

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

DISSERTATION

Die akute Typ A Aortendissektion –  
Der Einfluss der initialen Verdachtsdiagnose und  
die Rolle des Aortic Dissection Detection Risk Scores

Acute Type A Aortic Dissection –  
the Influence of the Initial Suspected Diagnosis and  
the Role of the Aortic Dissection Detection Risk Score

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Ellen Zschke

aus Berlin

Datum der Promotion: 17.09.2021

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Abstract .....	5
1.1 Deutsch .....	5
1.2 Englisch .....	7
2 Manteltext .....	8
2.1 Einleitung .....	8
2.2 Forschungsstand .....	12
2.3 Methodik .....	16
2.3.1 Fragestellung und Endpunkte .....	16
2.3.2 Studienpopulation/Studienkollektiv .....	16
2.3.3 Datenerhebung .....	17
2.3.4 Statistische Methoden .....	18
2.3.5 Ethikvotum .....	18
2.4 Wesentliche Erkenntnisse .....	19
2.4.1 Demographie .....	19
2.4.2 Verdachtsdiagnose .....	19
2.4.3 Symptome .....	20
2.4.4 Vergleich der Versorgungszeiten .....	21
2.4.5 ADDRS .....	22
2.5 Diskussion .....	24
2.5.1 Klinische Anwendung .....	24
2.5.2 Limitationen und weiterführende Forschung .....	26
2.6 Literaturverzeichnis .....	29
3 Eidesstattliche Versicherung .....	35
4 Anteilserklärung an der erfolgten Publikation .....	36
5 Auszug aus der Journal Summary List .....	37
6 Druckexemplar der Publikation .....	40
7 Lebenslauf .....	49
8 Publikationsliste .....	51
9 Danksagung .....	52

## Vorwort

Die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Ergebnisse wurden im März 2020 im „European Heart Journal – Acute Cardiovascular Care“ veröffentlicht:

Zaschke L, Habazettl H, Thureau J, Matschilles C, Göhlich A, Montagner M, Falk V and Kurz SD. Acute type A aortic dissection: Aortic Dissection Detection Risk Score in emergency care - surgical delay because of initial misdiagnosis. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2020:2048872620914931.

Zudem sollen die Hintergründe tiefergehend erläutert und weiterführende Betrachtungen diskutiert werden.

Zur Vereinfachung und leichteren Lesbarkeit wird im folgenden Text bei personenbezogenen Bezeichnungen auf das generische Maskulinum zurückgegriffen. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten jedoch gleichermaßen für beide Geschlechter.

## Abkürzungsverzeichnis

AAS	akutes Aortensyndrom
ACS	akutes Koronarsyndrom
ADDRS	Aortic Dissection Detection Risk Score
AHA	American Heart Association
ATAAD	akute Aortendissektion vom Typ A nach Stanford
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
ESC	European Society of Cardiology
engl.	englisch
etc.	et cetera
FoCUS	focused cardiac ultrasound, fokussierte Echokardiographie
IMH	Intramurales Hämatom
inkl.	inklusive
MRT	Magnetresonanztomographie
PAU	penetrierendes Aortenulkus
OP	Operation
sog.	sogenannt
TEE	transösophageale Echokardiographie
TTE	transthorakale Echokardiographie

# 1 Abstract

## 1.1 Deutsch

*Einleitung:* Die akute Aortendissektion vom Typ A nach Stanford ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, das einer zügigen Diagnostik und chirurgischen Therapie bedarf. Aufgrund der Diversität der klinischen Präsentation werden die betroffenen Patienten jedoch häufig fehldiagnostiziert. Im Rahmen dieser Arbeit werden die Zeitintervalle vor dem chirurgischen Eingriff sowie der „Aortic Dissection Detection Risk Score“ (ADDRS) in Bezug auf die initialen Verdachtsdiagnosen von Patienten mit einer akuten Typ A Aortendissektion untersucht. Zudem sollen Symptome identifiziert werden, die zu einer richtigen bzw. falschen Verdachtsdiagnose bei diesen Patienten führen.

*Methoden:* In dieser retrospektiven Studie wurden Patienten mit einer akuten Typ A Aortendissektion untersucht, die im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016 im Deutschen Herzzentrum Berlin versorgt wurden. Es erfolgte eine Analyse der initialen Verdachtsdiagnosen sowie eine Einteilung der Studienkohorte in Abhängigkeit davon, ob die Patienten initial eine falsche (Gruppe 0) oder die richtige Verdachtsdiagnose (Gruppe 1) erhalten haben. Der ADDRS dieser Patienten wurde retrospektiv erhoben und die Ergebnisse zwischen beiden Gruppen verglichen. Ab einem Ergebnis von mindestens zwei Punkten wird der ADDRS als positiv definiert. Mittels einer multiplen logistischen Regressionsanalyse wurden zudem die Symptome in Hinblick auf Prädiktoren für die richtige bzw. falsche Verdachtsdiagnose ermittelt.

*Ergebnisse:* Insgesamt konnten die Daten von 350 Patienten mit akuter, nicht-iatrogener Typ A Aortendissektion in die Analyse einbezogen werden. 78 % der Patienten erhielten zunächst eine falsche Verdachtsdiagnose. Die Analyse der Zeitintervalle zeigte, dass die frühe Erwähnung des Verdachts auf eine Aortendissektion zu einer signifikanten Verkürzung der Versorgungszeit vom Schmerzbeginn bis zur chirurgischen Therapie führt (5,5 Stunden vs. 8,6 Stunden;  $p < 0,001$ ). Bei Auftreten lumbaler Schmerzen, jeglicher Paresen oder Schwitzen wird signifikant häufiger die richtige Verdachtsdiagnose gestellt. Die Erhebung des Scores ergab bei 11 % einen ADDRS = 0; bei 40 % einen

ADDRS = 1; bei 45 % einen ADDRS = 2 und bei 5 % einen ADDRS = 3. Bei 41 % der fehldiagnostizierten Patienten lag ein positiver ADDRS vor.

*Schlussfolgerung:* Der frühzeitige Verdacht auf eine Aortendissektion kann zu einer deutlichen Reduktion der Versorgungszeit bei den betroffenen Patienten führen. Hierbei könnte der ADDRS in der notfallmedizinischen (präklinischen) Versorgung eine wichtige Rolle einnehmen. Die analysierten Daten lassen jedoch vermuten, dass sich eine konsequente Anwendung des Scores in dem untersuchten Zeitintervall nicht etabliert hat.

## 1.2 Englisch

*Introduction:* An acute type A aortic dissection by Stanford classification is a life-threatening cardiovascular disease that requires rapid diagnosis and surgical treatment. Due to the diversity of the clinical presentation, the affected patients are often misdiagnosed. In this work, the time intervals until surgical intervention and the “Aortic Dissection Detection Risk Score” (ADDRS) are examined in relation to the initial suspected diagnosis of patients with acute type A aortic dissection. In addition, symptoms are to be identified that lead to a correct or incorrect diagnosis in these patients.

*Methods:* This retrospective study examined patients with acute type A aortic dissection who were treated in the German Heart Center Berlin from January 2012 to December 2016. The initial suspected diagnoses were analyzed and the study cohort was classified depending on whether the patients initially received an incorrect (group 0) or the correct diagnosis (group 1). The ADDRS of these patients was calculated retrospectively and the results compared between both groups. The ADDRS was defined as positive by a result of at least two points. A multiple logistic regression analysis is used to determine which symptoms turn out to be predictors of a correct or incorrect diagnosis.

*Results:* A total of 350 patients with an acute, non-iatrogenic type A aortic dissection were included in the analysis. 78 % of the patients initially received a false diagnosis. The analysis of the time intervals showed that the early mention of suspected aortic dissection leads to a significant reduction of the duration from onset of pain to surgical therapy (5.5 hours vs. 8.6 hours;  $p < 0.001$ ). If lumbar pain, any paresis or sweating occurs, the correct diagnosis is made significantly more often. The evaluation of the score showed an ADDRS = 0 in 11 %; ADDRS = 1 in 40 %; ADDRS = 2 in 45 % and an ADDRS = 3 in 5 %. In 41 % of all misdiagnosed patients there was a positive ADDRS.

*Conclusion:* The early suspicion of aortic dissection can lead to a significant reduction of the duration until surgical therapy. For emergency physicians the ADDRS might play an important role in the preclinical care. However, the analyzed data suggest that a consistent use of the score in the examined time interval has not been established.

## 2 Manteltext

### 2.1 Einleitung

Die akute Aortendissektion vom Typ A nach Stanford (ATAAD) ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, das einer schnellen chirurgischen Versorgung bedarf. Die Aorta ist das zentrale arterielle Blutgefäß des Menschen, von dem alle Arterien des Körperkreislaufes abgehen. Sie besitzt eine kräftige, dreischichtige Gefäßwand. Die innerste Wandschicht wird Tunica intima (Intima) bezeichnet und besteht aus dem das Lumen auskleidenden Endothel sowie Bindegewebe. Darunter folgt die dickste aller Wandschichten – die Tunica media (Media), die vor allem durch ihre elastischen Fasern und glatten Muskelzellen charakterisiert ist. Nach außen hin ist die Aorta durch die Tunica adventitia (Adventitia) begrenzt. Letztere enthält Bindegewebe, in das gefäßwandversorgende Gefäße (Vasa vasorum) sowie Nerven eingebettet sind.<sup>1, 2</sup>

#### *Pathomechanismus*

Bei einer Aortendissektion kommt es zu einem Intima-Einriss (sog. Entry) der Aorta. Durch diesen Defekt in der Gefäßwand gelangt Blut in die Tunica media und aufgrund des arteriellen Drucks kann sich das Blut weiter intramural, das heißt zwischen den Wandschichten, sowohl ante- als auch retrograd ausbreiten. Es resultiert eine Längsspaltung der Media mit der Entstehung eines „falschen“ Lumens, das nicht an der Perfusion der von der Aorta abgehenden Arterien beteiligt ist. Durch die Verlegung der Seitenäste bzw. durch die Kompression des „wahren“ Lumens kann eine Dissektion zu zahlreichen Komplikationen führen. Zu diesen gehören unter anderem Malperfusionssyndrome verschiedener Organe beispielsweise des Gehirns, Gastrointestinaltrakts oder der Nieren, eine Minderperfusion von Extremitäten, eine Perikardtamponade, eine akute Aortenklappeninsuffizienz und die Aortenruptur.<sup>3, 4</sup> Kommt es zu einer zweiten Läsion in der Gefäßwand der Aorta, einem sog. Re-Entry, kann der Blutstrom hierüber wieder in das wahre Lumen eintreten.<sup>5</sup>

