12.5)
■ Diabetes	40 (6.9)
■ Aortenerkrankung	90 (15.6)
■ Positive Familienanamnese bzgl	20 (3.5)
■ Aortenerkrankungen Typ B Aortendissektion	19 (3.3)
■ Nikotiabusus	178 (30.9)
■ Arteriosklerose	54 (9.4)
■ Turner Syndrom	0 (0)

■ Marfan Syndrom	16 (2.8)
■ Hypothyreose	61 (10.6)
Schwangerschaft	1 (0.2)
Drogenabusus	
■ Kokain	3 (0.5)
■ Ritalin	1 (0.2)
■ Alkohol	34 (5.9)

3.2 Präoperative Herzfunktion

Die mittlere präoperative LVEF lag bei $56.4 \pm 10.1\%$. Bei 182 Patienten (entspricht einem Prozentsatz von 30.9%) war die LVEF unter dem Referenzwert von 52% für Männer und 54% für Frauen (67, 68) und somit erniedrigt. Die mittlere präoperative RVEF lag bei $56.7\% \pm 8.8\%$ und war bei 15 Patienten (2.5%) unter dem Referenzwert von 38% (69). $47.6 \pm 7.6\text{mm}$ war die mittlere LVEDD. Bei 60 Patienten (10.2%) lag die LVEDD über dem oberen Referenzwert von 58mm für Männer und 52mm für Frauen (67, 68). Die mittlere RVEDD wurde als $28.3 \pm 3.9\text{mm}$ verzeichnet und bei nur einem Patienten (0.2%) lag sie über dem Referenzwert von 42mm (69).

Präoperative Aortenklappeninsuffizienz und Mitralklappeninsuffizienz (Grad I-IV) wurden in 81.2% und 29.9% der Fälle beschrieben.

Einen präoperativen Perikarderguss hatten 52.2% der Patienten.

Der mittlere Durchmesser der aufsteigenden Aorta war für 446 Patienten vorhanden und lag bei $46.7 \pm 11.5\text{mm}$. Der mittlere Durchmesser des Aortenklappenannulus, verfügbar bei 401 Patienten, wurde als $26.4 \pm 5.9\text{mm}$ verzeichnet. 416 Patienten (93.3%) hatten einen höheren Durchmesser der Aorta ascendens als der obere Normalwert von 34mm für Männer und 31mm für Frauen (67, 68). Der Aortenklappenannulus wurde bei 98 Patienten (24.4%) als erhöht verzeichnet, also über dem Referenzwert von 29mm für Männer und 25mm für Frauen liegend (67, 68). Tabelle 13 zeigt die präoperativen und postoperativen echokardiographischen Parameter im Detail.

Tabelle 13: Herzfunktion

	präoperativ	postoperativ
LVEF [%]	56.4 ± 10.1	55.0 ± 11.3
RVEF [%]	56.7 ± 8.8	54.5 ± 10.0
LVEDD [mm]	47.6 ± 7.6	46.3 ± 7.5
RVEDD [mm]	28.3 ± 3.9	29.1 ± 3.8
AI Grad 0, n (%)	107 (18.8)	342 (70.5)
AI Grad I, n (%)	172 (30.3)	129 (26.6)
AI Grad II, n (%)	181 (31.9)	12 (2.5)
AI Grad III, n (%)	104 (18.3)	2 (0.4)
AI Grad IV, n (%)	4 (0.7)	0 (0)
MI Grad 0, n (%)	362 (61.4)	342 (72.8)
MI Grad I, n (%)	161 (27.3)	113 (24.0)
MI Grad II, n (%)	14 (2.4)	11 (2.3)
MI Grad III, n (%)	1 (0.2)	4 (0.9)
Perikarderguss, n (%)	306 (52.2)	169 (33.1)

LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RVEF, rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD, linksventrikulärer end-diastolischer Diameter; RVEDD, rechtsventrikulärer end-diastolischer Diameter; AI, Aortenklappeninsuffizienz; MI, Mitralklappeninsuffizienz. Präoperativ lagen 568 Werte für die AI und 538 Werte für die MI vor, die %-Zahlen beziehen sich auf diese Werte. Es waren postoperativ für die AI nur 485 Werte und für die MI nur 470 Werte vorhanden, die Prozentgaben beziehen sich auf diese Zahlen.

Des Weiteren wurden die Patienten entsprechend ihrer präoperativen LVEF in drei Gruppen unterteilt: LVEF <35% (n=19), LVEF 35-49% (n=62) und LVEF ≥50% (n=509). Die Gruppen wurden untereinander in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität verglichen (siehe Tabelle 14). Sowohl die Patienten mit einer LVEF <35% als auch die Patienten mit einer moderaten LVEF-Einschränkung von 35-49% wiesen eine signifikant höhere 30-Tages-Mortalität im Vergleich zu den Patienten mit einer LVEF von ≥50% auf (p<0.05; siehe Tabelle 14). Zwischen der Gruppe mit einer stark verminderten LVEF <35% und der Gruppe mit einer moderaten Einschränkung der LVEF von 35-49% bestand kein signifikanter Mortalitätsunterschied.

Tabelle 14: Präoperative LVEF und 30-Tages-Mortalität

Präoperative LVEF (%)	Patienten (n)	30-Tages-Mortalität, n (%)
< 35	19	9 (47.4)*
35-49	62	22 (35.5)*
≥50	509	96 (18.9)

Gesamt p-Wert aus dem Chi Quadrat-Test: <0.001; *bedeutet: adjustierter p<0.05 im Einzelgruppenvergleich zu LVEF ≥50%. LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Weiterhin wurden die Patientencharakteristika der 3 LVEF-Gruppen miteinander verglichen (siehe Tabelle 15). Einzig im Auftreten der KHK lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor (p=0.022).

Tabelle 15: Patientencharakteristika der drei LVEF Gruppen

	LVEF <35%	LVEF 35-49%	LVEF ≥50%	p-Wert
Anzahl, n	19	62	509	
Alter, [Jahre]	60.7 ± 13.1	64.3 ± 13.8	60.5 ± 13.3	0.071
Männlich, n (%)	11 (57.9)	41 (66.1)	341 (67.0)	0.709
Größe [cm]	171.6 ± 6.8	174.6 ± 11.1	175.0 ± 9.6	0.274
Gewicht [kg]	82.7 ± 17	86.7 ± 20.9	83.6 ± 17.7	0.51
BMI [kg/cm ²]	27.9 ± 4.8	28.4 ± 6.1	27.2 ± 4.7	0.34
Vorerkrankungen, n (%)				
Hypertonus	18 (94.7)	42 (71.2)	368 (73.6)	0.104
KHK	3 (15.8)	14 (23.3)	55 (11.0)	0.022
Diabetes	3 (15.8)	3 (5.1)	34 (6.8)	0.267
Aortenerkrankung	2 (10.5)	11 (18.6)	77 (15.4)	0.671
Positive FA	1 (5.3)	3 (5.1)	16 (3.2)	0.689
Typ B Dissektion	0 (0)	1 (1.7)	18 (3.6)	0.529
Nikotinabusus	7 (36.8)	14 (23.7)	157 (31.5)	0.401
Arteriosklerose	4 (21.1)	8 (13.6)	42 (8.4)	0.090

	LVEF <35%	LVEF 35-49%	LVEF ≥50%	p-Wert
Marfan	1 (5.3)	3 (5.1)	12 (2.4)	0.395
Hypothyreose	3 (15.8)	3 (5.1)	55 (11)	0.283
Schwanger	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	-
Kokain	0 (0)	0 (0)	3 (0.6)	-
Ritalin	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	-
Alkohol	1 (5.3)	6 (10.2)	27 (5.4)	0.338

BMI, Body Mass Index; KHK, Koronare Herzkrankheit; FA, Familienanamnese

In Abbildung 11 und 12 ist die Verteilung der präoperativen Aortenklappeninsuffizienz illustriert (siehe Abbildung 11 und 12).

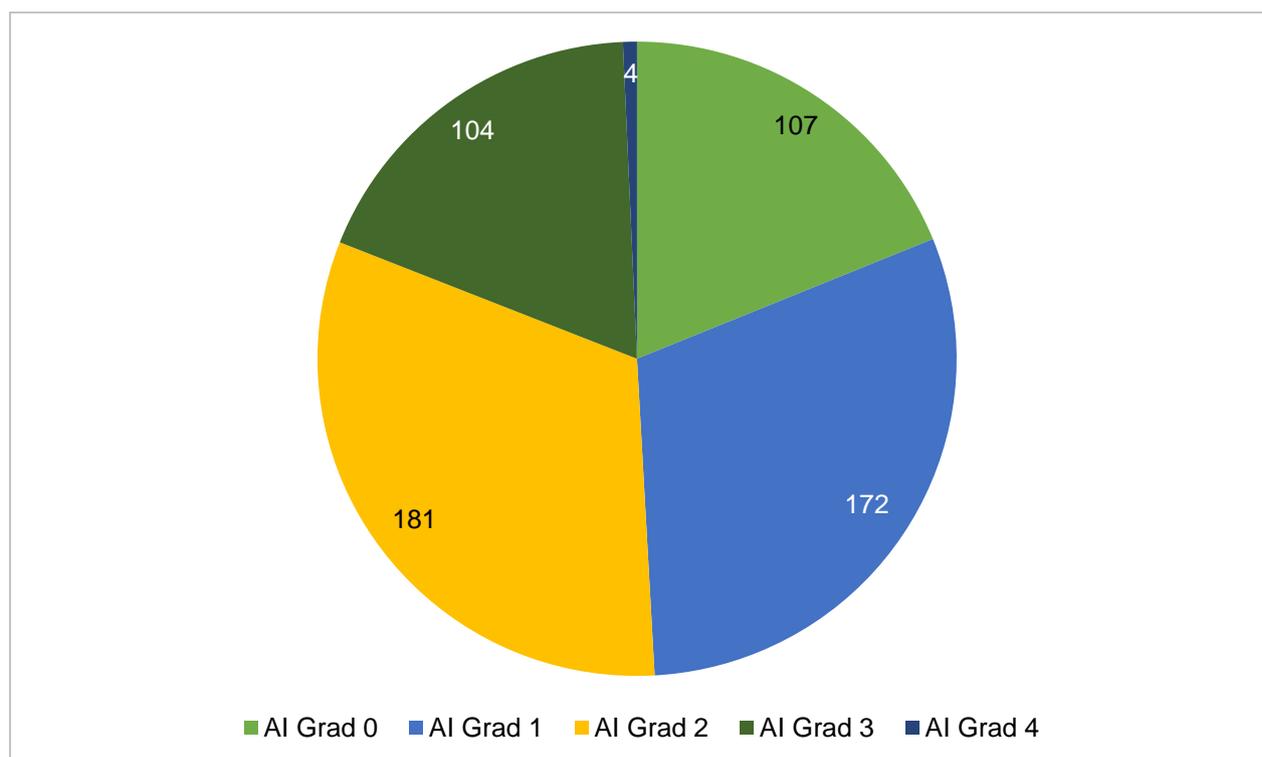


Abbildung 11: Verteilung der präoperativen Aortenklappeninsuffizienz
 Aus der Abbildung geht deutlich hervor, dass die meisten Patienten präoperativ eine Aortenklappeninsuffizienz Grad 2 aufwiesen, und nur 107 der Patienten eine unauffällige Aortenklappe hatten.

