

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin

DISSERTATION

Die Inzidenz der akuten Typ A Aortendissektion in der  
Rettungsstelle.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maximilian Wundram

aus Burg bei Magdeburg

Datum der Promotion: 26.06.2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1. Zusammenfassung	5
1.1. Abstracts	5
1.1.1. Deutscher Abstract	5
1.1.2. English Abstract	7
1.2. Einführung	8
1.3. Material und Methodik	11
1.4. Ergebnisse	15
1.5. Diskussion	20
1.6. Literaturverzeichnis	23
2. Eidesstaatliche Versicherung und Anteilserklärung	30
3. Ausgewählte Publikationen	34
3.1. Publikation 1	34
3.2. Publikation 2	40 (48-53)*
3.3. Publikation 3	46 (51-57)*
4. Lebenslauf	53
5. Publikationsliste	55
6. Danksagung	56

\* Die Angaben in Klammern bezeichnen die originalen Seitenangaben in den Druckexemplaren.

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Rettungsstelleninzidenz zwischen 2010 und 2016 in Berlin.	16
<b>Tabelle 2:</b> Vergleich des psychischen (MCS) und des physischen Summenwertes (PCS) zwischen der deutschen Normstichprobe von 1998 und den Patienten mit akuter Typ A Aortendissektion (ATAAD).	17
<b>Tabelle 3:</b> Die vier unabhängigen Prädiktoren für die 30-Tage-Mortalität.	19

## Abkürzungsverzeichnis

ATAAD	Akute Typ A Aortendissektion
BMI	Body-Mass-Index
CPR	Cardiopulmonary Resuscitation, dt. kardiopulmonale Reanimation
CT	Computertomographie
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, dt. Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen
EMDR	Eye Movement Desensitization and Reprocessing, dt. Desensibilisierung und Verarbeitung durch Augenbewegung
FAST	focussed assessment with sonography for trauma, dt. FAST-Sonographie
KPB	kardiopulmonale Bypasszeit
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCS	Mental Component Summary, dt. psychischer Summenscore
PCS	Physical Component Summary, dt. physischer Summenscore
PDS	Post-traumatic Diagnostic Scale
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung
PTSS-14	Post-traumatic Stress Scale 14
RVEDD	rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
SF-12	Short-Form-Health-Survey-12
TEE	transesophageal echocardiography, dt. transösophageale Echokardiographie
TTE	transthorakale Echokardiographie

# **1. Zusammenfassung**

## **1.1. Abstracts**

### **1.1.1. Deutscher Abstract**

Die akute Typ A Aortendissektion (ATAAD) ist ein lebensbedrohliches und hochakutes Krankheitsbild. Aufgrund der Symptome werden Patienten mit einer ATAAD in der Regel zuerst vom Rettungsdienst gesehen, ehe sie anschließend in der Notaufnahme diagnostiziert wird. Die Inzidenz der ATAAD in der Rettungsstelle kann differenzialdiagnostisch als Qualitätsmarker für den akuten Brustschmerz verwendet werden. In dieser Arbeit wurde die Rettungsstelleninzidenz der ATAAD im Raum Berlin untersucht. Hierzu wurde eine multi-institutionelle retrospektive Studie durchgeführt. Die jährliche Anzahl der Patienten mit ATAAD wurde aus den Archiven des Deutschen Herzzentrums Berlin (DHZB) und der Herzchirurgie der Charité ermittelt. Die jährliche Anzahl der Notfallpatienten im Raum Berlin wurde durch die Berliner Krankenhausgesellschaft und direkten Kontakt mit den Kliniken der Charité und von Vivantes ermittelt. Diese Gesamtzahl wurde zur Berechnung der „Rettungsstelleninzidenz“ herangezogen. Durch Autopsiedaten von sechs Kliniken aus dem Vivantesverbund konnte geschätzt werden, dass etwa 50 % der Fälle einer akuten Aortendissektion vom Typ A unentdeckt blieben.