#### *Einteilung*

In Abhängigkeit von der Entry-Lokalisation teilt man die Aortendissektion nach Stanford bzw. DeBakey ein. Die Stanford-Klassifikation unterscheidet zwischen Typ A- und Typ B-Aortendissektionen. Bei einer Typ A-Dissektion ist definitionsgemäß die Aorta ascendens



bzw. der Aortenbogen beteiligt. Dahingegen ist bei einer Typ B-Dissektion ausschließlich die Aorta descendens, das heißt der Abschnitt distal des Abgangs der Arteria subclavia sinistra, betroffen.<sup>6</sup> Die DeBakey-Klassifikation unterscheidet die Typen I bis III. DeBakey Typ I beschreibt eine Dissektion, die von der Aorta ascendens über den Aortenbogen bis zur Aorta descendens reicht. DeBakey Typ II definiert eine sich auf die Aorta ascendens und DeBakey Typ III eine sich auf die Aorta descendens beschränkende Dissektion.<sup>5, 7</sup> Neben der anatomischen Klassifikation erfolgt zudem eine zeitliche Einteilung in akute, subakute sowie chronische Aortendissektion. Hierbei wird der zeitliche Verlauf seit Beginn der Symptomatik beschrieben, jedoch sind die Zeitangaben nicht einheitlich definiert. Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf die Definition der European Society of Cardiology (ESC). *Akute* Aortendissektionen werden demnach innerhalb von 14 Tagen nach Symptombeginn diagnostiziert. In der Zeitspanne zwischen 15 bis 90 Tagen nach Symptombeginn wird die Aortendissektion als *subakut* bezeichnet. Ab einer Dauer von über 90 Tagen nach Symptombeginn spricht man von einer *chronischen* Aortendissektion.<sup>4</sup>

### *Epidemiologie*

Mit einer Inzidenz von 2,9-11,9 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr ist die akute Aortendissektion die häufigste und prognostisch ungünstigste Subentität des akuten Aortensyndroms (AAS).<sup>8-11</sup> Letzteres umfasst verschiedene akute Pathologien der Aorta. Neben der Aortendissektion zählt zu diesem auch das intramurale Hämatom (IMH) und das penetrierende Aortenulkus (PAU).<sup>12</sup>

Bei dem IMH handelt es sich um eine Einblutung in die Gefäßwand ohne einen Einriss der Intima. Vermutlich kommt es zu einer Läsion der sog. Vasa vasorum (Blutgefäße, die die Gefäßwand selbst versorgen), die zu einem Gefäßwand-Hämatom ohne Separation der Intima führt. Intramurale Hämatome können sich spontan zurückbilden oder in einem Aneurysma, einer Dissektion oder Ruptur der Gefäßwand resultieren. Eine weitere Subentität stellt das penetrierende Aortenulkus dar, das sich auf der Grundlage atherosklerotischer Plaques ausbildet. Hierbei kommt es als Folge einer Plaqueruptur zu Umbauvorgängen in der Tunica media, aus denen sich ein Ulcus bilden kann, das die einzelnen Wandschichten durchdringt. Auch ein PAU kann in einem Aneurysma, einer Dissektion oder Ruptur resultieren.<sup>4, 12, 13</sup>

Eine akute Aortendissektion vom Typ A nach Stanford (ATAAD) kann spontan (idiopathisch) auftreten, aber auch traumatisch oder iatrogen bedingt sein. Letzteres tritt

insbesondere als Komplikation von retrograden Katheterinterventionen oder chirurgischen Eingriffen an der Aorta auf.<sup>14</sup> Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen und machen ca. zwei Drittel der Fälle aus. Das mittlere Ereignisalter liegt bei 63 Jahren.<sup>4</sup> Beobachtungen haben gezeigt, dass Aortendissektionen vermehrt im Winter, vor allem im Dezember, und signifikant häufiger zwischen sechs Uhr morgens und zwölf Uhr mittags im Vergleich zum restlichen Tagesverlauf auftreten.<sup>15</sup>

Weitere prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Aortendissektion stellen erworbene Risikofaktoren wie ein arterieller Hypertonus, Arteriosklerose, Rauchen und der Konsum illegaler Drogen wie Kokain und Amphetamine dar. Zu den hereditären Risikofaktoren zählen Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom. Beide Krankheitsbilder sind gekennzeichnet durch Mutationen, die die elastische Komponente der aortalen Gefäßwand beeinträchtigen. Auch das Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe oder einer Vaskulitis (z.B. Riesenzellerarteriitis, Takayasu-Arteriitis) korrelieren mit einem erhöhten Dissektionsrisiko.<sup>5, 12</sup>

### *Klinik*

Die klinische Präsentation der Patienten mit einer spontanen ATAAD wird typischerweise mit abrupt einsetzenden, stärksten thorakalen Schmerzen, die häufig als schneidend, reißend oder wandernd charakterisiert werden, beschrieben. Andere häufig erwähnte Symptome sind Rücken- oder Bauchschmerzen. Zudem können auch neurologische Störungen wie beispielsweise eine Vigilanzminderung, Synkopen, Krampfanfälle oder fokale-neurologische Defizite durch zerebrale Ischämien das klinische Bild prägen. Eine Malperfusion der Extremitäten kann zu Sensibilitäts- und Motorikstörungen führen. Dieses breite Spektrum zeigt deutlich die Vielseitigkeit der Symptomatik einer akuten Aortendissektion.<sup>4, 16, 17</sup> Eine Aortendissektion ist zudem ein dynamisches Krankheitsbild. Durch Fortschreiten der Dissektion kann die Symptomatik fluktuieren.

### *Diagnose*

Um den Verdacht auf eine akute Aortendissektion zu bestätigen, sind bildgebende Verfahren notwendig. Hierbei gelten die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) sowie die transösophageale Echokardiographie (TEE) als zuverlässige Methoden, um eine Typ A-Aortendissektion zu bestätigen bzw. auszuschließen.<sup>4</sup>

## *Therapie*

Aufgrund der bereits oben genannten, lebensgefährlichen Komplikationen müssen akute Aortendissektionen vom Typ A unverzüglich einer chirurgischen Versorgung zugeführt werden. Im Vergleich zu unkomplizierten Aortendissektionen vom Typ B geht ein rein konservatives Therapieregime bei Typ A-Dissektionen mit einer deutlich erhöhten Mortalität einher.<sup>4, 16</sup>

Bis zur Operation ist ein intensives Monitoring der ATAAD-Patienten notwendig. Zudem sollte der zumeist dysregulierte Blutdruck auf systolische Werte zwischen 100-120 mmHg eingestellt werden, um eine Entlastung der Aortenwand zu erreichen. Hierfür eignen sich insbesondere intravenös applizierte Beta-Rezeptorblocker. Eine weitere entscheidende Therapiesäule stellt die suffiziente Schmerztherapie mit Opioiden dar, um der schmerzbedingten Katecholamin-Ausschüttung und damit einhergehenden Tachykardie sowie Hypertonie zu begegnen.<sup>18</sup>

Das Ziel der operativen Versorgung besteht in der Resektion des betroffenen Abschnittes mit anschließender Implantation eines Interponats. Bei Beteiligung der Aortenklappe ist ggf. eine Rekonstruktion bzw. ein klappentragendes Konduit notwendig.<sup>4</sup>

Die perioperative Sterblichkeit konnte in den letzten Jahrzehnten reduziert werden. Dennoch liegt die Krankenhaus- bzw. 30-Tages-Mortalität trotz chirurgischer Sanierung in erfahrenen Zentren ungefähr zwischen 16 und 30 %. Eine rein medikamentöse Therapie ohne Operation korreliert jedoch bei Vorliegen einer ATAAD mit einer noch höheren Krankenhausmortalität (ca. 55-60 %), sodass die chirurgische Korrektur Therapie der Wahl ist und unverzüglich erfolgen sollte (Notfallindikation).<sup>3, 4, 19-22</sup>

Nach einer erfolgreichen chirurgischen Versorgung einer ATAAD wird eine regelmäßige Nachsorge der Patienten empfohlen, um frühzeitig mögliche Spätkomplikationen, wie beispielsweise das Entstehen eines Aneurysmas, erkennen und behandeln zu können. Zudem ist die Kontrolle der Risikofaktoren mit konsequenter Blutdruckeinstellung und Reduktion weiterer arteriosklerotischer Risikofaktoren essentiell.<sup>4, 5, 14</sup>

## 2.2 Forschungsstand

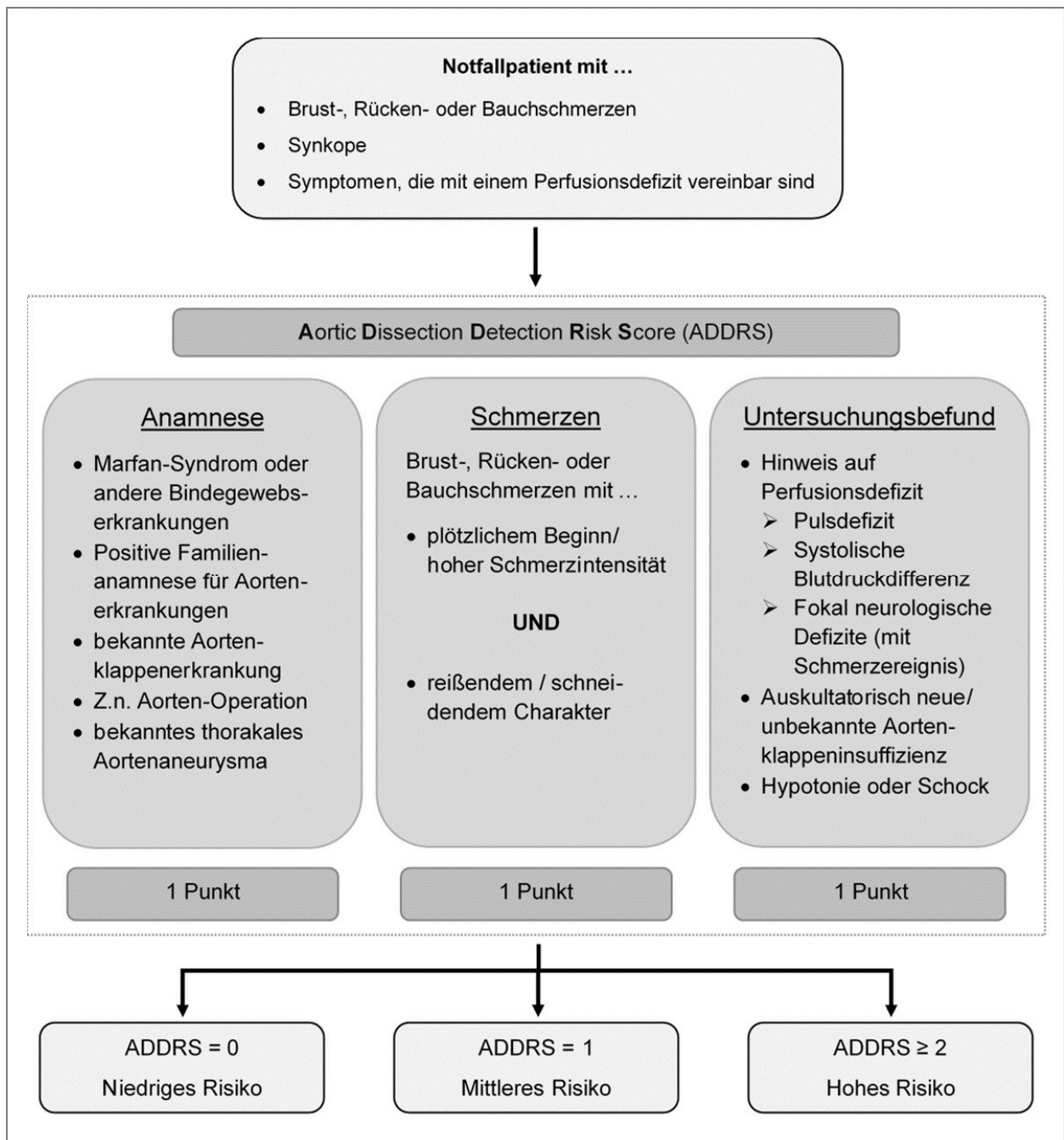
Die oben beschriebene Diversität der Symptome bei Patienten mit einer ATAAD erschwert ein frühzeitiges Erkennen. Bei Auftreten des Leitsymptoms Thoraxschmerz ist das AAS insgesamt eine eher seltene Ursache und andere Differentialdiagnosen des plötzlichen Thoraxschmerzes präsentieren sich teilweise deutlich häufiger. So tritt ein akutes Koronarsyndrom (ACS) beispielsweise 200-mal und eine Lungenarterienembolie in etwa dreimal häufiger auf.<sup>5</sup> Aufgrund dessen ist es auch nicht verwunderlich, dass das ACS die häufigste Fehldiagnose bei ATAAD-Patienten darstellt.<sup>23, 24</sup>