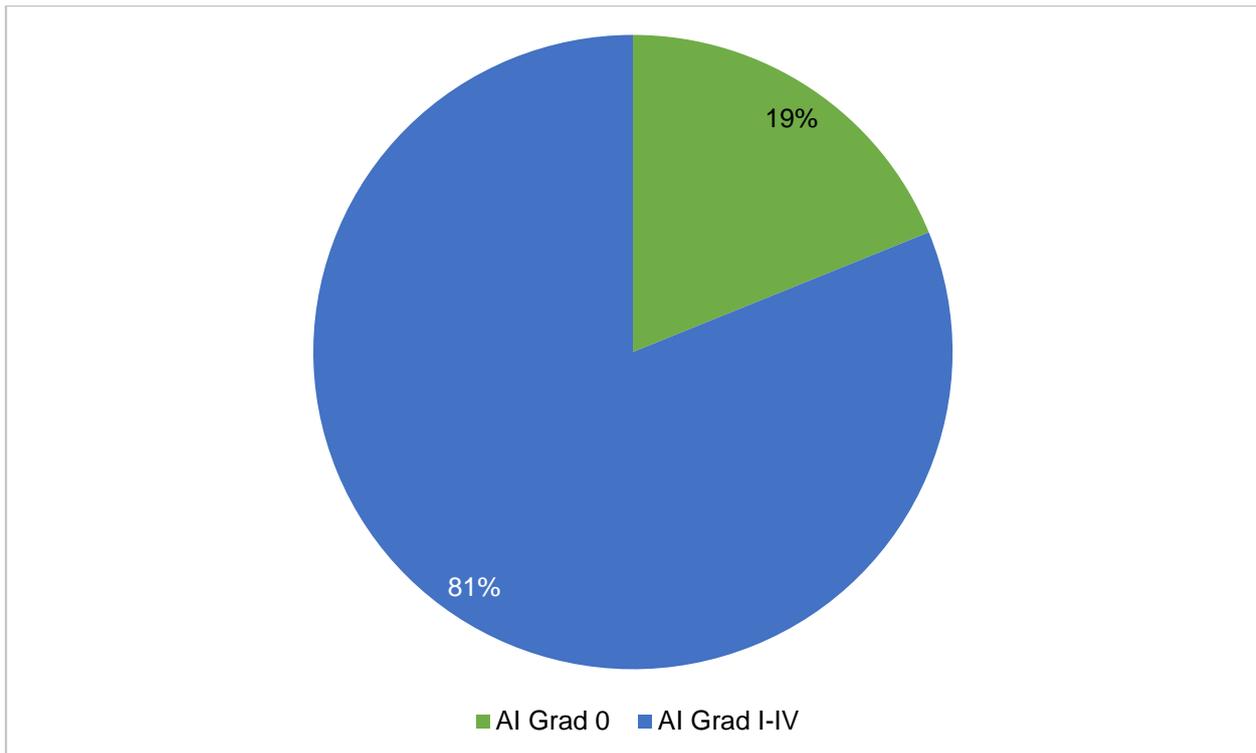


Abbildung 12: Verhältnis der präoperativen Aortenklappe ohne Regurgitation zu dem Vorhandensein einer Aortenklappeninsuffizienz (Grad I-IV): AI, Aortenklappeninsuffizienz; Aus dieser Abbildung geht deutlich hervor, wie groß der Anteil der Patienten mit mindestens einer geringen Aortenklappeninsuffizienz ist. Die %-Zahlen beziehen sich auf die 568 Patienten, bei denen Daten zur Aortenklappe vorhanden waren.

Um die hämodynamische Relevanz des Perikardergusses (PE) präoperativ besser einschätzen zu können, wurden die vorhandenen Perikardergüsse (n=306) anhand ihrer Größe in vier Gruppen eingeteilt: PE <10mm (n=148), PE 10-29mm (n=96), PE 20-29mm (n=31) und PE >29mm (n=8). Von 23 Patienten mit Perikarderguss waren keine Angaben zur Größe vorhanden. Es wurde deutlich, dass die meisten Patienten (48%) mit Perikarderguss einen Erguss <10mm aufwiesen (siehe Abbildung 13).

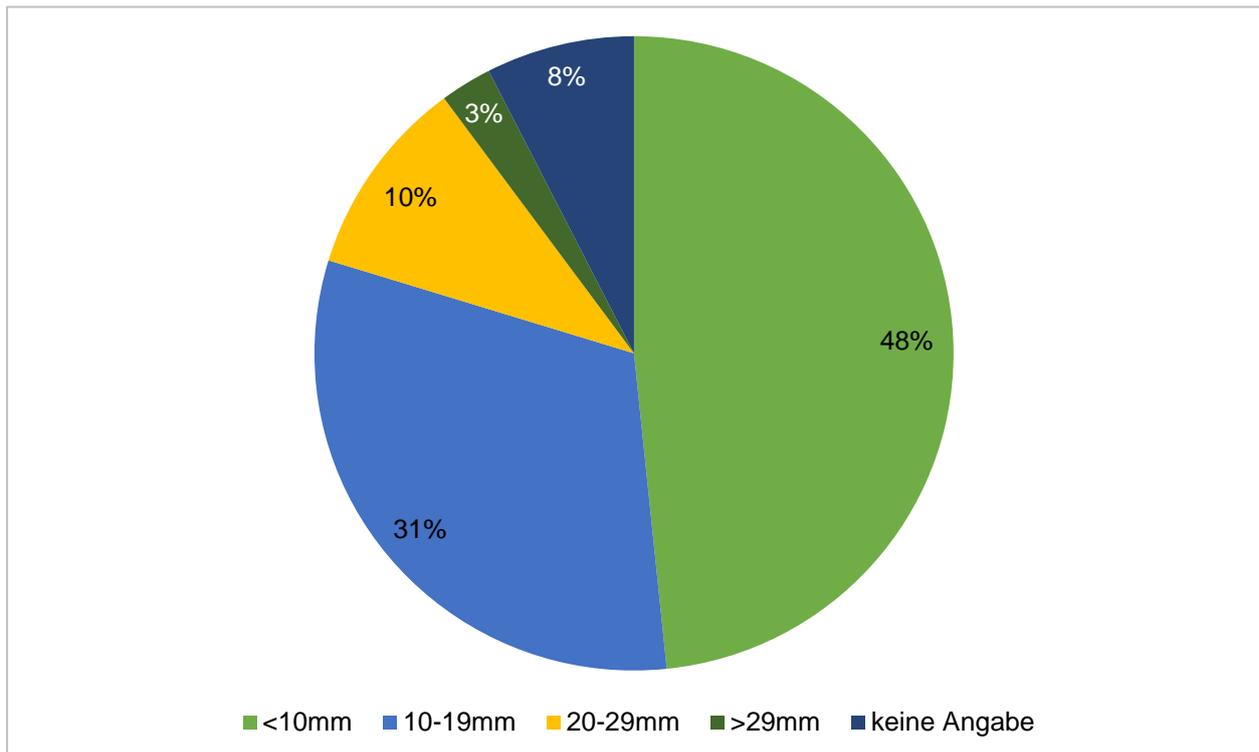


Abbildung 13: Verteilung der Größe des präoperativen Perikardergusses: Beschreibung der Verteilung des Perikardergusses präoperativ. Die Prozentzahlen sind auf die 306 Patienten mit vorhandenem Perikarderguss bezogen.

19.2% (n=113) der Patienten wiesen präoperativ Wandbewegungsstörungen (Kinetikstörungen) des Herzens auf. Die meisten dieser Patienten (36 von 113 Patienten = 31.9%) hatten eine Bewegungsstörung an der Hinterwand (siehe Abbildung 14), danach folgte die globale Wandbewegungsstörung mit 29 Patienten (=25.7%). Es fiel auf, dass besonders die Patienten mit einer erniedrigten LVEF Kinetikstörungen hatten.

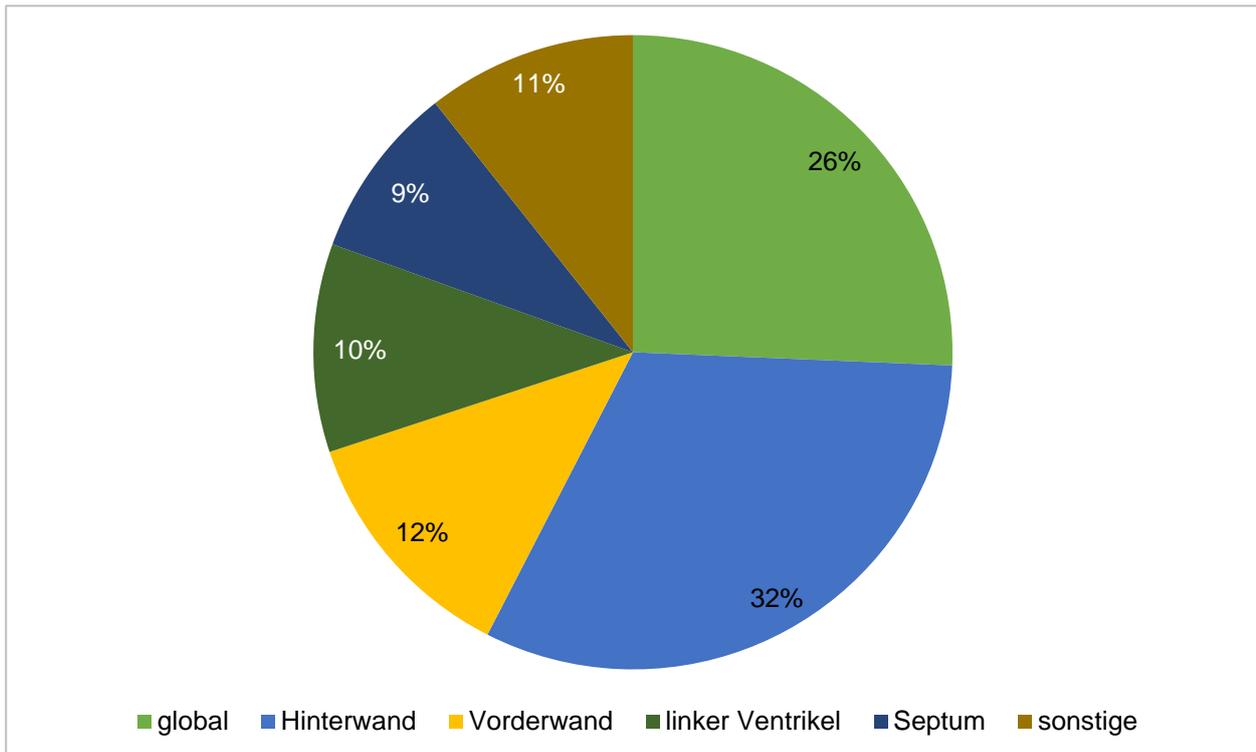


Abbildung 14: Verteilung der präoperativen Kinetikstörungen:
Die Prozentzahlen in der Abbildung sind auf die 113 Patienten (=100%) mit vorhandenen Kinetikstörungen bezogen. Unter „sonstige Kinetikstörungen“ wurden folgende Punkte zusammengefasst: lateral, inferior, apikal, rechter Ventrikel, steife Kinetikstörungen.

3.3 Postoperative Herzfunktion

Die Mittelwerte der Herzparameter (LVEF, RVEF, LVEDD, RVEDD) blieben nach der Operation weitestgehend unverändert. Die Häufigkeit der Aortenklappeninsuffizienz reduzierte sich auf 29.5% (26.6% AI Grad I, 2.5% AI II und 0.4% AI III), während die Rate der Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz annähernd gleich blieb (27.2%). Postoperativ hatten nur noch 33.1% einen Perikarderguss (siehe Tabelle 13: Herzfunktion).

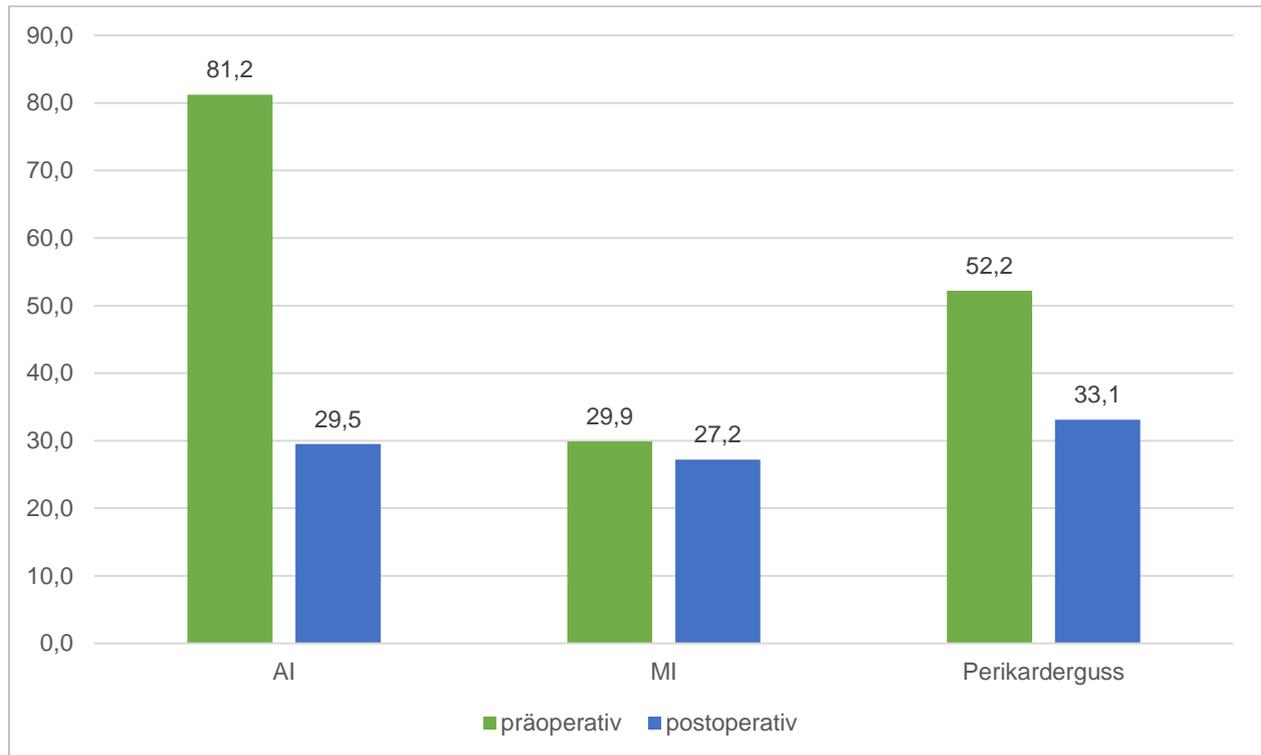


Abbildung 15: Vergleich der Klappenvitien und PE von prä-zu postoperativ
 Abbildung 15 beschreibt den Verlauf der Klappenvitien AI (Aortenklappeninsuffizienz), MI (Mitralklappeninsuffizienz) und des Perikardergusses (PE) von prä- zu postoperativ. Die y-Achse ist in % angegeben. Es ist ein deutlicher Abfall der AI zu sehen, wohingegen die Anzahl der Patienten mit MI nahezu gleich blieb. Auch die Anzahl der Patienten mit Perikarderguss nahm postoperativ ab.