*Hirata et al.* und *Chua et al.* konnten jeweils in ihren Studien unabhängig voneinander zeigen, dass die Rate an Fehldiagnosen bei Vorliegen einer ATAAD auch nach Abschluss der initialen Diagnostik der Patienten in der Rettungsstelle noch bei ca. 37 % liegt.<sup>24, 25</sup>

Bei einer stündlichen Mortalität von 1-2 % innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach Symptombeginn ist jedoch ein schnelles Handeln essentiell für das Outcome der Patienten.<sup>9, 16, 26, 27</sup> Die große Herausforderung besteht demzufolge darin, trotz des seltenen Vorkommens, dieses Erkrankungsbild möglichst frühzeitig zu erkennen und die Patienten unverzüglich einer chirurgischen Versorgung zuzuführen.

Um das Erkennen einer akuten Aortendissektion zu erleichtern wurde im Jahr 2010 von der American Heart Association (AHA) in den „Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease“ von *Hiratzka et al.* ein einfaches Tool veröffentlicht.<sup>28</sup> Dieser *Aortic Dissection Detection Risk Score* (ADDRS) beinhaltet, aufgeteilt in drei Kategorien, zwölf Hochrisikofaktoren für eine akute Aortendissektion. Die erste Kategorie beinhaltet Hochrisikofaktoren aus der Eigen- und Familienanamnese, zu denen beispielsweise das Vorhandensein eines bekannten thorakalen Aneurysmas oder aber auch eines Marfan-Syndroms gehört. Die zweite Kategorie enthält die klassischen Schmerzmerkmale. Der dritten Kategorie gehören Untersuchungsmerkmale an, die stark hinweisgebend auf eine Aortendissektion sein können. Zu diesen gehören zum Beispiel ein Pulsdefizit oder aber auch ein neu aufgetretenes diastolisches Herzgeräusch über dem Erb-Punkt als Ausdruck einer akuten Aortenklappeninsuffizienz. Für jede Kategorie kann bei Zutreffen einer der zugeordneten Faktoren jeweils maximal ein Punkt vergeben werden. Anhand der Gesamt-Punktzahl (0-3 Punkte) wird das Risiko für das Vorliegen einer Aortendissektion in niedrig (ADDRS = 0), intermediär

(ADDRS = 1) und hoch (ADDRS = 2 oder ADDRIS = 3) eingestuft. In Abbildung 1 ist der Score dargestellt.<sup>28</sup>



**Abbildung 1** Aortic Dissection Detection Risk Scores (ADDRS). Graphische Darstellung ins Deutsche übersetzt und modifiziert nach AHA Guideline 2010 von Hiratzka et al.<sup>28</sup> Z.n. – Zustand nach.

Auf Grundlage des ADDRIS-Ergebnisses wird in der aktuellen Leitlinie von *Erbel et al.* eine Empfehlung zum weiteren Vorgehen gegeben.<sup>4</sup> Bei hämodynamisch instabilen Patienten sowie bei hämodynamisch stabilen Patienten mit einer hohen

Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer akuten Aortendissektion bzw. eines akuten Aortensyndroms (ADDRS = 2 oder ADDRS = 3) sollte schnellstmöglich eine transthorakale Echokardiographie (TTE) erfolgen, mit der das Vorhandensein einer Dissektionsmembran, einer Aortenklappeninsuffizienz und/oder eines Perikardergusses nachgewiesen werden kann. Bei weiterhin unklarem Befund wird anschließend eine erweiterte Bildgebung mittels CT (oder TEE) empfohlen. Weist ein hämodynamisch stabiler Patient jedoch ein niedriges Risiko für eine akute Aortendissektion auf (ADDRS = 0 oder ADDRS = 1), so empfehlen die Leitlinien zunächst die Bestimmung der D-Dimere, die Durchführung einer TTE sowie eines Röntgen-Thorax und erst bei entsprechenden Hinweisen durch diese diagnostischen Maßnahmen eine anschließende erweiterte Bildgebung mittels CT (bzw. je nach lokaler Verfügbarkeit mittels MRT oder TEE).<sup>4</sup>

Verschiedene Studien haben die Anwendbarkeit, Sensitivität und Spezifität des ADDRS vor allem in Rettungsstellen untersucht. *Rogers et al.* veröffentlichten 2011 als Erstes eine retrospektiv ermittelte Verteilung der ADDRS-Ergebnisse unter 2538 Patienten mit akuter Aortendissektion. Ca. 96 % der Patienten hatten demnach einen ADDRS > 0, lediglich bei 4 % lagen keinerlei Hochrisikofaktoren entsprechend des ADDRS vor (ADDRS = 0).<sup>29</sup> *Nazerian et al. (2014)* ermittelten für Patienten mit klinisch vermuteter Aortendissektion für einen ADDRS > 0 eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 40 % sowie für einen ADDRS > 1 eine Sensitivität von 33 % und eine Spezifität von 86 %.<sup>30</sup> Auch *Gorla et al.* konnten zeigen, dass durch die Definition von ADDRS > 1 als Hochrisikogruppe im Vergleich zu ADDRS > 0 die Spezifität des Scores zwar deutlich zunimmt (65 % vs. 99 %), die Sensitivität jedoch reduziert wird (99 % vs. 64 %).<sup>31</sup>

Um die Genauigkeit des ADDRS zu erhöhen, wurde eine Kombination des ADDRS mit D-Dimeren (Laborparameter) postuliert. *Nazerian et al.* publizierten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2018, dass sowohl ein ADDRS = 0 als auch ein ADDRS ≤ 1 in der Kombination mit negativen D-Dimeren (< 500 ng/ml) ein AAS mit einer sehr geringen Fehlerrate (0,3 %) ausschließen kann. Dieses Vorgehen könne eine strahlenbelastende CT-Angiographie bei Patienten mit vermutetem AAS in 1 von 2 Fällen verhindern.<sup>32</sup> Auch *Gorla et al.* ermittelten für einen ADDRS ≤ 1 in der Kombination mit negativen D-Dimeren eine niedrige Fehlerrate von 1,1 %.<sup>31</sup>

*Hill et al.* kritisieren jedoch, dass die bis dahin publizierten Sensitivitätsstudien in Kohorten mit ziemlich hoher Prävalenz (13-22,5 %) durchgeführt wurden, was die Aussagekraft beeinträchtigt. Außerdem fehlten große prospektive Validitätsstudien, um die Frage zu

beantworten, ob ein ADDRS = 0 mit oder ohne negativen D-Dimeren effektiv ein AAS ausschließen könne. Auch sei nicht klar, ob die Anwendung des ADDRS die Rate an fehldiagnostizierten Aortendissektionen mindern könne.<sup>33</sup>

*Tsutsumi et al.* kamen in ihrer 2020 veröffentlichten Metaanalyse, in die sie neun Studien zum ADDRS mit und ohne D-Dimeren einschlossen, zu dem Ergebnis, dass sowohl der ADDRS allein, als auch die Kombination des ADDRS mit D-Dimeren nützliche Screening-Möglichkeiten mit hoher Sensitivität sind, um ein AAS auszuschließen.<sup>34</sup>

Autopsiestudien legen aber auch nahe, dass eine große Zahl an Patienten mit akuter Aortendissektion vor ihrem Versterben erst gar nicht erkannt bzw. diagnostiziert wird. Aufgrund der niedrigen und tendentiell sinkenden Obduktionsraten bleibt vermutlich eine beträchtliche Anzahl an ATAAD gänzlich unerkannt.<sup>10, 35, 36</sup>

## 2.3 Methodik

### 2.3.1 Fragestellung und Endpunkte

Der schnellen Diagnosestellung bei Vorliegen einer ATAAD kommt aufgrund der hohen Mortalität eine große Bedeutung zu. Durch die Variabilität der Symptomatik und der, im Vergleich zu anderen akuten kardialen oder vaskulären Erkrankungen, geringen Inzidenz stellt dies jedoch eine große Herausforderung im klinischen Alltag dar. Mit dieser retrospektiven Studie soll herausgefunden werden, welchen Einfluss die initiale Diagnose auf die Versorgungszeit bis zur chirurgischen Therapie nimmt und welche Symptome eher zur korrekten Verdachtsdiagnose führen. Zudem sollen die Treffsicherheit des ADDRS und dessen Zusammenhang zur initialen Diagnose untersucht werden.

### 2.3.2 Studienpopulation/Studienkollektiv

Für die retrospektive Analyse wurden die Daten von insgesamt 415 Patienten mit nicht-iatrogener Aortendissektion vom Typ A nach Stanford, die im Zeitraum vom 01. Januar 2012 bis 31. Dezember 2016 ins Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) zur chirurgischen Versorgung transportiert wurden, untersucht. Nach Ausschluss jener Patienten, die keinen akuten Verlauf (entsprechend der bereits unter 2.1 *Einleitung* genannten Definition der ESC) der Aortendissektion hatten sowie deren erforderliche Daten nicht vollständig dokumentiert waren, konnten 350 Patienten in die retrospektive Analyse eingeschlossen werden.

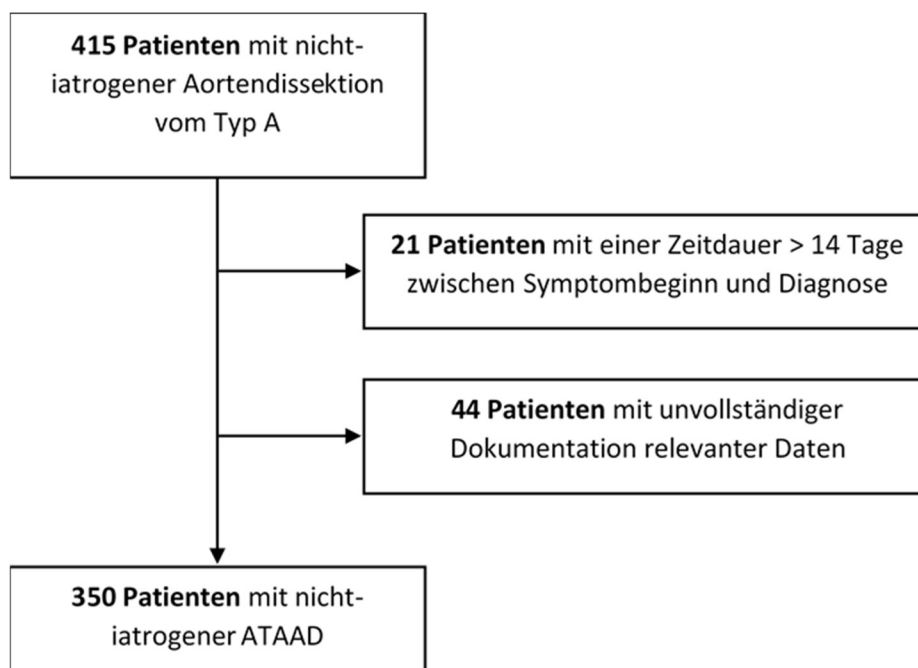


Abbildung 2 Fließdiagramm zu den Ausschlusskriterien der Studienpopulation.



Das DHZB ist auf die Versorgung kardiovaskulärer Erkrankungen, einschließlich der chirurgischen Therapie bei ATAAD, spezialisiert. Das DHZB verfügt über keine eigene Rettungsstelle, sodass die analysierten ATAAD-Patienten in einem anderen Krankenhaus, im Folgenden als Primärkrankenhaus bezeichnet, diagnostiziert und schließlich zur chirurgischen Versorgung ins DHZB transportiert wurden.

### **2.3.3 Datenerhebung**

Die Daten wurden aus den analogen sowie elektronischen Patientenakten erfasst, hierfür wurden auch die Protokolle des notfallmedizinischen Personals und die Berichte der Rettungsstellen der Primärkrankenhäuser einbezogen.

Für die Analyse der Versorgungszeit wurden folgende Zeitintervalle definiert:

1. Schmerzbeginn → Ankunft Primärkrankenhaus
2. Ankunft Primärkrankenhaus → Diagnosezeitpunkt
3. Diagnosezeitpunkt → OP-Beginn
4. Schmerzbeginn → OP-Beginn (=PCT, pain-cut-time).

Zudem wurden demographische Daten (z.B. Alter, Geschlecht) und Vorerkrankungen bzw. Risikofaktoren (z.B. Vorliegen von arterieller Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, Diabetes mellitus, Aortenerkrankung, Rauchen etc.) untersucht.

Erfasst wurden außerdem die Symptome der ATAAD-Patienten bei Erstkontakt mit dem medizinischen Personal, einschließlich der Schmerzlokalisierung und -qualität.

Es erfolgte eine Analyse der ersten dokumentierten Verdachtsdiagnose vor Beginn der erweiterten bildgebenden oder invasiven Diagnostik durch den Notfallmediziner bzw. Arzt in der Rettungsstelle bei Erstkontakt, nachfolgend als Erstdiagnose bzw. initiale Diagnose bezeichnet. Die Erstdiagnosen wurden folgenden zehn Kategorien zugeordnet:

1. Aortendissektion, Aortensyndrom
2. Akutes Koronarsyndrom
3. neurologische Erkrankung
4. respiratorische Erkrankung
5. gastrointestinale Erkrankung
6. metabolische Störung
7. periphere arterielle Erkrankung
8. muskuloskelettale Erkrankung
9. andere kardiovaskuläre Erkrankungen
10. psychische Erkrankung.

Zudem wurde das Kollektiv auf Grundlage der richtigen (Aortendissektion, Aortensyndrom) bzw. falschen Erstdiagnose in zwei Gruppen aufgeteilt. Dabei repräsentierte *Gruppe 0* alle Patienten mit initialer Fehldiagnose (n = 274) und *Gruppe 1* diejenigen mit richtiger Verdachtsdiagnose (n = 76). Die Versorgungszeiten beider Gruppen wurden miteinander verglichen und die Symptome analysiert, die eher mit der richtigen bzw. falschen Verdachtsdiagnose assoziiert sind.

Der ADDRS wurde unter Berücksichtigung der in Abbildung 1 dargestellten drei Kategorien retrospektiv evaluiert und ein Zusammenhang zur initialen Diagnose analysiert.

#### **2.3.4 Statistische Methoden**

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Statistics® (IBM Corp., IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0, Armonk, New York, USA) und SigmaStat® (enthalten in SigmaPlot®, Version 13.0, Systat Software GmbH, Deutschland) durchgeführt. Eine statistische Signifikanz wurde bei p-Werten unter 0,05 ( $p < 0,05$ ) angenommen. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Median mit erstem und drittem Quartil (Q1-Q3) angegeben.

Die Analyse kontinuierlicher Variablen erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test und kategorischer Variablen mit dem Chi<sup>2</sup>-Test. Für die Auswertung, welche Symptome unabhängig mit der richtigen Verdachtsdiagnose assoziiert sind, wurden eine univariable und eine multivariable logistische Regression durchgeführt. Hierbei wurden lediglich Variablen mit  $p < 0,1$  aus der univariablen Analyse in die multivariable Analyse einbezogen. Das multivariable logistische Modell wurde anschließend mittels schrittweiser Elimination der am wenigsten korrelierenden Variablen entsprechend des Akaike-Informationskriteriums optimiert.

#### **2.3.5 Ethikvotum**

Ein Ethikvotum für die Durchführung dieser Studie wurde durch die lokale Ethikkommission der Charité am Campus Virchow-Klinikum erteilt (EA2/126/14). Für die Erhebung dieser retrospektiven Arbeit war eine gesonderte Zustimmung durch die Patienten nicht erforderlich.

## 2.4 Wesentliche Erkenntnisse

Im Folgenden werden die wesentlichen Ergebnisse der Arbeit (*Zaschke et al.*) vorgestellt.<sup>37</sup>

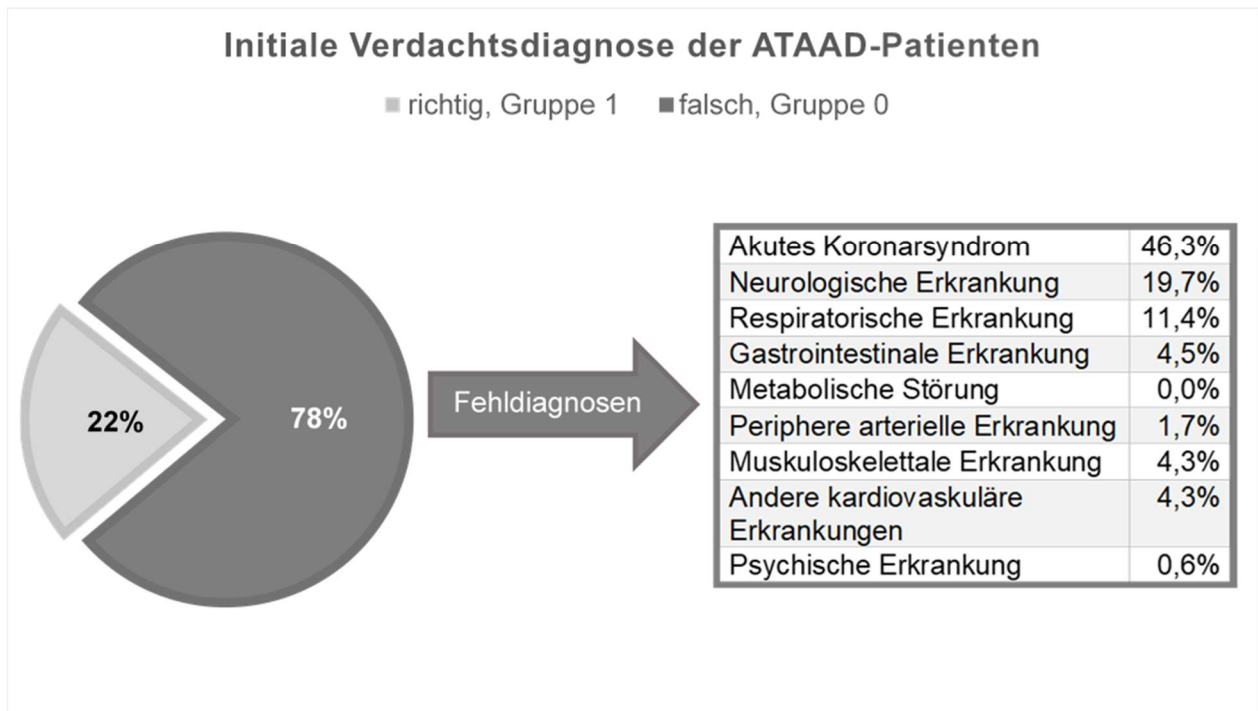
### 2.4.1 Demographie

In die statistische Auswertung wurden die Daten von 350 Patienten mit nicht-iatrogener ATAAD einbezogen. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs lag bei  $63 \pm 13$  Jahren, wobei 63 % der Patienten männlich waren. 73 % der Patienten hatten eine bekannte arterielle Hypertonie, 11 % eine aortale Erkrankung. 30 % der Patienten waren Raucher.

### 2.4.2 Verdachtsdiagnose

Bei 76 Patienten der gesamten Studienpopulation ( $n = 350$ ) wurde initial die richtige Verdachtsdiagnose, das heißt „Aortendissektion, Aortensyndrom“, dokumentiert. Dieses Kollektiv wurde als Gruppe 1 definiert und machte 21,7 % der Gesamtkohorte aus. Währenddessen erhielten 274 Patienten (78,3 %) initial eine falsche Verdachtsdiagnose, diese Patienten wurden der Gruppe 0 zugeordnet.

In 64 Fällen wurde mehr als eine Verdachtsdiagnose dokumentiert. Diese wurden ebenfalls miterfasst. Mit ca. 46 % ( $n = 162$ ) stellte das akute Koronarsyndrom die am häufigsten dokumentierte Fehldiagnose dar, gefolgt von neurologischen Erkrankungen (ca. 20 %,  $n=69$ ) und respiratorischen Erkrankungen (ca. 11 %,  $n = 40$ ). Die Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Verdachtsdiagnosen entsprechend der vorgenommenen Kategorisierung, wie in 2.2.3 *Datenerhebung* bereits beschrieben.