3.4 Laborparameter

Das präoperative CRP lag im Median bei 0.79 mg/dl (0.21-5.01). Die Neutrophilenzahl wurde mit $10.8 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ (8.2-13.8) verzeichnet, wohingegen die Lymphozytenzahl bei $1.22 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ (0.91-1.75) lag. Die Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Ratio (NLR) betrug 9.04 (5.49-12.92).

Abhängig von der Anzahl der Tage zwischen Schmerzbeginn und Operation im Deutschen Herzzentrum Berlin wurden die Patienten in fünf Gruppen unterteilt. Danach wurden deren inflammatorische Laborwerte verglichen. In Gruppe 0 hatten die Patienten die Operation am selben Tag wie das Schmerzeignis. Die Patienten in Gruppe 1, 2 und 3 hatten jeweils einen, zwei bzw. drei Tage zwischen Schmerz und Operation. Gruppe 4 wurde definiert als über drei Tage (4-14 Tage). Die Neutrophilen, weißen Blutzellen (WBC) und die NLR waren signifikant niedriger in Gruppe 4 im Vergleich zur Gruppe 0 ($p < 0.001$). Das heißt, die Patienten mit einer kurzen Zeitspanne zwischen Schmerz und Operation (Gruppe 0) verzeichneten höhere Entzündungswerte. Andererseits war das CRP signifikant höher in Gruppe 4 im Vergleich zur Gruppe 0 ($p < 0.001$) (siehe Tabelle 16 und Abbildung 16).

Tabelle 16: Inflammatorische Laborwerte und die Zeitspanne zwischen Schmerz und Operation

Tage Schmerz-Operation	WBC in $10^3/\mu\text{L}$	Neutrophile in $10^3/\mu\text{L}$	NLR	CRP in mg/dL
0	13.6 (11.0-17.3)	11.5 (8.9-14.4)	10.0 (6.6-13.3)	0.4 (0.1-1.1)
1	13.2 (11.1-16.2)	11.0 (8.7-13.8)	9.4 (5.9-13.1)	0.9 (0.3-3.8) *
2	12.7 (10.2-15.8)	9.6 (7.6-12.1)	7.2 (5.8-10.4)	9.0 (2.4-21.1)##
3	10.5 (9.6-15.7)	7.5 (6.5-12.8)	5.4 (4.5-11.2)	11.9(8.0-18.7) ##
4-14	10.0(8.3-12.5) ##	7.5 (5.8-9.8) ##	4.8 (2.9-8.3) ##	10.4 (5.9-16.1)##

Die Daten sind in Medianen angegeben mit den Intervallen der 25. und 75. Perzentilen in Klammern; *= $p < 0.001$ vs. 0 Tage (Gruppe 0); ,#= $p < 0.001$ vs. 1 Tag (Gruppe 1); Abkürzungen: WBC, weiße Blutzellen; NLR, Neutrophilen zu Lymphozyten Ratio; CRP, C-reaktives Protein;

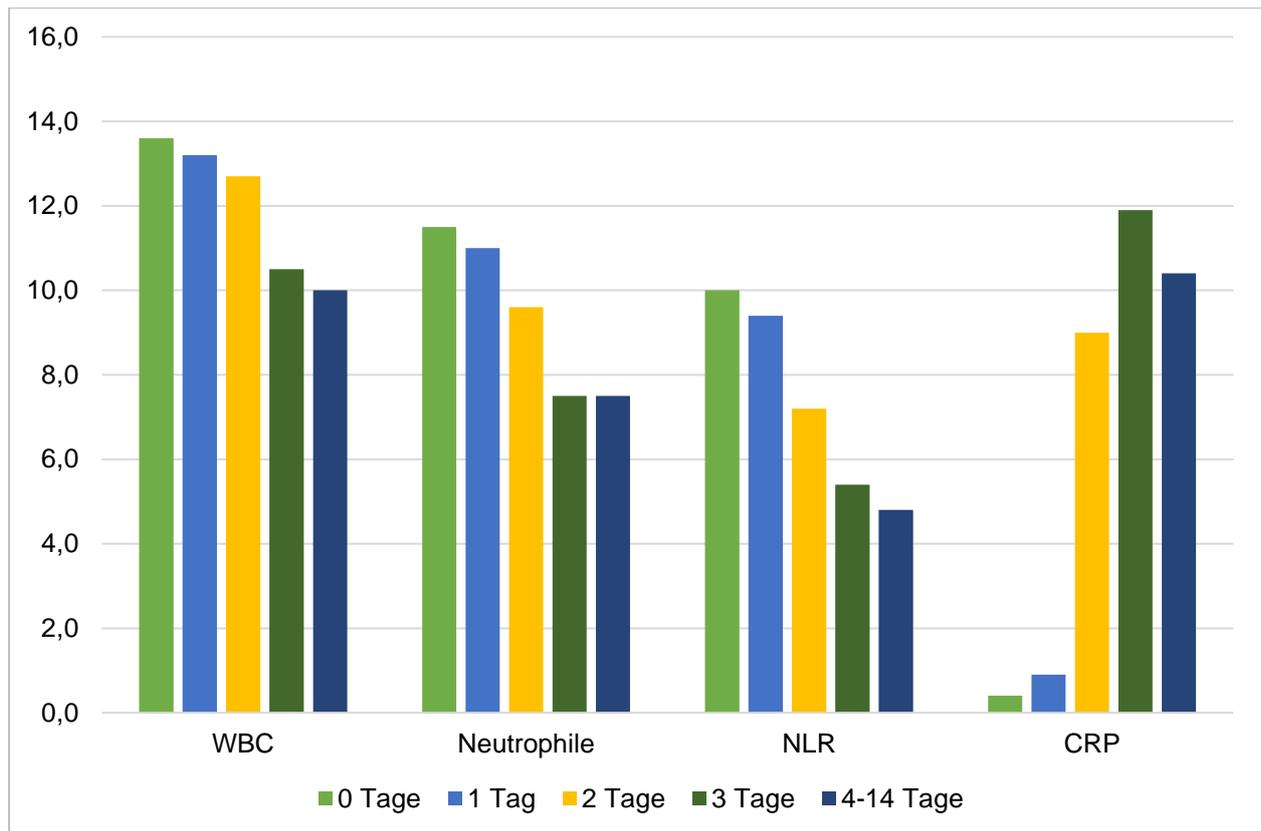


Abbildung 16: Dynamik der Laborwerte

WBC, weiße Blutzellen; NLR, Neutrophilen zu Lymphozyten Ratio; Die Laborwerte sind in ihrer jeweiligen Einheit angegeben (y-Achse); die Laborwerte sind in ihrer Höhe nach den Gruppen 0-4 geordnet. Gruppe 0= 0 Tage zwischen Schmerzbeginn und OP usw. Es ist deutlich zu erkennen, dass in Gruppe 4 (Patienten, bei denen 4-14 Tage zwischen Schmerzbeginn und Operation vergingen) das CRP signifikant höher war als in Gruppe 0 (0 Tage zwischen Schmerzbeginn und OP), wohingegen die Neutrophilen, die WBC und die NLR signifikant höher in Gruppe 0 zu verzeichnen waren.

3.5 Geschlechterunterschiede

Um den Einfluss des Geschlechts auf die Herzparameter, Vorerkrankungen, Laborwerte und das Outcome besser verstehen zu können, verglichen wir die Mittelwerte der Variablen beziehungsweise das jeweilige prozentuale Vorkommen (bei den Vorerkrankungen, Klappeninsuffizienzen und Perikardergüssen) miteinander. Schon bei den Patientencharakteristika (Größe, Gewicht, BMI und Alter) wurden Unterschiede erkennbar: Männer waren im Schnitt schwerer, größer und hatten einen höheren BMI zum Erkrankungszeitpunkt als Frauen (siehe Tabelle 17). Frauen waren im Mittel sechs Jahre älter als Männer bei Einsetzen der Symptomatik (siehe Tabelle 17). Die genannten Patientencharakteristika waren alle hoch signifikant unterschiedlich ($p < 0.001$).

Tabelle 17: Geschlechterunterschiede Patientencharakteristika

	Größe In cm	Gewicht In Kg	BMI Kg/m²	Alter In Jahren
Männer	179.6	89.9	27.8	58.6
Frauen	165.3	71.9	26.3	65.6
p-Wert	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

BMI, Body Mass Index; Angabe aller Werte in Mittelwerten

Auch die Mittelwerte der Echokardiographieparameter wiesen Geschlechterunterschiede auf. Der LVEDD war bei Männern signifikant höher, prä- sowie postoperativ (siehe Tabelle 18), ebenso der RVEDD. Männer hatten zudem eine bessere RVEF präoperativ ($p=0.044$), Frauen dagegen eine bessere LVEF postoperativ ($p=0.004$).

Tabelle 18: Geschlechterunterschiede Echokardiographieparameter

	Präoperativ				Postoperativ			
	LVEDD	RVEDD	LVEF	RVEF	LVEDD	RVEDD	LVEF	RVEF
Männer	49.1	28.8	56.7	56.9	47.9	29.3	54.2	54.2
Frauen	44.8	27.3	55.7	56.2	43.0	28.7	56.6	55.2
p-Wert	<0.001	<0.001	0.29	0.044	<0.001	0.021	0.004	0.451

LVEDD, linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; RVEDD, rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RVEF, rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; Angabe aller Werte in Mittelwerten; Angabe von LVEDD und RVEDD in mm; Angabe von LVEF und RVEF in %.

In dem Auftreten einer Aortenklappeninsuffizienz lagen weder prä- noch postoperativ signifikante Geschlechterunterschiede vor (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Geschlechterunterschiede Aortenklappeninsuffizienz

	Präoperativ					Postoperativ				
	AI 0	AI I	AI II	AI III	AI IV	AI 0	AI I	AI II	AI III	AI IV
Männer	19.0	29.6	30.7	20.1	0.5	70.9	26.1	2.8	0.3	0
Frauen	18.4	31.6	34.2	14.7	1.1	69.8	27.7	1.9	0.5	0
p-Wert	0.857	0.633	0.395	0.119	0.481	0.812	0.708	0.561	0.603	-

AI, Aortenklappeninsuffizienz. Angabe aller Werte in %. die Prozentzahlen sind nur auf die vorhandenen Patientendaten bezogen, fehlende Werte wurden rausgerechnet.

Anhand der Häufigkeiten hatten signifikant mehr Frauen präoperativ eine Mitralklappeninsuffizienz als Männer ($p=0.026$). Dabei ist zu bemerken, dass der häufigste Grad der MI Grad I war, wohingegen bei der Aortenklappeninsuffizienz die meisten Patienten präoperativ einen Grad II verzeichneten (siehe Tabellen 19 und 20).

Tabelle 20: Geschlechterunterschiede Mitralklappeninsuffizienz

	Präoperativ				
	MI 0	MI I	MI II	MI III	MI IV
Männer	70.5	27.6	1.9	0	0
Frauen	60.9	34.6	3.9	0.6	0
p-Wert	0.026	0.092	0.178	-	-

MI, Mitralklappeninsuffizienz. Angabe aller Werte in %; die Prozentzahlen sind nur auf die vorhandenen Patientendaten bezogen, fehlende Werte wurden rausgerechnet.

Des Weiteren hatten Frauen häufiger präoperativ einen Perikarderguss ($p=0.013$), der allerdings nach der Operation deutlicher zurückging als bei den Männern (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Geschlechterunterschiede Perikarderguss

	präoperativ	postoperativ
	PE	PE
Männer	48.6	33.0
Frauen	59.5	33.1
p-Wert	0.013	1.0

PE, Perikarderguss, Angabe der Häufigkeit in %. die Prozentzahlen sind nur auf die vorhandenen Patientendaten bezogen, fehlende Werte wurden rausgerechnet.

Auch in Bezug auf die Vorerkrankungen der Patienten mit Typ A Aortendissektion sind Geschlechterunterschiede zu verzeichnen: Wie zu erwarten, verzeichneten Männer eher als Frauen einen Nikotin- oder Alkoholabusus, wohingegen Frauen häufiger einen Diabetes mellitus oder eine Hypothyreose hatten. Koronare Herzkrankheit und Hypertonus waren relativ gleich verteilt, Männer verzeichneten jedoch mehr Fälle von Arteriosklerose als Frauen (siehe Tabelle 22). Die einzigen Vorerkrankungen bei denen ein signifikanter Geschlechterunterschied vorlag, war der bei Frauen deutlich häufigere Diabetes mellitus ($p=0.003$) sowie die bei Frauen deutlich häufigere Hypothyreose ($p<0.001$).

Tabelle 22: Geschlechterunterschiede Vorerkrankungen

	Männer	Frauen	p-Wert
Vorerkrankungen, n in %			
Hypertonus	73.6	75.0	0.709
Koronare Herzkrankheit	12.5	12.3	0.938
Diabetes mellitus	4.7	11.2	0.003
Aortenerkrankung	15.2	16.4	0.701
Positive Familienanamnese bezüglich Aortenerkrankungen	3.7	3.1	0.715
Typ B Dissektion (zusätzlich)	3.4	3.1	0.835
Nikotinabusus	31.8	29.2	0.534
Arteriosklerose	10.7	6.7	0.113
Turner-Syndrom	0	0	-
Marfan-Syndrom	2.9	2.6	0.827
Hypothyreose	6.0	19.4	<0.001
Kokainmissbrauch	0.8	0	0.215
Alkoholabusus	7.1	3.6	0.093

Die rechte Spalte gibt den p-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test wider und beschreibt, ob ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der jeweiligen Vorerkrankung vorlag. Signifikante p-Werte sind fettgedruckt.

Bezogen auf die Laborwerte aus dem ersten Blutbild nach der Aufnahme im Deutschen Herzzentrum Berlin sind keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen zu nennen (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Geschlechterunterschiede Laborparameter

	Lymphozyten in 10³/μL	Neutrophile in 10³/μL	CRP in mg/dL	NLR
Männer	1.4	11.3	3.7	10.1
Frauen	1.4	11.1	4.2	10.0
p-Wert	0.80	0.48	0.62	0.80

CRP, C-reaktives Protein; NLR, Neutrophilen zu Lymphozyten Ratio; die Laborwerte sind in Mittelwerten angegeben.

Vergleicht man das Outcome der Geschlechter, erkennt man, dass keine relevanten Unterschiede in der 30-Tages-Mortalität zu verzeichnen waren (20.1% zu 22.3%; siehe Tabelle 24). Frauen lebten im Schnitt 1.5 Monate länger (p=0.36; siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Geschlechterunterschiede Überleben

	30-Tages-Mortalität Anzahl Tod n in %	Überleben in Monaten, (95% Konfidenzintervall)
Männer	22.3	82.5 (76.3 – 88.7)
Frauen	20.1	84.0 (75.8 – 92.3)
p-Wert	0.609	0.36

Angabe des Überlebens in Monaten mit dem 95% Konfidenzintervall.

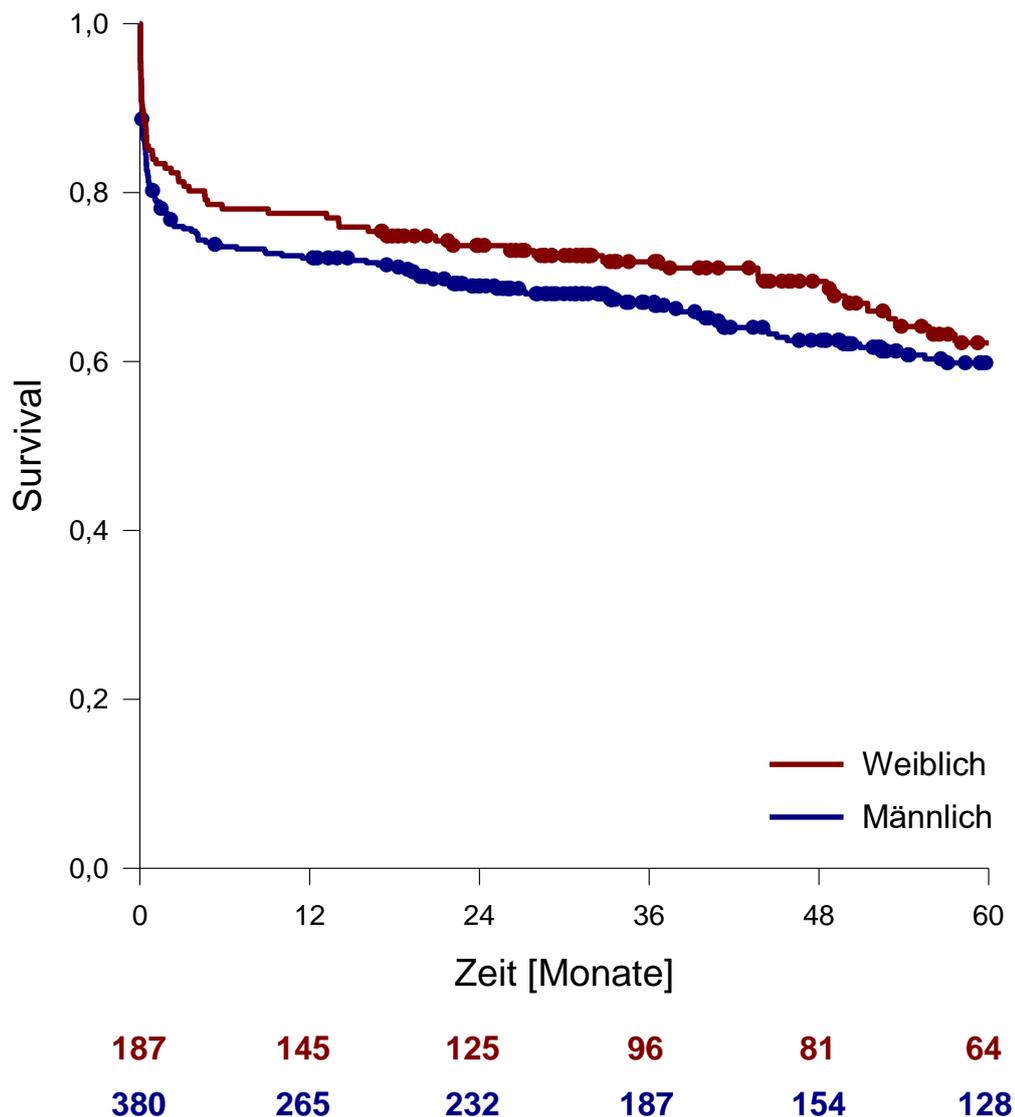


Abbildung 17: Überlebenskurve in Abhängigkeit vom Geschlecht
 Die Überlebenskurve stellt das Überleben der Patienten mit Aortendissektion Typ A in Abhängigkeit des Geschlechts dar. Es ist zu erkennen, dass Frauen im Trend ein besseres Überleben verzeichneten, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Zensierte Patienten werden als Punkte angegeben. Die jeweilige Patientenzahl ist in der gleichen Farbe der Linien unter dem Monatszeitpunkt verzeichnet.

3.6 Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität – univariable Analyse

127 der 590 Patienten (21.5%) starben innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation. In der univariablen Analyse waren folgende Parameter statistisch mit einer erhöhten 30-Tagessterblichkeit assoziiert: präoperativ niedrige LVEF (OR, 0.96, $p < 0.001$), präoperativ

niedrige RVEF (OR, 0.97, $p=0.001$), ein hoher BMI (OR, 1.05, $p=0.025$), das Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit (OR, 2.22 $p=0.003$) oder eines Diabetes mellitus (OR, 2.35 $p=0.013$), die Erkrankung an einer Arteriosklerose (OR, 2.15 $p=0.012$), eine hohe Neutrophilenzahl (OR, 1.07, $p=0.003$), eine hohe Lymphozytenzahl (OR, 1.36, $p=0.014$) sowie eine kürzere Zeitspanne zwischen Schmerzbeginn und Operation (OR, 0.70 $p=0.002$). Eine arterielle Hypertonie, eine erhöhte NLR, ein hohes CRP, eine Aortenklappeninsuffizienz oder aber das Vorhandensein eines Perikardergusses hatten keinen Einfluss auf die 30-Tages-Mortalität.

3.7 Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität – multivariable Analyse

In der multivariablen Analyse (multiple logistische Regression) identifizierten wir ein höheres Alter (OR, 1.046 $p<0.001$), eine präoperative LVEF<50% (OR, 2.48 $p=0.003$), einen hohen BMI (OR, 1.06 $p=0.010$), das Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit (OR, 2.05 $p=0.025$), eine hohe Lymphozyten- (OR, 1.74 $p<0.001$) sowie Neutrophilenzahl (OR, 1.07 $p=0.013$) und eine kürzere Zeitspanne zwischen Schmerz und Operation (OR, 0.81 $p=0.018$) als unabhängige Prädiktoren der 30-Tagessterblichkeit (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Unabhängige Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität

Variablen	Odds ratio	95% CI	p
Alter [Jahre]	1.05	1.03 - 1.07	<0.001
Präoperative LVEF < 50%	2.48	1.37 - 4.48	0.003
BMI [kg/m ²]	1.06	1.01 - 1.11	0.010
Koronare Herzkrankheit	2.05	1.10 - 3.83	0.025
Lymphozyten [10 ³ /μL]	1.74	1.28 - 2.37	<0.001
Neutrophile [10 ³ /μL]	1.07	1.01 - 1.12	0.013
Tage Schmerz - OP [Tage]	0.81	0.68 - 0.97	0.018

LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; BMI, Body Mass Index.

3.8 Kaplan-Meyer-Kurve

In der Kaplan-Meyer-Kurve ist deutlich zu sehen, dass die Patienten mit einer höheren LVEF einen Überlebensvorteil haben. Man erkennt, dass die Differenz des Überlebens der Gruppen vor allem im ersten Monat auftritt, danach laufen die Kurven beinahe parallel (siehe Abbildung 18).

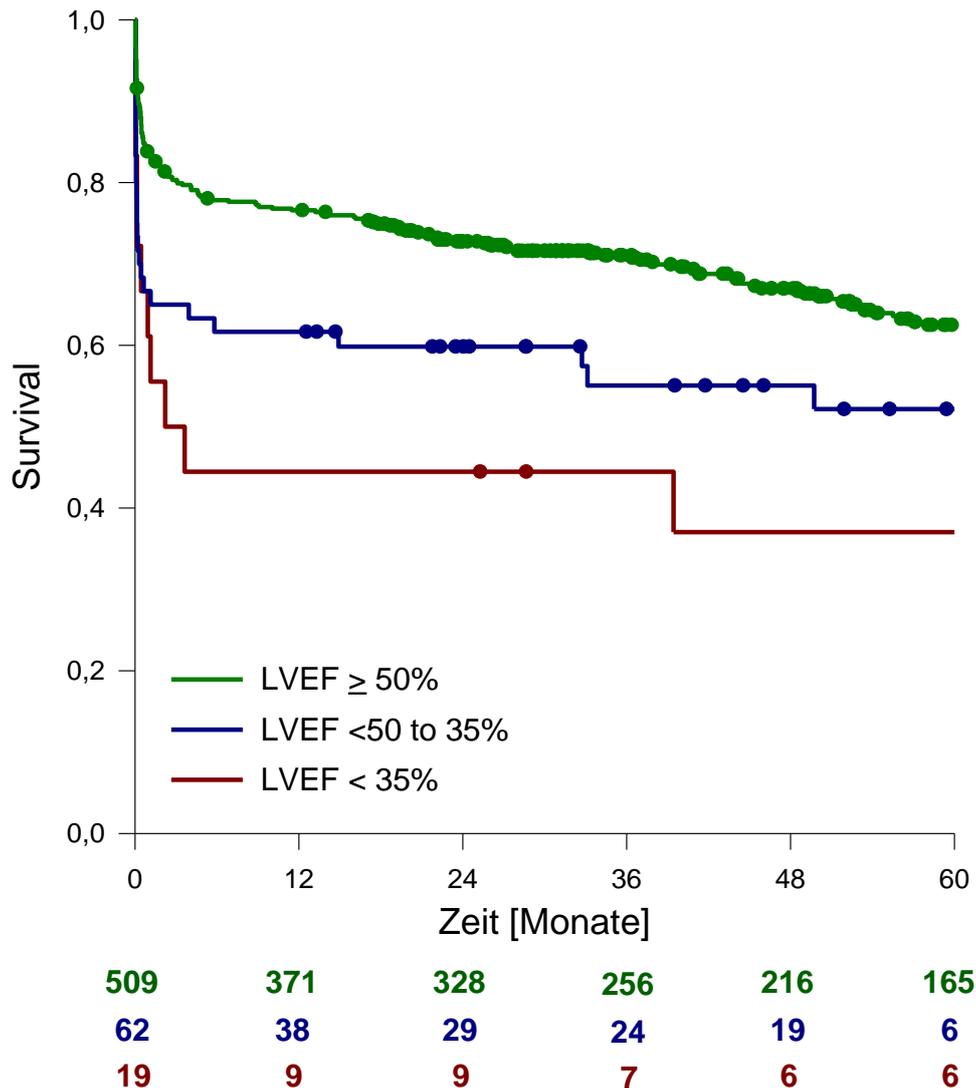


Abbildung 18: Kaplan-Meyer-Überlebenskurve

LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; Die Kaplan-Meyer-Kurve demonstriert das Überleben der Patienten mit einer präoperativen LVEF $\geq 50\%$ (grüne Linie) im Vergleich zu den Patienten mit einer LVEF $< 50\%$ aber $\geq 35\%$ (blaue Linie) und einer LVEF $< 35\%$ (rote Linie). Zensierte Patienten werden als Punkte angegeben. Die jeweilige Patientenzahl ist in der gleichen Farbe der Linien unter dem Monatszeitpunkt verzeichnet.