**Abbildung 3** Dokumentierte Verdachtsdiagnosen der 350 ATAAD-Patienten. In 64 Fällen wurden mehr als eine Verdachtsdiagnose dokumentiert. Ins Deutsche übertragen und modifiziert nach Zschke et al.<sup>37</sup>

### 2.4.3 Symptome

Ca. 69 % der analysierten ATAAD-Patienten hatten initial thorakale Schmerzen, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten der Gruppe 0 und Gruppe 1 ergab. 35,5 % aller Patienten gaben eine Angina pectoris-Symptomatik an, die als retrosternales Druck- bzw. Engegefühl definiert wurde. Diese war signifikant häufiger in der Kohorte mit initialer Fehldiagnose anzutreffen (40 % in Gruppe 0 vs. 18 % in Gruppe 1;  $p < 0,001$ ). Lumbale Schmerzen wurden bei ca. 9 % der Gesamtkohorte, jedoch signifikant häufiger bei den Patienten mit richtiger initialer Verdachtsdiagnose dokumentiert (6 % in Gruppe 0 vs. 22 % in Gruppe 1;  $p < 0,001$ ). Ähnlich verhielt es sich mit Schmerzen zwischen den Schulterblättern, die signifikant häufiger bei Patienten mit richtiger Verdachtsdiagnose auftraten (9,6 % in Gruppe 0 vs. 18,4 %,  $p = 0,032$ ). Eine abdominelle Schmerzlokalisierung trat bei ca. 18 % aller analysierten ATAAD-Patienten auf, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden konnte ( $p = 0,134$ ). Weitere häufige Symptome waren jegliche Paresen (ca. 29,4 % der Gesamtkohorte), Dyspnoe und Schwitzen (jeweils ca. 25 % der Gesamtkohorte), Bewusstseinsstörungen (ca. 22 % der Gesamtkohorte) sowie Übelkeit/Erbrechen (21,5 % der Gesamtkohorte).

Die univariable logistische Regression zeigte zunächst eine Assoziation der Angina pectoris-Symptomatik mit einer falschen Verdachtsdiagnose. Das Auftreten von Schwitzen, jeglichen Paresen, Schmerzen zwischen den Schulterblättern bzw. entlang der thorakalen Wirbelsäule und im lumbalen Bereich war hingegen bei den untersuchten ATAAD-Patienten signifikant mit dem Vorliegen einer richtigen Verdachtsdiagnose verknüpft. In der anschließenden multivariablen logistischen Regression konnten lumbale Schmerzen ( $p < 0,001$ ), jegliche Paresen ( $p = 0,037$ ) sowie Schwitzen ( $p = 0,042$ ) als unabhängige Symptome für die Assoziation mit der richtigen Verdachtsdiagnose festgestellt werden. Eine Angina pectoris-Symptomatik stellt einen unabhängigen Prädiktor für eine falsche Verdachtsdiagnose dar ( $p < 0,001$ ).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine lumbale Schmerzlokalisierung, das Auftreten von Paresen und auch Schweißausbrüche des Patienten das erstversorgende medizinische Personal eher an eine Aortendissektion denken lässt.

#### **2.4.4 Vergleich der Versorgungszeiten**

Für die verschiedenen, unter 2.2.3 *Datenerhebung* definierten Zeitintervalle erfolgte ein Vergleich zwischen den ATAAD-Patienten der Gruppe 0 und der Gruppe 1.

Sämtliche Zeitintervalle, mit Ausnahme der Dauer zwischen Schmerzbeginn und Ankunft im Primärkrankenhaus (Gruppe 0: 1,5 Stunden vs. Gruppe 1: 1,3 Stunden;  $p = 0,282$ ), waren bei der Patientenkohorte mit initial richtiger Verdachtsdiagnose signifikant kürzer. Die mediane Dauer zwischen Schmerzbeginn und Beginn der Operation (pain-cut-time) lag bei jenen Patienten mit initial falscher Verdachtsdiagnose (Gruppe 0) bei 8,6 Stunden, wohingegen bei den Patienten mit richtiger Verdachtsdiagnose nur 5,5 Stunden im Median vergingen ( $p < 0,001$ ). Die analysierten medianen Zeitintervalle mit ihren entsprechenden Quartilen (Q1-Q3) sind in Tabelle 1 dargestellt. Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass eine richtige initiale Verdachtsdiagnose die Versorgungszeit bis zur essentiellen chirurgischen Versorgung in der untersuchten Kohorte im Median um über drei Stunden reduziert hat.

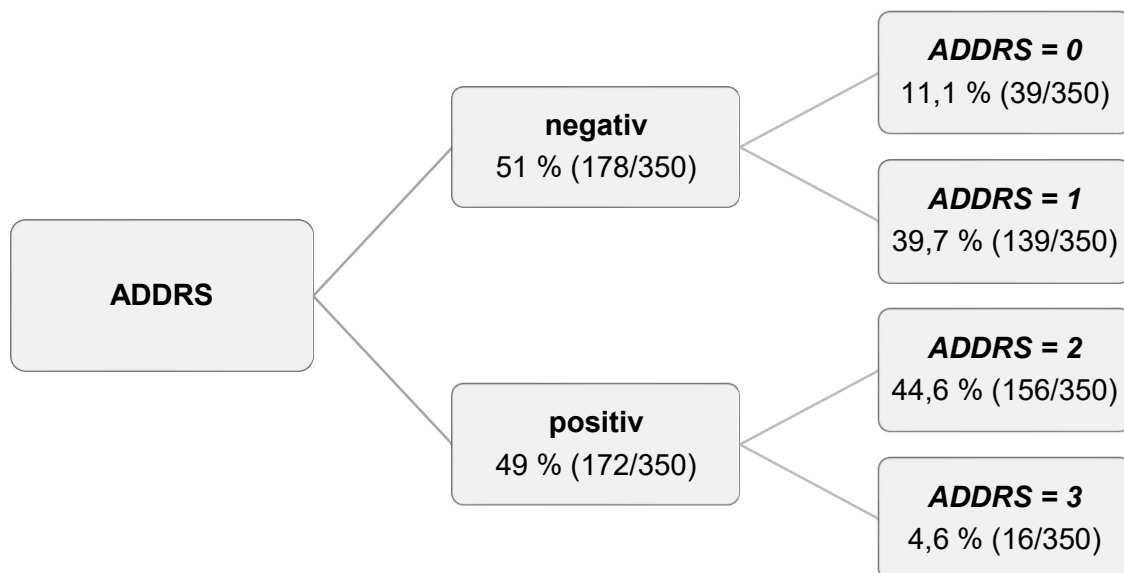
**Tabelle 1** Vergleich der medianen Zeitintervalle zwischen Gruppe 0 und Gruppe 1.

Zeitintervalle	Dauer in Stunden, Median (Q1-Q3)		p-Wert
	Gruppe 0	Gruppe 1	
Schmerzbeginn → Ankunft Primärkrankenhaus	1,5 (1,0-2,3)	1,3 (0,9-2,7)	0,282
Ankunft Primärkrankenhaus → Diagnosezeitpunkt	2,0 (0,8-5,1)	0,6 (0,3-1,4)	< 0,001
Diagnosezeitpunkt → OP-Beginn	4,1 (3,2-5,0)	3,4 (2,6-3,9)	< 0,001
Schmerzbeginn → OP-Beginn (PCT)	8,6 (6,3-16,4)	5,5 (4,5-7,9)	< 0,001

Die angegebenen Werte entsprechen der Zeitdauer in Stunden der Patienten, von denen die Informationen verfügbar waren. Ins Deutsche übertragen und modifiziert nach Zschke et al.<sup>37</sup>

### 2.4.5 ADDRS

Die retrospektive Erhebung des ADDRS ergab bei 51 % (n = 178) der untersuchten ATAAD-Patienten einen „negativen ADDRS“, das heißt ein ADDRS-Ergebnis  $\leq 1$ . Hiervon hatten 39 Patienten einen ADDRS = 0 und 139 Patienten einen ADDRS = 1. Bei 49 % (n = 172) der Studienpopulation lag ein „positiver ADDRS“ mit einem ADDRS  $\geq 2$  vor, wobei 156 Patienten einen ADDRS = 2 und 16 Patienten einen ADDRS = 3 aufwiesen.



**Abbildung 4** ADDRS-Ergebnisse der Studienpopulation. Dargestellt ist die Unterteilung des ADDRS in „negativ“ und „positiv“ anhand der Gesamtpunktzahl in Anlehnung an die aktuelle ESC Leitlinie von Erbel et al.<sup>4</sup>

Verglichen mit der falschen bzw. richtigen Verdachtsdiagnose (Gruppe 0 vs. Gruppe 1) fällt auf, dass 113 ATAAD-Patienten trotz eines initial positiven Score-Ergebnisses ( $\text{ADDRS} \geq 2$ ) eine falsche Verdachtsdiagnose erhalten haben - das entspricht 41 % der Gruppe 0 (siehe grau hinterlegten Bereich in Tabelle 2). Betrachtet man all diejenigen Patienten, die initial ein positives ADDR5-Ergebnis ( $\text{ADDRS} \geq 2$ ,  $n = 172$ ) aufwiesen, lässt sich feststellen, dass ungefähr zwei Drittel (65 %) dieser ATAAD-Patienten initial eine falsche Verdachtsdiagnose erhielten.

Von diesen 113 Patienten (ADDR5 positiv und initial falsche Verdachtsdiagnose) erhielten 58 % die Erstdiagnose ACS, 21 % eine neurologische und 13 % eine respiratorische Diagnose.

Dennoch lässt sich anhand der Daten erkennen, dass sich die relative Häufigkeit einer korrekten Verdachtsdiagnose bei Vorliegen einer ATAAD mit steigendem ADDR5-Ergebnis von 5,1 % auf 56,2 % erhöht.

**Tabelle 2** Verteilung der ADDR5-Ergebnisse im Vergleich zwischen Gruppe 0 und Gruppe 1.

<b>ADDR5- Ergebnis</b>	<b>Gruppe 0 <i>n</i> = 274</b>	<b>Gruppe 1 <i>n</i> = 76</b>	<b>Total <i>n</i> = 350</b>
0	37 (94,9 %)	2 (5,1 %)	39
1	124 (89,2 %)	15 (10,8 %)	139
2	106 (67,9 %)	50 (32,1 %)	156
3	7 (43,8 %)	9 (56,1 %)	16

*Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Gesamtpunktzahl des ADDR5 bei Patienten mit initial falscher Verdachtsdiagnose (Gruppe 0) sowie mit richtiger Erstdiagnose (Gruppe 1). Grau hinterlegt ist jene Anzahl an ATAAD-Patienten, die einen positiven ADDR5 aufwiesen, jedoch eine falsche Erstdiagnose erhielten. Ins Deutsche übertragen und modifiziert nach Zschke et al.<sup>37</sup>*

## 2.5 Diskussion

### 2.5.1 Klinische Anwendung

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass das Erkennen einer ATAAD eine herausfordernde Situation darstellt und diese Erkrankung sehr häufig mit einer initialen Fehldiagnose einhergeht, was zu einer signifikanten Verzögerung der notwendigen chirurgischen Versorgung führt (PCT 8,6 Stunden vs. 5,5 Stunden).<sup>37</sup>

Allen voran stellt die Abgrenzung zum akuten Koronarsyndrom eine Schwierigkeit dar. In der Studie um *Hirata et al. (2015)* erhielten ca. 42 % der ATAAD-Patienten ein akutes Koronarsyndrom als initiale Diagnose, diese Angabe stimmt mit unseren Ergebnissen überein (46 %).<sup>24, 37</sup> Sind die Koronararterien bzw. die Ostien im Rahmen einer ATAAD beteiligt, kann dies durch die Verlegung des Lumens zu EKG-Veränderungen führen. Wie *Hirata et al. (2010)* und *Kosuge et al.* in ihren Arbeiten gezeigt haben, treten häufig ST-Strecken-Abweichungen auf, wobei ST-Strecken-Senkungen (34 % bzw. 47 %) deutlich häufiger auftreten als ST-Strecken-Hebungen (8 % bzw. 4 %).<sup>38, 39</sup> Das unterstreicht zusätzlich die Schwierigkeit bei der Abgrenzung einer akuten Aortendissektion von einem, vergleichsweise deutlich häufiger auftretenden, akuten Myokardinfarkt. Das breite Spektrum der Symptomatik durch eine ATAAD birgt einerseits das Risiko mit anderen Differentialdiagnosen verwechselt zu werden. Andererseits ergibt sich damit aber auch die Möglichkeit, durch die verschiedenen, teilweise gleichzeitig auftretenden Symptome, die in dieser Kombination nicht typisch für eine der Differentialdiagnosen sind, an dieses komplexe Krankheitsbild denken zu lassen.

Der von der AHA eingeführte ADDRDS sollte als Erleichterung für das Erkennen einer ATAAD dienen. Im Rahmen dieser Studie zeigte sich, dass 41 % aller ATAAD-Patienten mit initial falscher Verdachtsdiagnose retrospektiv einen positiven ADDRDS aufwiesen. Diese Gruppe von Patienten hätte von einer frühen, konsequenten Anwendung des ADDRDS unter Umständen profitieren können, indem bereits initial in der Patientenversorgung, das heißt beispielsweise durch den Notfallmediziner, zumindest differentialdiagnostisch eine akute Aortendissektion in Erwägung gezogen worden wäre. Die Daten legen nahe, dass sich eine routinemäßige Anwendung des ADDRDS im notfallmedizinischen Alltag während des betrachteten Zeitraums nicht etabliert hat. Eine konsequente Anwendung des ADDRDS insbesondere im präklinischen Setting könnte unserer Meinung nach dabei helfen, frühzeitig, auch an eine Aortendissektion zu denken, was nachweislich die Zeit bis zur lebensrettenden chirurgischen Versorgung verkürzt.<sup>37</sup>



Notfallmediziner könnten so eine wichtige Schlüsselrolle in der frühen Erkennung von ATAAD-Patienten einnehmen. Entscheidend für die erfolgreiche Diagnostik einer akuten Aortendissektion ist der klinische Verdacht. Um einen solchen Verdacht äußern und dokumentieren zu können, ist zunächst eine fokussierte Anamnese und klinische Untersuchung erforderlich. Hinsichtlich der fokussierten Anamnese konnten *Ohle et al.* in ihrer Arbeit von 2019 nachweisen, dass durch eine ausführliche Schmerzanamnese (inkl. Schmerzcharakter, -beginn, -dauer, -stärke und -ausstrahlung) die Zahl der Fehldiagnosen signifikant reduziert werden kann. Je mehr der genannten fünf Aspekte zur Schmerzsymptomatik abgefragt wurden, desto niedriger war die Rate an initialer Fehldiagnose.<sup>40</sup> Um weitere Hinweise für das Vorliegen einer Aortendissektion erhalten zu können, sollte die klinische Untersuchung auch eine bilaterale Blutdruckmessung (ggf. Blutdruckdifferenz bei einem Perfusionsdefizit an einer der oberen Extremitäten), eine Auskultation des Herzens (ggf. Diastolikum bei Aortenklappeninsuffizienz) sowie einen grob-neurologischen Status beinhalten. Der ADDRS kann für diese beiden essentiellen Säulen (fokussierte Anamnese und klinische Untersuchung) ein nützliches Gerüst darstellen, um bereits in der initialen notfallmedizinischen Patientenversorgung das Risiko für das Vorliegen eines AAS bei Patienten mit entsprechender Schmerzsymptomatik einschätzen zu können. Bei Vorliegen einer ATAAD könnten so Verzögerungen in der Diagnosestellung aber auch in der notwendigen chirurgischen Versorgung reduziert werden.

Die untersuchten Zeitintervalle der hier vorgestellten Arbeit lassen sich mit den Ergebnissen anderer Studien, die diese jedoch nicht in Abhängigkeit von der initialen Verdachtsdiagnose untersucht haben, vergleichen. Demnach vergehen zwischen der Ankunft im Primärkrankenhaus und der Diagnosestellung, je nach Studie, 1,5 bis 4,3 Stunden.<sup>24, 41, 42</sup> *Harris et al.* konnten in ihrer Studie mit 751 Patienten mit 4,3 Stunden eine ähnliche Dauer zwischen Diagnosestellung und Operation ermitteln, wie sie bei den ATAAD-Patienten der Gruppe 0 unserer Studie (4,1 Stunden) festzustellen war.<sup>37, 42</sup>

Wir konnten mit unseren Ergebnissen einerseits zeigen, dass sich bei richtigem Verdacht die Zeit bis zur Diagnosestellung verkürzt (2,0 Stunden vs. 0,6 Stunden;  $p < 0,001$ ) andererseits aber auch das anschließende Zeitintervall bis zur Operation (4,1 Stunden vs. 3,4 Stunden;  $p < 0,001$ ).<sup>37</sup> Die Vermutung einer akuten Aortendissektion beschleunigt offensichtlich auch die notwendige Organisation für die weitere Versorgung des ATAAD-Patienten, z.B. eine sofortige Bildgebung, die Ankündigung in der entsprechenden

Zielklinik und den zügigen Transport dorthin. Gute organisatorische Strukturen könnten hierbei helfen unnötige Verzögerungen zu reduzieren.

### **2.5.2 Limitationen und weiterführende Forschung**

Die Analyse der Daten dieser Arbeit legt die Vermutung nahe, dass sich die empfohlene konsequente Anwendung des ADDRS bei Patienten mit akuten, stärksten Brust-, Bauch- oder Rückenschmerzen zumindest in dem untersuchten Zeitintervall und der Region nicht etabliert hat.<sup>37</sup> Auf dieser Grundlage wäre eine Untersuchung bzw. Befragung unter Notfallmediziner hinsichtlich der Bekanntheit, Anwendungshäufigkeit sowie Handhabbarkeit des ADDRS im präklinischen, notfallmedizinischen Alltag hilfreich, um ggf. daraus Schlüsse beispielsweise für Schulungen des Personals ziehen zu können.

Die vorgestellte Arbeit weist die üblichen Limitationen einer retrospektiven Analyse auf. Es konnten lediglich jene Daten erfasst werden, die schriftlich in den Protokollen bzw. Patientenakten dokumentiert wurden. Auch die Gedankengänge eines Mediziners, die in der konkreten Situation zu der richtigen oder falschen Verdachtsdiagnose geführt haben, können retrospektiv nicht nachvollzogen und berücksichtigt werden. Die initiale Versorgung des untersuchten Patientenkollektivs fand in verschiedenen Primärkrankenhäusern, in denen unterschiedliche diagnostische Algorithmen und Möglichkeiten etabliert sind, statt und die Patienten wurden erst anschließend in das DHZB verlegt. Eine prospektive Arbeit zur konsequenten Anwendung des ADDRS durch Notfallmediziner in der präklinischen Patientenversorgung bei Patienten mit entsprechender Schmerzsymptomatik könnte Aufschlüsse darüber geben, wie umsetzbar die Kriterien des Scores im Alltag sind und welche Auswirkungen dies auf die Verdachtsdiagnosen der gesamten Patienten und deren weitere Versorgung hat (inkl. jener Patienten, bei denen kein AAS vorliegt).

Wie bereits im Kapitel 2.2 *Forschungsstand* beschrieben, scheint in der klinischen Patientenversorgung die Kombination des ADDRS mit D-Dimeren bei Negativität beider Parameter ( $\text{ADDRS} \leq 1$  und  $\text{D-Dimere} < 500 \text{ ng/ml}$ ) eine gute Möglichkeit zu sein, ein akutes Aortensyndrom mit relativ geringer Fehlerrate auszuschließen, wobei dieser Zusammenhang zukünftig nochmals in Kohorten mit realistischer Prävalenz überprüft werden sollte.<sup>31-33</sup>

Ein weiterer Ansatz zur zügigen Evaluation dieser Patienten in der Rettungsstelle ist die Anwendung einer fokussierten transthorakalen Echokardiographie (engl. FoCUS, focused cardiac ultrasound).<sup>43-45</sup> Hierbei können sowohl direkte als auch indirekte

Zeichen Hinweise auf das Vorhandensein eines AAS liefern. Zu den direkten Zeichen zählen ein flottierender Intimalappen (engl. intimal flap) oder ein intramurales Hämatom, wohingegen ein Perikarderguss bzw. eine Perikardtampnade, eine Aortenklappeninsuffizienz oder ein erweiterter Durchmesser der Aorta ascendens indirekt auf das Vorliegen eines AAS hindeuten können. Im Jahr 2014 konnten *Nazerian et al.* in ihrer Arbeit zeigen, dass 88 % derjenigen Patienten, bei denen sich im Verlauf eine ATAAD bestätigte, mindestens eines der genannten Zeichen in der fokussierten Echokardiographie aufwiesen.<sup>43</sup> Auch *Zhan et al.* konnten bei 97,9 % der Patienten mit akuter Aortendissektion diese mittels TTE, das hier jedoch erst präoperativ durchgeführt wurde, nachweisen.<sup>46</sup> Vorteile dieser fokussierten echokardiographischen Untersuchung liegen in der breiten Verfügbarkeit, der schnellen, bettseitigen Durchführung sowie der fehlenden Strahlenbelastung für den Patienten. Andererseits setzt diese Methode ein gewisses Maß an Expertise und Erfahrung voraus.

Zwar kann eine TTE eine akute Aortendissektion als alleiniges diagnostisches Instrument nicht sicher ausschließen, jedoch kann eine fokussierte Echokardiographie zu einer schnelleren Diagnose einer ATAAD beitragen.<sup>44, 47, 48</sup> *Nazerian et al. (2019)* empfehlen in ihrer Arbeit, neben der Erhebung des ADDRS, die Einführung einer sofortigen fokussierten transthorakalen Echokardiographie in den diagnostischen Algorithmus bei allen Patienten mit Verdacht auf AAS in den Rettungsstellen. Bei Vorliegen direkter echokardiographischer Zeichen oder einem ADDRS  $\geq 2$  solle eine sofortige Bildgebung der Aorta mittels CT-Angiographie erfolgen. Bei Patienten mit niedriger Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines AAS (ADDRS  $\leq 1$ ) könne ein unauffälliger FoCUS-Befund in Kombination mit negativen D-Dimeren ( $< 500$  ng/ml) ein AAS mit einer hohen Sicherheit ausschließen.<sup>45</sup> Weitere prospektive Studien sollten hier die Umsetzbarkeit und Effektivität dieses Algorithmus in Kohorten mit realistischer Prävalenz bezüglich des Auftretens eines akuten Aortensyndroms untersuchen.