4 Diskussion

4.1 Darstellung der Hauptergebnisse

Es wurden die prä- und postoperativen Echokardiographiebefunde von 590 Patienten mit Typ A Aortendissektion ausgewertet und Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität analysiert. Die Mittelwerte der Echokardiographieparameter (LVEF, RVEF, LVEDD, RVEDD) waren alle im Referenzbereich und blieben nach der Operation nahezu unverändert. 30.9% der Patienten wiesen präoperativ eine LVEF unter dem Referenzwert von 52% für Männer und 54% für Frauen (67, 68) auf. 10.2% hatten einen erhöhten LVEDD. RVEF und RVEDD waren bei >97% der Patienten im Normbereich. Wie es für dieses Krankheitsbild typisch ist, wiesen 93.3% der Patienten einen erhöhten Durchmesser der Aorta ascendens auf, 24.4% hatten einen dilatierten Aortenklappenannulus. Die Patientenzahl mit Aortenklappeninsuffizienz nahm postoperativ von 81.2% auf 29.5% ab, sicherlich bedingt durch die chirurgische Rekonstruktion der Aortenklappe oder dem Einbau eines biologischen oder mechanischen Aortenklappenersatzes (Aortenklappenprothese). Auch die Anzahl der Patienten mit Perikarderguss besserte sich postoperativ (52.2% präoperativ zu 33.1% postoperativ). Eine Mitralklappeninsuffizienz war präoperativ bei 29.9% der Patienten vorhanden, postoperativ bei 27.2% (nahezu unverändert). In Bezug auf die Geschlechterunterschiede war zu verzeichnen, dass der LVEDD und der RVEDD bei Männern signifikant höher war, prä- sowie postoperativ (siehe Tabelle 18). Männer hatten zudem eine bessere RVEF präoperativ ($p=0.044$), Frauen dagegen eine bessere LVEF postoperativ ($p=0.004$). Frauen hatten präoperativ signifikant häufiger eine Mitralklappeninsuffizienz ($p=0.026$) sowie einen Perikarderguss ($p=0.013$) als Männer (siehe Tabellen 20 und 21). In Bezug auf das Überleben lagen keine Geschlechterunterschiede vor (siehe Tabelle 24 und Abbildung 17). In der multivariablen Analyse identifizierten wir folgende unabhängige Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität: Alter (OR, 1.05 $p<0.001$), LVEF <50% (OR, 2.48 $p=0.003$), hoher BMI (OR, 1.06 $p=0.010$), KHK (OR, 2.05 $p=0.025$), hohe Lymphozyten (OR, 1.74 $p<0.001$), hohe Neutrophile (OR, 1.07 $p=0.013$) und eine kurze Zeitspanne zwischen Schmerz und Operation (OR, 1.08 $p=0.018$). Bereits eine moderate Einschränkung der LVEF (<50%) war mit einer erhöhten 30-Tages-Mortalität assoziiert. Es bestand kein signifikanter Mortalitätsunterschied zwischen den Patienten mit LVEF<35% und denen mit LVEF von 35-49%.

4.2 Kontext zu anderen Studien

127 der 590 Patienten (21.5%) starben innerhalb von 30 Tagen. Diese Prozentzahl liegt innerhalb der Angaben von anderen Studien: Mehta et al. kamen auf 32.5%, die im Krankenhaus verstarben. Die Krankenhausmortalität bei den Patienten mit Typ A Aortendissektion, die eine operative Versorgung erhielten, lag jedoch nur bei 26.9%, wohingegen die Mortalität bei der alleinigen medikamentösen Therapie bei 56.2% angegeben wurde (51). Dieser Fakt unterstreicht erneut die ESC Leitlinie, die eine sofortige operative Sanierung der Typ A Aortendissektion als Therapie vorsieht (4). Hierzu ist jedoch zu bemerken, dass 55% der Patienten in der Studie von Mehta et al. ohne Operation diese aufgrund von medizinisch relevanten Komorbiditäten nicht erhielten. Deswegen ist fraglich, ob die hohe Mortalität allein durch den Fakt der fehlenden operativen Sanierung bedingt ist. Conzelmann et al. kam in seiner Studie an 2137 Patienten auf eine 30-Tages-Mortalität von 16.9% (49) und Chiappini et al. verzeichnete eine nahezu unserem Ergebnis entsprechende Mortalität von 22% (48). Dadurch, dass unsere 30-Tages-Mortalität von 21.5% in dem Rahmen der eben zitierten großen Registerstudien liegt, nehmen wir an, dass unser Ergebnis auch repräsentativ für andere kardiochirurgische Zentren ist.

Der häufigste Risikofaktor für die Typ A Aortendissektion ist die arterielle Hypertonie, die in unserer Studie bei 74.0% der Patienten vorhanden war. Auch hier weisen wir ein nahezu identisches Ergebnis zu anderen Studien auf: Tsai et al. verzeichneten 72.1% mit arteriellem Hypertonus (54). Chen et al. untersuchten in ihrer Studie an 1087 Patienten mit akuter Aortendissektion den Einfluss der arteriellen Hypertonie auf das Outcome (71). Die primären Endpunkte in der Studie waren Krankenhausmortalität und die Langzeitmortalität im Follow-Up. 595 der 1087 Patienten wiesen eine Typ A Aortendissektion auf, die anderen erhielten die Diagnose Typ B Aortendissektion. Die Prävalenz der Hypertonie lag bei 67.4%, wobei diese deutlich höher war bei der Typ B Dissektion als bei der Typ A Dissektion, dort lag sie nur bei 64.2%. Unabhängig von der Stanford-Klassifikation waren die Patienten mit arterieller Hypertonie älter und hatten mehr Komorbiditäten (koronare Herzkrankheit oder Diabetes mellitus). Die Patienten mit Typ A Aortendissektion und arteriellem Hypertonus wiesen zudem höhere Blutdruckwerte bei Aufnahme auf, ein höheres Serumkreatinin und höhere Entzündungswerte im Vergleich zu den Patienten ohne Bluthochdruck. In der multiplen logistischen Regression wurde keine erhöhte Mortalität durch die Hypertonie bei Typ A Aortendissektionen nachgewiesen (71). Dies passt zu

unseren Ergebnissen, wonach die arterielle Hypertonie auch kein Prädiktor der 30-Tages-Mortalität war. Ein protektiver Faktor für die Krankenhausmortalität bei Typ A Aortendissektion war in der Studie von Chen et al. die operative Versorgung. Auch dieser Aspekt unterstreicht erneut die ESC-Leitlinie mit der Empfehlung der sofortigen operativen Versorgung der Typ A Aortendissektion (4).

Die Geschlechterunterschiede unserer Studie in Bezug auf die Vorerkrankungen der Patienten wiesen keine Überraschungen auf: Mehr Männer hatten einen Nikotin- oder Alkoholabusus und damit assoziiert auch eine höhere Prozentzahl an Arteriosklerose, wohingegen Frauen häufiger an Diabetes mellitus ($p=0.003$) und Hypothyreose ($p<0.001$) erkrankt waren. Die einzigen signifikanten Unterschiede waren der Diabetes und die Hypothyreose.

Es gibt eine aktuelle Studie, die den klinischen Unterschied zwischen Männern und Frauen, die eine Operation aufgrund einer akuten Typ A Aortendissektion hatten, untersucht (72). Hierbei waren Frauen signifikant älter ($p<0.001$) und Männer hatten einen signifikant höheren BMI ($p<0.001$) (72). Diese beiden Ergebnisse werden durch unsere Studie unterstützt, in der Frauen ebenfalls signifikant älter waren (65.5 Jahre vs. 58.7 Jahre, $p<0.001$) und Männer einen höheren BMI hatten (27.9 vs. 26.3; $p<0.001$). In der genannten Studie hatten Männer signifikant häufiger eine Raucheranamnese ($p<0.001$) (72). In unserer Studie sahen wir ebenfalls eine höhere Prozentzahl an Rauchern bei den Männern, aber keinen signifikanten Unterschied (31.7% vs. 29%; $p=0.534$). In der Studie war kein Geschlechterunterschied im Kurz- oder Langzeitüberleben zu verzeichnen (siehe Abbildung 19) (72). In unserer Studie sahen wir ebenfalls ein ähnliches Überleben der beiden Geschlechter (siehe Abbildung 17). Suzuki et al. verzeichnete zudem eine höhere Rate an Reoperationen bei den Männern ($p=0.018$).

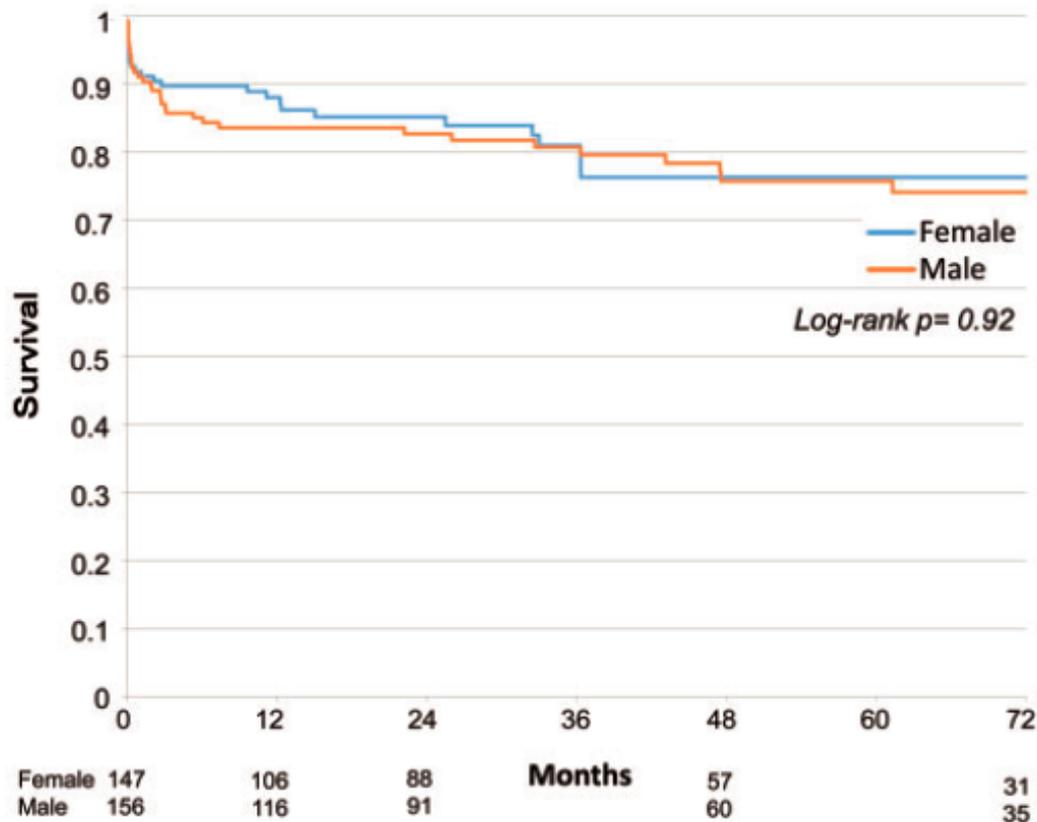


Abbildung 19: Überlebenskurve in Abhängigkeit vom Geschlecht von Suzuki et al. Aus Suzuki T, Asai T, Kinoshita T. *Clinical differences between men and women undergoing surgery for acute Type A aortic dissection. Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018; doi:10.1093/icvts/ivy005. (72). In der Abbildung ist zu erkennen, dass es keinen Überlebensunterschied der beiden Geschlechter gab. Vergleiche hierzu Abbildung 17.