Wie unter 2.2 *Forschungsstand* erläutert, erweist sich für jene Patienten mit einem positiven Score-Ergebnis (ADDRS  $\geq 2$ ) die Spezifität des Scores für das Vorliegen einer akuten Aortendissektion als relativ gering, sodass auch zahlreiche Patienten ohne Vorliegen eines akuten Aortensyndroms erfasst werden. Parameter wie negative D-Dimere oder ein unauffälliger FoCUS-Befund dienen eher dem Ausschluss bei niedriger Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines AAS (ADDRS  $\leq 1$ ).<sup>31, 32, 45</sup> Das sollte Anlass dafür sein, in zukünftigen Arbeiten schnell und breit verfügbare Parameter zu finden, die diese Spezifität zuverlässig erhöhen können, um die Gefahr der strahlenbelastenden

Überdiagnostik durch eine CT-Untersuchung sowie negativer Folgen durch die Kontrastmittelgabe, wie beispielsweise einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie, allergischen Reaktion oder Hyperthyreose, zu minimieren.

## 2.6 Literaturverzeichnis

1. Aumüller G. *Duale Reihe Anatomie*. 3. Auflage ed. Stuttgart: Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
2. Ulfing N. *Kurzlehrbuch Histologie*. 3., überarb. Aufl. ed. Stuttgart [u.a.]: Stuttgart u.a.: Thieme; 2011.
3. Tsai TT, Trimarchi S and Nienaber CA. Acute aortic dissection: perspectives from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37:149-59.
4. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwöger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ and Guidelines ECfP. 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. Aboukoura M, Najjar T, Akin I, Rehders TC, Mrevlje B, Weinrich M and Nienaber CA. Management of acute aortic syndrome. *Der Kardiologe*. 2014;8:399-406.
6. Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB, Wuerflein RD and Shumway NE. Management of acute aortic dissections. *Ann Thorac Surg*. 1970;10:237-47.
7. DeBakey ME, McCollum CH, Crawford ES, Morris GC, Howell J, Noon GP and 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.
8. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM and Study OV. 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.
9. Mészáros I, Mórocz J, Szlávi J, Schmidt J, Tornóci L, Nagy L and Szép L. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest*. 2000;117:1271-8.
10. Kurz SD, Falk V, Kempfert J, Gieb M, Ruschinski TM, Kukucka M, Tsokos M, Grubitzsch H, Herbst H, Semmler J and Buschmann C. Insight into the incidence of acute aortic dissection in the German region of Berlin and Brandenburg. *Int J Cardiol*. 2017;241:326-329.

11. von Kodolitsch Y, Baumgart D, Eggebrecht H, Dieckmann C, Jakob H, Meinertz T and Erbel R. Das akute Aortensyndrom. *Dtsch Arztebl* 2003. 2003;100:326-333.
12. 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 and Task Force on Aortic Dissection ErSoC. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J*. 2001;22:1642-81.
13. Stanson AW, Kazmier FJ, Hollier LH, Edwards WD, Pairolero PC, Sheedy PF, Joyce JW and Johnson MC. Penetrating atherosclerotic ulcers of the thoracic aorta: natural history and clinicopathologic correlations. *Ann Vasc Surg*. 1986;1:15-23.
14. Akin I and Nienaber C. Das Akute Aortensyndrom : Aktueller Stand der Ätiologie, Diagnostik und Therapie. 2017;46:270-277.
15. Vitale J, Manfredini R, Gallerani M, Mumoli N, Eagle KA, Ageno W and 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.
16. 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 and Eagle KA. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000;283:897-903.
17. von Kodolitsch Y, Schwartz AG and Nienaber CA. Clinical prediction of acute aortic dissection. *Arch Intern Med*. 2000;160:2977-82.
18. Nienaber CA and Powell JT. Management of acute aortic syndromes. *Eur Heart J*. 2012;33:26-35b.
19. Pape LA, Awais M, Woznicki EM, Suzuki T, Trimarchi S, Evangelista A, Myrmet T, Larsen M, Harris KM, Greason K, Di Eusanio M, Bossone E, Montgomery DG, Eagle KA, Nienaber CA, Isselbacher EM and 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.
20. Olsson C, Thelin S, Ståhle E, Ekbom A and 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.

21. Chiappini B, Schepens M, Tan E, Dell' Amore A, Morshuis W, Dossche K, Bergonzini M, Camurri N, Reggiani LB, Marinelli G and 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.
22. Trimarchi S, Nienaber CA, Rampoldi V, Myrmel T, Suzuki T, Mehta RH, Bossone E, Cooper JV, Smith DE, Menicanti L, Frigiola A, Oh JK, Deeb MG, Isselbacher EM, Eagle KA and Investigators IROAAD. Contemporary results of surgery in acute type A aortic dissection: The International Registry of Acute Aortic Dissection experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:112-22.
23. Hansen MS, Nogareda GJ and Hutchison SJ. Frequency of and inappropriate treatment of misdiagnosis of acute aortic dissection. *Am J Cardiol*. 2007;99:852-6.
24. Hirata K, Wake M, Takahashi T, Nakazato J, Yagi N, Miyagi T, Shimotakahara J, Mototake H, Tengan T, Takara TR and Yamaguchi Y. Clinical Predictors for Delayed or Inappropriate Initial Diagnosis of Type A Acute Aortic Dissection in the Emergency Room. *PLoS One*. 2015;10:e0141929.
25. Chua M, Ibrahim I, Neo X, Sorokin V, Shen L and Ooi SB. Acute aortic dissection in the ED: risk factors and predictors for missed diagnosis. *Am J Emerg Med*. 2012;30:1622-6.
26. HIRST AE, JOHNS VJ and KIME SW. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1958;37:217-79.
27. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Gaspoz JM and Junod AF. Detecting acute thoracic aortic dissection in the emergency department: time constraints and choice of the optimal diagnostic test. *Ann Emerg Med*. 1996;28:278-88.
28. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM, Guidelines ACoCFAHATFoP, Surgery AAfT, Radiology ACo, Association AS, Anesthesiologists SoC, Interventions SfCAa, Radiology Sol, Surgeons SoT and Medicine SfV. 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.
29. 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 and 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.
  30. Nazerian P, Giachino F, Vanni S, Veglio MG, Castelli M, Lison D, Bitossi L, Moiraghi C, Grifoni S and Morello F. Diagnostic performance of the aortic dissection detection risk score in patients with suspected acute aortic dissection. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3:373-81.
  31. Gorla R, Erbel R, Kahlert P, Tsagakis K, Jakob H, Mahabadi AA, Schlosser T, Eggebrecht H, Bossone E and János RA. Accuracy of a diagnostic strategy combining aortic dissection detection risk score and D-dimer levels in patients with suspected acute aortic syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:371-378.
  32. Nazerian P, Mueller C, Soeiro AM, Leidel BA, Salvadeo SAT, Giachino F, Vanni S, Grimm K, Oliveira MT, Pivetta E, Lupia E, Grifoni S, Morello F and Investigators A. Diagnostic Accuracy of the Aortic Dissection Detection Risk Score Plus D-Dimer for Acute Aortic Syndromes: The ADvISED Prospective Multicenter Study. *Circulation*. 2018;137:250-258.
  33. Hill JM, Murphy TG and Fermann GJ. Aortic Dissection Detection Risk Score: A Clinical Decision Rule That Needs Some Parenting. *Acad Emerg Med*. 2019;26:695-697.
  34. Tsutsumi Y, Tsujimoto Y, Takahashi S, Tsuchiya A, Fukuma S, Yamamoto Y and Fukuhara S. Accuracy of aortic dissection detection risk score alone or with D-dimer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020:2048872620901831.
  35. Wundram M, Falk V, Eulert-Grehn JJ, Herbst H, Thureau J, Leidel BA, Göncz E, Bauer W, Habazettl H and Kurz SD. Incidence of acute type A aortic dissection in emergency departments. *Sci Rep*. 2020;10:7434.
  36. Mollo F, Comino A and Passarino G. Incidence of acute aortic dissection at autopsy. *Chest*. 1983;83:712.



37. Zäschke L, Habazettl H, Thureau J, Matschilles C, Göhlich A, Montagner M, Falk V and Kurz SD. Acute type A aortic dissection: Aortic Dissection Detection Risk Score in emergency care - surgical delay because of initial misdiagnosis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;2048872620914931.
38. Hirata K, Wake M, Kyushima M, Takahashi T, Nakazato J, Mototake H, Tengan T, Yasumoto H, Henzan E, Maeshiro M and Asato H. Electrocardiographic changes in patients with type A acute aortic dissection. Incidence, patterns and underlying mechanisms in 159 cases. *J Cardiol*. 2010;56:147-53.
39. Kosuge M, Uchida K, Imoto K, Hashiyama N, Ebina T, Hibi K, Tsukahara K, Maejima N, Masuda M, Umemura S and Kimura K. Frequency and implication of ST-T abnormalities on hospital admission electrocardiograms in patients with type A acute aortic dissection. *Am J Cardiol*. 2013;112:424-9.
40. Ohle R, Mc Isaac S and Perry JJ. A simple intervention to reduce your chance of missing an acute aortic dissection. *CJEM*. 2019:1-4.
41. Rapezzi C, Longhi S, Graziosi M, Biagini E, Terzi F, Cooke RM, Quarta C, Sangiorgi D, Ciliberti P, Di Pasquale G and Branzi A. Risk factors for diagnostic delay in acute aortic dissection. *Am J Cardiol*. 2008;102:1399-406.
42. 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 and Investigators IRoAADI. 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.
43. Nazerian P, Vanni S, Castelli M, Morello F, Tozzetti C, Zagli G, Giannazzo G, Vergara R and Grifoni S. Diagnostic performance of emergency transthoracic focus cardiac ultrasound in suspected acute type A aortic dissection. *Intern Emerg Med*. 2014;9:665-70.
44. Pare JR, Liu R, Moore CL, Sherban T, Kelleher MS, Thomas S and Taylor RA. Emergency physician focused cardiac ultrasound improves diagnosis of ascending aortic dissection. *Am J Emerg Med*. 2016;34:486-92.
45. Nazerian P, Mueller C, Vanni S, Soeiro AM, Leidel BA, Cerini G, Lupia E, Palazzo A, Grifoni S and Morello F. Integration of transthoracic focused cardiac ultrasound in the diagnostic algorithm for suspected acute aortic syndromes. *Eur Heart J*. 2019;40:1952-1960.