In der Studie von Sobczyk et al. zur Untersuchung der Echokardiographie als diagnostisches Tool zur Detektion der Aortendissektion wurden Herzfunktionsparameter beschrieben (37): Die mittlere LVEF lag bei $49.62\% \pm 11.97$. Die mittlere LVEF in unserer Studienpopulation lag bei $56.4\% \pm 10.1$. In der Studie von Sobczyk et al. wiesen 18.39% der Patienten eine LVEF $\leq 35\%$ auf (37). Bei uns hatten 27 Patienten eine LVEF $\leq 35\%$ (das entspricht einem Prozentsatz von 4.58%). Somit wies unsere Studienpopulation insgesamt gesehen eine bessere Herzfunktion auf als in der genannten Studie, wobei auch bei uns 30.9% (n=182) der Patienten eine erniedrigte LVEF unter den Normwerten von 52% für Männer und 54% für Frauen hatten. Hierzu ist jedoch zu erwähnen, dass die Studie von Sobczyk et al. nur 178 Patienten untersuchte, während unsere Studienpopulation 590 Patienten einschloss.

Im Deutschen Register für akute Aortendissektion Typ A (GERAADA) wurden auch einige Parameter untersucht: 53.1% der Patienten wiesen präoperativ einen Perikarderguss auf (47). Diese Zahl passt gut zu unserem Ergebnis von 52.2%. Hämodynamische Relevanz hatte der Perikarderguss im GERAADA nur bei 21.1% der Patienten (47). Bei uns kommt es darauf an, wie man die hämodynamische Relevanz definiert: 31% wiesen einen Perikarderguss von 10-19mm Größe auf, 10% einen von 20-29mm und nur 3% einen von >29mm. Auch die Häufigkeit der präoperativen Aortenklappeninsuffizienz wurde im GERAADA von Conzelmann et al untersucht: 55.9% der Patienten hatten präoperativ eine AI (Grad I: 9.7%, Grad II: 18.1%, Grad III: 19.1%, Grad IV: 8.6%). Bei uns lag diese Zahl höher bei 81.2%.

Viele Studien untersuchten Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität. Diese beschränkten sich jedoch hauptsächlich auf folgende Variablen: die kardiopulmonale Reanimation, das Vorhandensein von malperfundierten Organen, der wandernde Brustschmerz, ein Pulsdefizit, die Hypotonie oder neurologische Defizite. Aufgrund dessen schlossen wir die Variablen Pulsdefizit und neurologisches Defizit in unsere univariable Analyse mit ein, konnten aber keine signifikant erhöhte Mortalität bei dem Vorhandensein dieser Defizite verzeichnen.

Rampoldi et al. und Tsai et al. nutzten das International Registry of Aortic Dissection (IRAD), um die Mortalität zu untersuchen. Sie identifizierten Alter, Hypotonie, Schock, Tamponade, wandernder Brustschmerz und Pulsdefizit als Prädiktoren der Krankenhausmortalität (52, 54). Die Daten des IRAD wurden weiterhin genutzt, um eine Risikostratifizierung im Rahmen von Scores zu entwickeln, so beispielsweise von Mehta et al. und von Rampoldi et al. (51, 52). Diese Scores finden jedoch bisher klinisch wenig Einsatz. Auch andere Autoren entwickelten Scores aus den in der multivariablen logistischen Regression als signifikant mit der Mortalität assoziierten Variablen (50, 53). Santini et al. fanden das Vorhandensein folgender Parameter unabhängig assoziiert mit einer höheren 30-Tages-Mortalität: Hypotonie, myokardiale Ischämie, mesenteriale Ischämie, akutes Nierenversagen und neurologisches Defizit. Diese Variablen wurden nun anhand ihres Einflusses auf die Mortalität gewichtet und jede Variable erhielt einen eigenen Punktwert, der in den Score miteinfließt (53).

Conzelmann et al. identifizierten in ihrer Studie an 2137 Patienten Alter, kardiopulmonale Reanimation, malperfundierte Organe und längere Operationszeiten als unabhängige Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität (49).

In unserer Studie hatten die Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit eine erhöhte 30-Tages-Mortalität (OR, 2.05 $p=0.025$). Ähnliche Ergebnisse fanden sich in den Studien von Chiappini et al. und Leontyev et al. (48, 50). Chiappini et al. identifizierten generell eine vorbestehende Herzerkrankung als Mortalitätsprädiktor ($p<0.001$) (siehe Abbildung 20) (48), während Leontyev et al. explizit die Vorerkrankung KHK untersuchte. Auch hier führte deren Vorhandensein zu einer signifikant erhöhten Mortalität ($p=0.006$) (50).

Des Weiteren ist die Studie von Goda et al. an 301 Patienten aus dem Jahre 2010 zu nennen (73). Hier wurden in der multivariablen Analyse folgende Parameter als signifikant eingestuft: kardiopulmonale Reanimation, renale Dysfunktion (Kreatinin $> 2\text{mg/dL}$) und die untere Extremitätenischämie. Das Vorhandensein einer Perikardtampnade oder eines Schocks waren keine Risikofaktoren (73). Dieses Ergebnis passt gut zu unserer Studie, in der wir auch keinen Überlebensnachteil durch einen Perikarderguss nachweisen konnten. Dass wir keine erhöhte Mortalität bei dem Vorhandensein eines Perikardergusses erkennen konnten, könnte auch durch den Fakt bedingt sein, dass der Großteil der Patienten einen Erguss $<10\text{mm}$ aufwies (48%, siehe Abbildung 13).

Es gibt weitere kleinere Studien, die Prädiktoren der Krankenhausmortalität bei Patienten mit Typ A Aortendissektion untersuchten. Häufige signifikante Variablen in diesen Studien waren renale Dysfunktion und Ischämien (Extremitäten, intestinal) (74-77).

In der multivariablen Analyse fanden wir eine LVEF von $<50\%$ als unabhängigen Prädiktor der 30-Tages-Mortalität (OR, 2.48 $p=0.003$). Wie der Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Abbildung 18) zu entnehmen ist, entstand dieser Mortalitätsunterschied in der frühen postoperativen Periode, danach laufen die Kurven nahezu parallel. Zudem fanden wir keinen signifikanten Mortalitätsunterschied zwischen einer starken ($<35\%$) und einer moderaten (35-49%) LVEF-Einschränkung. Beide wiesen jedoch im Vergleich zu einer LVEF von $\geq 50\%$ eine erhöhte Mortalität auf ($p<0.05$). Während bei einer starken LVEF Reduktion auf $<35\%$ mit einer erhöhten Mortalität zu rechnen war, überrascht es, dass bereits eine moderate Einschränkung zu einem schlechteren Outcome führt. Dieser Effekt blieb

auch nach dem Hinzufügen von anderen Variablen in der multivariablen logistischen Regression bestehen. Chiappini et al. identifizierten in ihrer Studie ebenfalls eine LVEF von <50% als Prädiktor der Krankenhausmortalität (OR, 1.97 p=0.014), allerdings nur in der univariablen Analyse (48). Chiappini et al. führten eine Studie an 487 Patienten mit der Diagnose Typ A Aortendissektion durch. Sie identifizierten in der multivariablen Analyse wie bereits oben aufgeführt eine vorbestehende Herzerkrankung als Prädiktor der Krankenhausmortalität (p=0.01), sowie die kardiopulmonale Reanimation (p=0.028) (siehe Abbildung 20) (48).

Table 3 Statistically significant risk factors for in-hospital mortality (univariate analysis)

Risk factors	P-value	HR	95% CI
Pre-operative central neurologic deficit	<0.001	2.71	1.66–4.43
Pre-operative anuria	<0.001	1.62	1.37–5.02
Pre-operative shock	<0.001	1.42	1.28–1.62
Cardiopulmonary resuscitation	<0.001	2.17	1.43–3.29
Cardiac tamponade	0.001	2.38	1.15–3.87
Pre-operative creatinine (>1.2 mg/dL)	0.001	1.08	1.03–1.26
ECC time (>180 min)	0.002	1.22	1.08–4.12
Aortic valve regurgitation	0.008	2.05	1.19–3.65
LVEF <50%	0.014	1.97	1.12–3.47
Hypercholesterolaemia	0.022	1.14	1.08–3.75
Pre-existing cardiac disease	0.028	1.94	1.21–4.90
Visceral ischaemia	0.031	3.85	1.12–13.71
Chronic obstructive pulmonary disease	0.038	1.18	1.02–3.11
Arch involvement	0.043	1.02	1.01–1.06

Abbildung 20: Univariate Analyse aus der Studie von Chiappini et al. aus Chiappini B, Schepens M, Tan E, Dell' Amore A, Morshuis W, Dossche K, et al. Early and late outcomes of acute type A aortic dissection: analysis of risk factors in 487 consecutive patients. Eur Heart J. 2005;26:180-6. (48) Die Abbildung zeigt die Variablen LVEF <50% und die vorbestehende Herzerkrankung als signifikante Risikofaktoren für die Krankenhausmortalität. Diese Variablen wurden in unserer Studie ebenfalls als statistisch signifikant eingestuft.

Es wurde bereits gezeigt, dass erhöhte Entzündungswerte wie die weißen Blutzellen das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Horne et al. untersuchten in Bezug auf diese Thematik

3227 Patienten (56). Die Patienten hatten alle eine Koronarangiographie wegen Verdachts auf eine KHK erhalten, wiesen jedoch in ihrer Vorgeschichte keinen Myokardinfarkt auf. Die primären Outcomes waren Tod oder das Entstehen eines Myokardinfarkts. Die inflammatorischen Laborwerte wurden auf ihren Einfluss auf die primären Outcomes hin untersucht. Die Anzahl der weißen Blutzellen, hohe Neutrophile, niedrige Lymphozyten und eine höhere NLR waren unabhängige Prädiktoren der Mortalität/des Auftretens eines Myokardinfarkts (56). Aufgrund dessen untersuchten wir ebenfalls den Einfluss von Subtypen der weißen Blutzellen und des CRP auf die 30-Tages-Mortalität. Dabei identifizierten wir eine erhöhte Neutrophilen- (OR, 1.07 $p=0.013$) und eine erhöhte Lymphozytenzahl (OR, 1.74 $p<0.001$) als unabhängige Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität. Dieses Ergebnis passt gut zu dem von Zhang et al.: In ihrer Studie an 360 Patienten mit akuter Aortendissektion war eine Neutrophilen-Prozentzahl von $>80\%$ mit einer erhöhten Krankenhausmortalität assoziiert (OR, 5.67 $p=0.01$) (55). Weitere Prädiktoren der Krankenhausmortalität in der Studie von Zhang et al. waren Hypotonie, Synkope, ischämische Komplikationen und Nierenfunktionsstörung (siehe Abbildung 21). Auch hier wurde eine Risikostratifizierung anhand eines Scores durchgeführt. Je höher der Punktwert im Score, desto höher das individuelle Risiko des Patienten (55).

Table 2 Multivariate logistic regression for prediction of death.

Model variables	Coefficient	SE	Wald	P	OR (95% CI)
Hypotension (x1)	1.74	0.85	4.17	0.04	5.72 (1.07-20.51)
Syncope (x2)	2.33	1.07	4.71	0.03	8.24 (1.25-33.85)
Ischaemic complications (x3)	1.53	0.86	3.63	0.05	4.67 (1.02-14.63)
Renal dysfunction (x4)	4.39	0.84	17.31	<0.001	31.32 (15.62-123.4)
Type A (x5)	2.61	0.79	8.93	0.001	10.53 (2.89-23.25)
Neutrophil percentage $\geq 80\%$ (x6)	1.74	0.69	4.35	0.01	5.67 (1.47-14.86)
Surgery (x7)	-2.65	0.74	9.79	<0.001	0.07 (0.02-0.3)
Constant	-5.48	0.99	20.59	<0.001	

CI, confidence interval; OR, odds ratio; SE, standard error

Abbildung 21: *Multivariate Analyse aus der Studie von Zhang et al aus Zhang J, Jiang Y, Gao C, Feng J, Wang A. Risk factors for hospital death in patients with acute aortic dissection. Heart Lung Circ. 2015;24:348-53. (55). Die Abbildung zeigt, dass eine Neutrophilen-Prozentzahl von $>80\%$ ein signifikanter Prädiktor der Mortalität war. Dieses Ergebnis passt gut zu unserer multivariablen logistischen Regression, in der eine hohe Neutrophilenzahl ebenfalls ein unabhängiger Prädiktor der 30-Tages-Mortalität war.*

Im Gegensatz zu anderen Studien konnten wir keine signifikante Mortalitätserhöhung bei Patienten mit erhöhten NLR-Werten nachweisen. Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass

die anderen Studien, die die NLR untersuchten, geringere Fallzahlen aufwiesen als unsere Studie (57-61).