46. Zhan S, Hong S, Shan-Shan L, Chen-Ling Y, Lai W, Dong-Wei S, Chao-Yang T, Xian-Hong S and Chun-Sheng W. Misdiagnosis of aortic dissection: experience of 361 patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14:256-60.
47. Cecconi M, Chirillo F, Costantini C, Iacobone G, Lopez E, Zanolli R, Gili A, Moretti S, Manfrin M, Münch C, Torracca L and Perna GP. The role of transthoracic echocardiography in the diagnosis and management of acute type A aortic syndrome. *Am Heart J*. 2012;163:112-8.
48. Meredith EL and Masani ND. Echocardiography in the emergency assessment of acute aortic syndromes. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:i31-9.

### 3 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa Ellen Zäschke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die akute Typ A Aortendissektion – Der Einfluss der initialen Verdachtsdiagnose und die Rolle des Aortic Dissection Detection Risk Scores“ / “Acute Type A Aortic Dissection – the Influence of the Initial Suspected Diagnosis and the Role of the Aortic Dissection Detection Risk Score“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

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

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

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

Datum

Unterschrift

## 4 Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Lisa Ellen Zschke hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Zschke L, Habazettl H, Thureau J, Matschilles C, Göhlich A, Montagner M, Falk V and Kurz SD. Acute type A aortic dissection: Aortic Dissection Detection Risk Score in emergency care - surgical delay because of initial misdiagnosis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020:2048872620914931.

Die Studie erfolgte als gemeinsames Projekt der Arbeitsgruppe *Aortendissektion* unter der Leitung von Herrn Dr. Stephan Kurz (Zweitbetreuer) am Deutschen Herzzentrum Berlin sowie dem Institut für Physiologie der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin mit Herrn Prof. Dr. Helmut Habazettl (Erstbetreuer).

### Beitrag im Einzelnen:

Die ursprüngliche Idee zur Untersuchung der initialen Verdachtsdiagnose und der Verteilung der Aortic Dissection Detection Risk Score - Ergebnisse bei Patienten mit akuter Typ A Aortendissektion entwickelte sich in einem Gespräch mit Herrn Dr. Stephan Kurz (Leiter der AG *Aortendissektion* am DHZB, Zweitbetreuer). Nachdem ich eine ausführliche Literaturrecherche durchführte, formulierte ich die Fragestellungen in Absprache mit Herrn Dr. Kurz. Die Planung zur Umsetzung der Studie, inklusive der Organisation der Archivarbeit, erfolgte durch mich und wurde durch Herrn Dr. Kurz unterstützt.

Die notwendigen Daten erhob ich aus Patientenakten in Archiven, elektronischen Patientenakten sowie Datenbanken des DHZB und der Charité. Zeitweise erhielt ich für die Erhebung der Daten aus dem DHZB-Archiv Unterstützung von C. Matschilles, J. Botta (ehemals J. Thureau) sowie A. Göhlich.

Ich erstellte einen Datensatz und bereitete diesen eigenständig unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien auf. Die statistische Auswertung und Ergebnisinterpretation erfolgte durch mich mit Unterstützung durch Prof. Dr. Helmut Habazettl (Erstbetreuer).

Alle Abbildungen sowie Tabellen sind von mir selbstständig erstellt worden. Der Text der Publikation wurde von mir verfasst und im Anschluss von den Co-Autoren gelesen und kommentiert. Ich bearbeitete den Entwurf entsprechend der Änderungsvorschläge. Gemeinsam mit Herrn Dr. Kurz reichte ich das Manuskript zur Veröffentlichung ein. Die Revision des Manuskriptes im Rahmen des Review-Verfahrens erfolgte durch mich in Absprache mit Herrn Prof. Habazettl und Herrn Dr. Kurz.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

## 5 Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"** Selected  
 Category Scheme: WoS

**Gesamtanzahl: 136 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	EUROPEAN HEART JOURNAL	57,358	23.239	0.125920
2	CIRCULATION	166,484	23.054	0.211290
3	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	100,986	18.639	0.193290
4	Nature Reviews Cardiology	6,301	17.420	0.018820
5	CIRCULATION RESEARCH	52,988	15.862	0.072290
6	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	13,107	13.965	0.027620
7	JAMA Cardiology	3,280	11.866	0.019320
8	JACC-Cardiovascular Imaging	8,801	10.975	0.026160
9	JACC-Cardiovascular Interventions	11,555	9.544	0.033640
10	JACC-Heart Failure	3,537	8.910	0.016830
11	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	12,436	8.578	0.027310
12	CARDIOVASCULAR RESEARCH	21,828	7.014	0.021500
13	European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy	442	6.723	0.001430
14	Circulation-Heart Failure	6,900	6.526	0.022830
15	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	4,137	6.470	0.005590
16	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	4,055	6.162	0.008860
17	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	10,478	6.111	0.016060
18	EUROPACE	10,908	6.100	0.025320
19	Circulation-Cardiovascular Interventions	5,289	6.060	0.016640

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
20	Cardiovascular Diabetology	5,392	5.948	0.011550
21	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,456	5.813	0.018480
22	European Journal of Preventive Cardiology	4,782	5.640	0.013370
23	CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	6,710	5.592	0.018500
24	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	29,599	5.261	0.036950
25	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	5,498	5.260	0.021650
26	HEART RHYTHM	12,344	5.225	0.029030
27	REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA	3,566	5.126	0.004640
28	HEART	18,063	5.082	0.030620
29	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	5,113	5.070	0.014020
30	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	14,143	5.055	0.020450
31	Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology	6,432	4.968	0.017840
32	Clinical Research in Cardiology	3,022	4.907	0.006760
33	Circulation-Cardiovascular Genetics	3,441	4.864	0.010500
34	Journal of the American Heart Association	13,230	4.660	0.060340
35	TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE	2,667	4.462	0.003930
36	Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes	4,531	4.378	0.014350
37	ATHEROSCLEROSIS	23,442	4.255	0.033500
38	CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY	2,109	4.181	0.003140
39	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,711	4.112	0.004480

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
40	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY- HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY	27,828	4.048	0.022820
41	AMERICAN HEART JOURNAL	20,811	4.023	0.026780
42	EuroIntervention	6,097	4.018	0.016840
43	HEART FAILURE REVIEWS	2,598	4.015	0.005300
44	ANNALS OF THORACIC SURGERY	36,145	3.919	0.040630
45	JOURNAL OF CARDIAC FAILURE	5,339	3.857	0.009350
46	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	17,156	3.847	0.026410
47	European Heart Journal- Acute Cardiovascular Care	1,466	3.734	0.005330
48	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	30,479	3.471	0.080570
49	ESC Heart Failure	680	3.407	0.002020
50	NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES	5,821	3.340	0.010180
51	CURRENT PROBLEMS IN CARDIOLOGY	574	3.333	0.000700
52	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	1,711	3.316	0.004430
53	Global Heart	881	3.238	0.003800
54	RESPIRATORY MEDICINE	11,846	3.237	0.015840
55	CIRCULATION JOURNAL	9,904	3.025	0.016510
56	JOURNAL OF THROMBOSIS AND THROMBOLYSIS	2,789	2.941	0.005860
57	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ELECTROPHYSIOLOGY	7,508	2.910	0.010700
58	Annals of Cardiothoracic Surgery	1,528	2.895	0.004950
59	AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	37,275	2.843	0.044530

## 6 Druckexemplar der Publikation

Zaschke L, Habazettl H, Thureau J, Matschilles C, Göhlich A, Montagner M, Falk V and Kurz SD. Acute type A aortic dissection: Aortic Dissection Detection Risk Score in emergency care - surgical delay because of initial misdiagnosis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020:2048872620914931.

<https://doi.org/10.1177/2048872620914931>



## **7 Lebenslauf**

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

## 8 Publikationsliste

### Artikel in Fachzeitschriften

**Zaschke L**, Habazettl H, Thureau J, Matschilles C, Göhlich A, Montagner M, Falk V and Kurz SD. Acute type A aortic dissection: Aortic Dissection Detection Risk Score in emergency care - surgical delay because of initial misdiagnosis. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2020;2048872620914931. (Impact Factor: 3.813; Stand 2019)

Thureau J, Habazettl H, El Al Md AA, Mladenow A, **Zaschke L**, Adam Md U, Kuppe H, Wundram M, Kukucka M and Kurz Md SD. Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Type-A Aortic Dissection Is Associated With 30-Day Mortality. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019;33:51-57.

Zschaler S, Schmidt G, Kukucka M, Syrmas G, **Zaschke L** and Kurz SD. How to prevent inadvertent emergency anticoagulation in acute type A aortic dissection: when in doubt, don't. Cardiovasc Diagn Ther. 2018;8:805-810.

### Kongressbeiträge

Matschilles C, Kurz S, **Zaschke L**, Mochmann H. EKG-Veränderungen bei akuter Typ A Aortendissektion. Poster. Deutscher Anästhesiecongress 2019 (DAC), 09.-11. Mai 2019, Leipzig.

Matschilles C, Mochmann H, Syrmas G, **Zaschke L**, Kurz S. Transport von Patienten mit akuter Aortendissektion mittels Luft- oder Bodenrettung. Poster. Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie 2018 (HAI), 20.-22. September 2018, Berlin.

**Zaschke L**, Thureau J, Penkalla A, Kurz SD. Verdachtsdiagnose „Akute Aortendissektion“: beeinflussende Faktoren der korrekten Erstdiagnose und Auswirkungen auf die Versorgungszeit. Kongressabstract/Vortrag. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin 2018 (DIVI), 05.-07. Dezember 2018, Leipzig.

**Zaschke L**, Scheffler C, Penkalla A, Kurz S. Hintergrund Aortic Dissection Detection Score - Ein aussagekräftiges Instrument zur Unterscheidung vom akuten Koronarsyndrom und akuter Aortendissektion in der Notfallmedizin?. Poster. Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie 2017 (HAI), 21.-23. September 2017, Berlin.

### Sonstige

Kurz S, Heck R, Zschaler S, Göhlich A, Matschilles C, Schiprowski N, Schübelin A, **Zaschke L**. „Patientenratgeber Aorta“, Deutsches Herzzentrum Berlin, 2018 ([https://www.dhzb.de/fileadmin/user\\_upload/relaunch/11\\_Downloads/Patientenratgeber\\_Aorta\\_02-2019.pdf](https://www.dhzb.de/fileadmin/user_upload/relaunch/11_Downloads/Patientenratgeber_Aorta_02-2019.pdf); Stand 24.11.2020).

## 9 Danksagung

An dieser Stelle richte ich meinen großen Dank an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Helmut Habazettl für die gute Betreuung während der gesamten Arbeit und die unentbehrliche Unterstützung, insbesondere bei der statistischen Auswertung. Ebenso möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. Stephan Kurz für das entgegengebrachte Vertrauen und die wertvollen Anregungen bedanken.

Des Weiteren danke ich meiner Familie und meinen Freunden für den emotionalen Beistand und das Korrekturlesen. Insbesondere bedanke ich mich bei meiner Kommilitonin und Freundin Sophia Lang für die zahlreichen konstruktiven Ratschläge und aufmunternden Worte. Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Partner Björn Banse, der mir stets mit liebevoller und motivierender Unterstützung zur Seite stand.