Mit dem Gedanken, dass die Entzündungswerte einer gewissen Dynamik nach dem akuten Schmerzereignis unterliegen könnten, untersuchten wir diese in Bezug auf die Zeitspanne zwischen Schmerzbeginn und Operation in unserer Klinik. Dabei wurde offensichtlich, dass das CRP signifikant höher war bei den Patienten, die eine höhere Zeitspanne zwischen Schmerz und OP aufwiesen ($\geq 4 - 14$ Tage). Umgekehrt verhielt es sich bei den WBC, Neutrophilen und der NLR: Diese waren signifikant höher bei den Patienten, die am selben Tag operiert wurden, an dem sie auch das Schmerzereignis hatten (Zeitspanne von 0 Tagen zwischen Schmerz und Operation). Man könnte diesen Effekt wie folgt erklären: Erhöhte Entzündungswerte (Neutrophile und Lymphozyten) waren signifikant mit einer schlechteren 30-Tages-Mortalität assoziiert, ebenso wie eine kurze Zeitspanne zwischen Schmerz und Operation. Das mag einem zuerst verwirrend erscheinen, geht man doch von einer Mortalität von 1-2%/Stunde für dieses Krankheitsbild aus (11). Wenn man nun jedoch annimmt, dass die Patienten, die sich am selben Tag ihres Schmerzereignisses in der Klinik vorstellen, ein stärkeres Akutereignis hatten, werden die Ergebnisse verständlich: die Patienten mit den stärksten Schmerzen haben auch die höchsten Entzündungswerte und werden durch die starke Symptomatik schnell in der Klinik vorstellig. Durch ihre ungünstige Befundkonstellation versterben diese Patienten jedoch auch eher und weisen demnach eine erhöhte 30-Tages-Mortalität auf. Die Patienten mit einigen Tagen zwischen Schmerzeintritt und operativer Sanierung könnten jedoch eher ein subakuterer Geschehen erlebt haben, passend zu ihren niedrigeren Entzündungswerten und dem besseren Überleben. Dass das CRP in der Gruppe mit der größten Zeitspanne zwischen Schmerz und Operation am höchsten war, ist schon durch den verzögerten physiologischen Anstieg ($>6-12h$) von CRP im Blut zu erklären.

4.3 Stärken der Studie

Die Studie weist eine hohe Fallzahl (590 Patienten) von einem eher seltenen Krankheitsbild auf. Die Echokardiographieparameter (LVEF, RVEF, LVEDD, RVEDD) wurden das erste Mal genau untersucht, prä- zu postoperativ verglichen und in Relation zur 30-Tages-Mortalität sowie zum Gesamtüberleben gesetzt. Bereits von Anderen untersuchte

Parameter (Vorerkrankungen, Laborwerte) wurden in unserer Studie an 590 Patienten bestätigt (Neutrophile, koronare Herzkrankheit) oder widerlegt (NLR).

4.4 Limitationen der Studie

Unsere Studie teilt die generellen Limitationen aller retrospektiven Studien. So konnten nur Parameter untersucht werden, die aus den Krankenakten (elektronisch sowie analog) der Patienten hervorgingen. Des Weiteren mussten die Patienten ausgeschlossen werden, von denen keine Echokardiographieparameter vorhanden waren (siehe Abbildung 6). Die echokardiographischen Untersuchungen wurden weiterhin nicht von derselben Person durchgeführt, somit besteht eine gewisse Untersucherabhängigkeit. Wie im Methodikteil (siehe Kapitel 2.2) angegeben, wurden die Ejektionsfraktionen von den Untersuchern zum größten Teil geschätzt und unterliegen somit subjektiven Variationen.

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie waren wir auf die routinemäßig erhobenen Echokardiographiebefunde angewiesen. Insbesondere die Bestimmung der Ejektionsfraktion kann Ungenauigkeiten aufweisen (78), weshalb die entsprechenden Werte in den Befunden auch nur in 5%-Schritten angegeben worden waren. Damit erscheint es durchaus möglich, dass einige Patienten mit Werten der Ejektionsfraktion nahe der beiden cut-offs von 50% bzw. 35% nicht korrekt den entsprechenden Gruppen zugeordnet wurden.

Die untersuchten Patienten wurden alle in dem gleichen Krankenhaus (Singlecenter) behandelt. Dies könnte zu einem Patientenselektionsbias führen. Daher sollten unsere Ergebnisse erneut in einer unabhängigen Patientenkohorte evaluiert werden.

4.5 Ausblick und offene Fragestellungen

30.9% unserer Patienten wiesen präoperativ eine erniedrigte LVEF auf. Es wäre interessant zu erfahren, wodurch die schlechte Pumpfunktion bedingt wurde. Hatten die Patienten bereits eine vorbestehende Herzinsuffizienz oder ist diese durch das Krankheitsgeschehen sekundär bedingt (z.B. durch einen Perikarderguss, eine Aortenklappeninsuffizienz oder eine kardiale Ischämie)? Hierbei ist jedoch zu bemerken, dass nur die niedrige LVEF mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war, nicht jedoch das Vorhandensein eines Perikardergusses oder einer Aortenklappeninsuffizienz. Da die Ursache der LVEF-Erniedrigung nicht aus den Patientenakten hervorgehen kann, müsste entweder ein Follow-

Up der Patienten zu bevorstehenden Herzerkrankungen erfolgen oder es müsste eine prospektive Studie zur Wertigkeit der Echokardiographie bei Aortendissektion durchgeführt werden, bei der jeder Patient dahingehend befragt und untersucht wird. Zudem wäre es interessant die Organmalperfusion (z.B. kardiale Ischämie) als Parameter mit zu untersuchen und somit klären zu können, ob diese ein Grund für die LVEF-Erniedrigung war.

4.6 Fazit

Nach der operativen Sanierung der Aortendissektion sank die Anzahl an Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz und Perikarderguss erheblich, während die Echokardiographieparameter zur Ventrikelfunktion im Mittelwert sowie die Anzahl der Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz weitestgehend unverändert blieben. Die präoperativ erniedrigte LVEF wurde als neuer unabhängiger und starker Prädiktor der 30-Tages-Mortalität identifiziert. Überraschenderweise war nicht nur eine sehr niedrige LVEF von <35% mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, sondern bereits die moderate Einschränkung von <50%. Somit ist bei Patienten mit der Diagnose Typ A Dissektion auf eine LVEF Einschränkung zu achten und sich des erhöhten Risikos bei dem Vorhandensein einer solchen bewusst zu werden. Wir denken, dass unsere Ergebnisse einen Beitrag für zukünftige Scoringsysteme zur Risikostratifizierung bei Patienten mit Typ A Aortendissektion leisten können. Somit könnte die Prognose des Patienten schneller eingeschätzt und die entsprechenden therapeutischen Optionen angewandt werden.

Literaturverzeichnis

1. von Kodolitsch Y BD, Eggebrecht H, Dieckmann C, Jakob H, Meinertz T, Erbel R. Das akute Aortensyndrom. *Dtsch Arztebl.* 2003;100:A326-A33.
2. von Kodolitsch Y, Schwartz AG, Nienaber CA. Clinical prediction of acute aortic dissection. *Arch Intern Med.* 2000;160:2977-82.
3. Criado FJ. Aortic dissection: a 250-year perspective. *Tex Heart Inst J.* 2011;38:694-700.
4. 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, Guidelines ESCCfP. 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;35:2873-926.
5. Crawford ES, Svensson LG, Coselli JS, Safi HJ, Hess KR. Surgical treatment of aneurysm and/or dissection of the ascending aorta, transverse aortic arch, and ascending aorta and transverse aortic arch. Factors influencing survival in 717 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98:659-73.
6. DeBakey ME, McCollum CH, Crawford ES, Morris GC, Jr., Howell J, Noon GP, Lawrie G. Dissection and dissecting aneurysms of the aorta: twenty-year follow-up of five hundred twenty-seven patients treated surgically. *Surgery.* 1982;92:1118-34.
7. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, Dirsch O, Eber B, Haverich A, Rakowski H, Struyven J, Radegran K, Sechtem U, Taylor J, Zollikofer C, Klein WW, Mulder B, Providencia LA, Task Force on Aortic Dissection ESoC. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J.* 2001;22:1642-81.
8. Pretre R, Von Segesser LK. Aortic dissection. *Lancet.* 1997;349:1461-4.

9. 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;283:897-903.
10. 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;99:1331-6.
11. Hirst AE, Jr., Johns VJ, Jr., Kime SW, Jr. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1958;37:217-79.
12. Meszaros I, Morocz J, Szlavi J, Schmidt J, Tornoci L, Nagy L, Szep L. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest*. 2000;117:1271-8.
13. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM, Oxford Vascular S. 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;127:2031-7.
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;167:2806-12.
15. 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;114:2611-8.
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. 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.

18. 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;32:385-94.
19. Rabus MB, Eren E, Erkanli K, Alp M, Yakut C. Does acute aortic dissection display seasonal variation? *Heart Surg Forum*. 2009;12:E238-40.
20. Kurz S, Gieb M, Kuppe H, Tsokos M, Buschmann C. Stanford's Acute Aortic Dissection Type A - Pitfalls and Implications for Emergency Medical Practice. *Notarzt*. 2017;33:20-4.
21. Hansen MS, Nogareda GJ, Hutchison SJ. Frequency of and inappropriate treatment of misdiagnosis of acute aortic dissection. *Am J Cardiol*. 2007;99:852-6.
22. 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, International Registry of Acute Aortic Dissection I. Correlates of delayed recognition and treatment of acute type A aortic dissection: the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2011;124:1911-8.
23. Baguet JP, Chavanon O, Sessa C, Thony F, Lantelme P, Barone-Rochette G, Mallion JM. European Society of Hypertension scientific newsletter: hypertension and aortic diseases. *J Hypertens*. 2012;30:440-3.
24. Golledge J, Eagle KA. Acute aortic dissection. *Lancet*. 2008;372:55-66.
25. Nienaber CA, Clough RE. Management of acute aortic dissection. *Lancet*. 2015;385:800-11.
26. Cregler LL. Aortic dissection and cocaine use. *Am Heart J*. 1992;124:1665.
27. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation*. 2005;111:e150-7.
28. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol*. 1986;103:2499-509.
29. Giampietro PF, Raggio C, Davis JG. Marfan syndrome: orthopedic and genetic review. *Curr Opin Pediatr*. 2002;14:35-41.

30. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick VA. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet.* 1988;29:581-94.
31. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;62:417-26.
32. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordworth P, De Paepe AM. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:476-85.
33. 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, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice G, American Association for Thoracic S, American College of R, American Stroke A, Society of Cardiovascular A, Society for Cardiovascular A, Interventions, Society of Interventional R, Society of Thoracic S, Society for Vascular M. 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:e266-369.
34. Rogers AM, Hermann LK, Booher AM, Nienaber CA, Williams DM, Kazerooni EA, Froehlich JB, O'Gara PT, Montgomery DG, Cooper JV, Harris KM, Hutchison S, Evangelista A, Isselbacher EM, Eagle KA, Investigators I. Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at initial presentation: results from the international registry of acute aortic dissection. *Circulation.* 2011;123:2213-8.

35. Nazerian P, Mueller C, Soeiro AM, Leidel BA, Salvadeo SAT, Giachino F, Vanni S, Grimm K, Oliveira MT, Jr., Pivetta E, Lupia E, Grifoni S, Morello F, Investigators AD. Diagnostic Accuracy of the Aortic Dissection Detection Risk Score Plus D-Dimer for Acute Aortic Syndromes: The ADVISED Prospective Multicenter Study. *Circulation*. 2018;137:250-8.
36. Erbel R, Mohr-Kahaly S, Oelert H, Iversen S, Jakob H, Thelen M, Just M, Meyer J. Diagnostic goals in aortic dissection. Value of transthoracic and transesophageal echocardiography. *Herz*. 1992;17:321-37.
37. Sobczyk D, Nycz K. Feasibility and accuracy of bedside transthoracic echocardiography in diagnosis of acute proximal aortic dissection. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;13:15. doi: 10.1186/s12947-015-0008-5.
38. Jansen Klomp WW, Peelen LM, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Van't Hof AW, Grandjean JG, Nierich AP. Modified transesophageal echocardiography of the dissected thoracic aorta; a novel diagnostic approach. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016;14:28. doi: 10.1186/s12947-016-0071-6.
39. Weigang E, Conzelmann LO, Vahl C-F. Was gibt es Neues in der Aortenbogenchirurgie? In: Meßner K, Jähne J, Neuhaus P: Was gibt es Neues in der Chirurgie? Jahresband 2010. By ecomed MEDIZIN, Hüthig Jehle Rehm GmbH, Landsberg. 2010;1:247-60.
40. Fukunaga N, Saji Y, Kanemitsu H, Koyama T. Prolonged Antegrade Cerebral Perfusion via Right Axillary Artery (>=60 min) Does Not Affect Early Outcomes in a Repair of Type A Acute Aortic Dissection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;21:557-63.
41. 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;96:2135-41.
42. 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;148:2888-94.

43. Castrovinci S, Pacini D, Di Marco L, Berretta P, Cefarelli M, Murana G, Alfonsi J, Pantaleo A, Leone A, Di Eusanio M, Di Bartolomeo R. Surgical management of aortic root in type A acute aortic dissection: a propensity-score analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50:223-9.
44. Merlo AE, Chauhan D, Pettit C, Hong KN, Saunders CR, Chen C, Russo MJ. Outcomes following emergent open repair for thoracic aortic dissection are improved at higher volume centers in direct admissions and transfers. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11:118. doi: 10.1186/s13019-016-0529-5.
45. 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;66:350-8.
46. Geirsson A, Ahlsson A, Franco-Cereceda A, Fuglsang S, Gunn J, Hansson EC, Hjortdal V, Jarvela K, Jeppsson A, Mennander A, Nozohoor S, Olsson C, Pan E, Wickbom A, Zindovic I, Gudbjartsson T. Hospital volumes and later year of operation correlates with better outcomes in acute Type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53:276-81.
47. Conzelmann LO, Dapunt O, Kallenbach K, Karck M, Weigang E. Deutsches Register für akute Aortendisektion Typ A (GERAADA): Motiv, Entwicklung, erste Erkenntnisse, Vision. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie.* 2009;23:298-304.
48. Chiappini B, Schepens M, Tan E, Dell' Amore A, Morshuis W, Dossche K, Bergonzini M, Camurri N, Reggiani LB, Marinelli G, Di Bartolomeo R. Early and late outcomes of acute type A aortic dissection: analysis of risk factors in 487 consecutive patients. *Eur Heart J.* 2005;26:180-6.
49. Conzelmann LO, Weigang E, Mehlhorn U, Abugameh A, Hoffmann I, Blettner M, Etz CD, Czerny M, Vahl CF, Investigators G. 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:e44-52.

50. Leontyev S, Legare JF, Borger MA, Buth KJ, Funkat AK, Gerhard J, Mohr FW. Creation of a Scorecard to Predict In-Hospital Death in Patients Undergoing Operations for Acute Type A Aortic Dissection. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:1700-6.
51. Mehta RH, Suzuki T, Hagan PG, Bossone E, Gilon D, Llovet A, Maroto LC, Cooper JV, Smith DE, Armstrong WF, Nienaber CA, Eagle KA, International Registry of Acute Aortic Dissection I. Predicting death in patients with acute type a aortic dissection. *Circulation.* 2002;105:200-6.
52. Rampoldi V, Trimarchi S, Eagle KA, Nienaber CA, Oh JK, Bossone E, Myrmel T, Sangiorgi GM, De Vincentiis C, Cooper JV, Fang J, Smith D, Tsai T, Raghupathy A, Fattori R, Sechtem U, Deeb MG, Sundt TM, 3rd, Isselbacher EM, International Registry of Acute Aortic Dissection I. Simple risk models to predict surgical mortality in acute type A aortic dissection: the International Registry of Acute Aortic Dissection score. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:55-61.
53. Santini F, Montalbano G, Casali G, Messina A, Iafrancesco M, Luciani GB, Rossi A, Mazzucco A. Clinical presentation is the main predictor of in-hospital death for patients with acute type A aortic dissection admitted for surgical treatment: a 25 years experience. *Int J Cardiol.* 2007;115:305-11.
54. Tsai TT, Trimarchi S, Nienaber CA. Acute aortic dissection: perspectives from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:149-59.
55. Zhang J, Jiang Y, Gao C, Feng J, Wang A. Risk factors for hospital death in patients with acute aortic dissection. *Heart Lung Circ.* 2015;24:348-53.
56. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB, Intermountain Heart Collaborative Study G. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1638-43.
57. Lafci G, Cicek OF, Uzun HA, Yalcinkaya A, Diken AI, Turak O, Cagli K, Tasoglu I, Gedik HS, Korkmaz K, Gunertem OE, Cagali K. Relationship of admission neutrophil-to-lymphocyte ratio with in-hospital mortality in patients with acute type I aortic dissection. *Turk J Med Sci.* 2014;44:186-92.

58. Karakoyun S, Gursoy MO, Akgun T, Ocal L, Kalcik M, Yesin M, Erdogan E, Kulahcioglu S, Bakal RB, Koksall C, Yildiz M, Ozkan M. Neutrophil-lymphocyte ratio may predict in-hospital mortality in patients with acute type A aortic dissection. *Herz*. 2015;40:716-21.
59. Kalkan ME, Kalkan AK, Gundes A, Yanartas M, Ozturk S, Gurbuz AS, Ozturk D, Iyigun T, Akcakoyun M, Emiroglu MY, Tuncer MA, Koksall C. Neutrophil to lymphocyte ratio: a novel marker for predicting hospital mortality of patients with acute type A aortic dissection. *Perfusion*. 2017;32:321-327.
60. Sbarouni E, Georgiadou P, Analitis A, Voudris V. High neutrophil to lymphocyte ratio in type A acute aortic dissection facilitates diagnosis and predicts worse outcome. *Expert Rev Mol Diagn*. 2015;15:965-70.
61. Oz K, Iyigun T, Karaman Z, Celik O, Akbay E, Akinc O, Erkanli K. Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Risk Factors for Mortality in Patients with Stanford Type A Aortic Dissection. *Heart Surg Forum*. 2017;20:E119-E23.
62. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102:653-7.
63. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, Capodilupo R. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;107:433-8.
64. Booher AM, Isselbacher EM, Nienaber CA, Trimarchi S, Evangelista A, Montgomery DG, Froehlich JB, Ehrlich MP, Oh JK, Januzzi JL, O'Gara P, Sundt TM, Harris KM, Bossone E, Pyeritz RE, Eagle KA, Investigators I. The IRAD classification system for characterizing survival after aortic dissection. *Am J Med*. 2013;126:730 e19-24.
65. Huenges K, Dreyer J, Panholzer B, Grothusen C, Renner J, Schafer P, Freundt M, Schoeneich F, Schottler J, Rahimi-Barfeh A, Cremer J, Haneya A. Iatrogenic Catheter-Induced Acute Aortic Dissection Type A after Coronary Angiography-A Retrospective Consecutive Case Series. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;65:85-9.
66. Flachskampf FA. Linker Ventrikel und Kardiomyopathien in Kursbuch Echokardiographie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2017:100-254.

67. 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 JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.
68. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ, Chamber Quantification Writing G, American Society of Echocardiography's G, Standards C, European Association of E. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1440-63.
69. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685-713.
70. Lavall D, Schafers HJ, Bohm M, Laufs U. Aneurysms of the ascending aorta. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109:227-33.
71. Chen ZR, Huang B, Fan XH, Lu HS, Zhao ZH, Hui RT, Yang YM, Zhu J, Zhang S. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute aortic dissection: impact of hypertension. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2016;44:220-5.
72. Suzuki T, Asai T, Kinoshita T. Clinical differences between men and women undergoing surgery for acute Type A aortic dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;26:944-950.
73. Goda M, Imoto K, Suzuki S, Uchida K, Yanagi H, Yasuda S, Masuda M. Risk analysis for hospital mortality in patients with acute type a aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:1246-50.

74. Apaydin AZ, Buket S, Posacioglu H, Islamoglu F, Calkavur T, Yagdi T, Ozbaran M, Yuksel M. Perioperative risk factors for mortality in patients with acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:2034-9.
75. Kawahito K, Adachi H, Yamaguchi A, Ino T. Preoperative risk factors for hospital mortality in acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1239-43.
76. Kazui T, Washiyama N, Bashar AH, Terada H, Suzuki T, Ohkura K, Yamashita K. Surgical outcome of acute type A aortic dissection: analysis of risk factors. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:75-81.
77. Goossens D, Schepens M, Hamerlijnck R, Hartman M, Suttorp MJ, Koomen E, Vermeulen F. Predictors of hospital mortality in type A aortic dissections: a retrospective analysis of 148 consecutive surgical patients. *Cardiovasc Surg.* 1998;6:76-80.
78. Klæboe LG, Edvardsen T. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. *J Echocardiogr.* 2018; doi: 10.1007/s12574-018-0405-5. [Epub ahead of print].

Darstellungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildungsnr.	Titel	Seite
Abbildung 1:	Klassifikation der Aortendissektion.....	2
Abbildung 2:	neue Klassifikation der Aortendissektion.....	3
Abbildung 3:	Saisonale Häufung der Typ A Aortendissektion	4
Abbildung 4:	Sensitivität des Aortic Dissection Detection Risk Scores	11
Abbildung 5:	Verteilung der Arten der Typ A Dissektion im DHZB von 2006-2015:	22
Abbildung 6:	Fließdiagramm zu den Ein-und Ausschlusskriterien der Patienten	23
Abbildung 7:	Berechnung der LVEF nach der Scheibchensummationsmethode	27
Abbildung 8:	Messpunkte am rechten Ventrikel	29
Abbildung 9:	Messpunkte an der Aorta, aus (70):	30
Abbildung 10:	Beispielbild einer Ausmessung aus dem EchoPAC-Programm:	31
Abbildung 11:	Verteilung der präoperativen Aortenklappeninsuffizienz	37
Abbildung 12:	Verhältnis der präoperativen Aortenklappe ohne Regurgitation zu dem Vorhandensein einer Aortenklappeninsuffizienz (Grad I-IV):.....	38
Abbildung 13:	Verteilung der Größe des präoperativen Perikardergusses:	39
Abbildung 14:	Verteilung der präoperativen Kinetikstörungen:	40
Abbildung 15:	Vergleich der Klappenvitien und PE von prä-zu postoperativ	41
Abbildung 16:	Dynamik der Laborwerte	43
Abbildung 17:	Überlebenskurve in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	49
Abbildung 18:	Kaplan-Meyer-Überlebenskurve.....	51
Abbildung 19:	Überlebenskurve in Abhängigkeit vom Geschlecht von Suzuki et al.	56
Abbildung 20:	Univariate Analyse aus der Studie von Chiappini et al.....	59
Abbildung 21:	Multivariate Analyse aus der Studie von Zhang et al	60

Tabellenverzeichnis

Tabellennr.	Titel	Seite
Tabelle 1:	Symptome und Komplikationen bei Typ A Aortendissektion, modifiziert nach (4).....	6
Tabelle 2:	Risikofaktoren für Aortendissektionen, modifiziert nach (8, 25):.....	8
Tabelle 3:	diagnostische Ziele bei akuten Aortendissektionen, nach (4, 36):.....	12
Tabelle 4:	Vergleich der verschiedenen diagnostischen Tools zur Diagnose einer Typ A Aortendissektion, Werte aus (4).....	13
Tabelle 5:	Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität_1.....	16
Tabelle 6:	Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität_2.....	17
Tabelle 7:	Definition der Einteilung der Typ A Aortendissektion.....	22
Tabelle 8:	Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der LVEF.....	26
Tabelle 9:	Normwerte der LVEF, Werte aus (67).....	28
Tabelle 10:	Einteilung LVEF.....	28
Tabelle 11:	Normwerte des LVEDD, Werte aus (67).....	28
Tabelle 12:	Patientencharakteristika.....	33
Tabelle 13:	Herzfunktion.....	35
Tabelle 14:	Präoperative LVEF und 30-Tages-Mortalität.....	36
Tabelle 15:	Patientencharakteristika der drei LVEF Gruppen.....	36
Tabelle 16:	Inflammatorische Laborwerte und die Zeitspanne zwischen Schmerz und Operation.....	42
Tabelle 17:	Geschlechterunterschiede Patientencharakteristika.....	44
Tabelle 18:	Geschlechterunterschiede Echokardiographieparameter.....	44
Tabelle 19:	Geschlechterunterschiede Aortenklappeninsuffizienz.....	45
Tabelle 20:	Geschlechterunterschiede Mitralklappeninsuffizienz.....	45
Tabelle 21:	Geschlechterunterschiede Perikarderguss.....	46
Tabelle 22:	Geschlechterunterschiede Vorerkrankungen.....	47
Tabelle 23:	Geschlechterunterschiede Laborparameter.....	48
Tabelle 24:	Geschlechterunterschiede Überleben.....	48
Tabelle 25:	Unabhängige Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität.....	50

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jana Thureau, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ventrikuläre Herzfunktion bei Patienten mit Typ A Aortendissektion und Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Der Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version dieser Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Helmut Habazettl für die sehr gute Betreuung und die tatkräftige Unterstützung meiner gesamten Arbeit danken. Meinen besonderen Dank möchte ich ihm für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung aussprechen. Weiterhin danke ich meiner gesamten Arbeitsgruppe und meinem Betreuer Dr. Stephan Kurz für die vielen inhaltlichen Anregungen.

Meiner Familie, meinen Freunden und meinem Freund Jonas Botta danke ich für die emotionale Unterstützung sowie für die sprachliche Korrektur meiner Arbeit. Eine große Hilfe bei der Formatierung waren mir Fiona Eggert und Deniz Dilek.