Unter betrachteten Krankenhäusern variiert die Rettungsstelleninzidenzen zwischen 5,93/100.000 und 24,92/100.000. Unter Berücksichtigung der unentdeckten Fälle würden sich diese Raten verdoppeln.

Von vielen Patienten wird eine ATAAD sowie die anschließende chirurgische Therapie als traumatisches Ereignis erlebt. Eine weitere Studie analysierte die Prävalenz einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) sowie das körperliche und geistige Wohlbefinden chirurgisch behandelter Patienten. 393 Patienten des DHZB wurden kontaktiert und erhielten Fragebögen zu demographischen Daten, gesundheitsbezogener Lebensqualität, außerdem Fragebögen zur Diagnostik einer PTBS. Die Erfassung der PTBS erfolgte durch die Post-traumatic Diagnostic Scale (PDS), sowie durch eine Post-traumatic Stress Scale 14 (PTSS-14). 210 Patienten nahmen an dieser Studie teil. Die Auswertung ergab ein hohes PTBS Risiko mit negativer Auswirkung auf das physische und psychische Wohlbefinden in Folge einer Notfalloperationen aufgrund einer ATAAD. Bei Patienten ohne sportliche Aktivität vor dem Ereignis traten häufiger Schlafprobleme und niedrigere (und somit schlechtere) Werte in den körperlichen (PCS) und psychischen Summenscores (MCS) auf. Im weiteren Verlauf zeigte sich häufiger eine Arbeitsunfähigkeit als bei sportlich aktiven Patienten. In einer retrospektiven Single-Center-Studie wurden bei 512 Patienten die prä- und postoperativen quantitativen

Parameter der Echokardiographie verglichen. Postoperativ zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF), dem linksventrikulär-enddiastolischen Durchmesser (LVEDD) sowie dem rechtsventrikulär-enddiastolischen Durchmesser (RVEDD). Die Ergebnisse der multivariaten Analyse weisen darauf hin, dass die Faktoren Alter, präoperative LVEF  $\leq 35\%$ , jegliche Form einer Ischämie und eine lange kardiopulmonale Bypass Zeit unabhängige Prädiktoren für eine 30-Tage-Mortalität darstellen. Als neuer unabhängiger Prädiktor konnte eine schwere linksventrikuläre Dysfunktion identifiziert werden.

### **1.1.2. English abstract**

Acute type A aortic dissection (ATAAD) is a life-threatening and highly acute clinical condition. Patients with an ATAAD are first seen by the emergency services and then diagnosed in the emergency room. This incidence can be used as a differential diagnostic quality marker for acute chest pain. In this work, the incidence of the ATAAD rescue center in the Berlin area were examined. A multi-institutional retrospective study was carried out for this purpose. The annual number of ATAAD patients was extracted from the archives of the German Heart Institute Berlin and the Department of cardiac surgery of Charité. The emergency patients in the Berlin area were determined by the Berlin hospital company. This number was used to calculate the “rescue center incidence”. Autopsy data from six clinics provided an estimate that 50 % of acute type A aortic dissections remained undetected. Among the hospitals considered, the “rescue center incidence” varies between 5.93/100,000 and 24.92/100,000. With respect to the estimated number of undetected cases, these rates would double. Many patients experience the ATAAD and the surgical therapy as a traumatic event. Another study analyzed the prevalence of post-traumatic stress disorder and the physical and mental well-being of surgically treated patients. 393 patients from the German Heart Center were contacted and received questionnaires on demographic information, health-related quality of life and questionnaires on the diagnosis of PTSD. The Post-traumatic Diagnostic Scale (PDS) and a Post-traumatic Stress Scale 14 (PTSS-14) were used to identify the risk for PTSD. 210 patients took part in this study. The evaluation showed that emergency surgery is associated with a high PTSD risk. It has a negative impact on physical and mental wellbeing. In patients without pre-event physical activity, sleep problems and lower scores in the Physical Component Summary (PCS) and the Mental Component Summary (MCS) were more frequent. Inability to work was found more frequently than in physically active patients. In a retrospective single-center study, the pre- and postoperative echocardiography parameters were compared in 512 patients. Postoperatively there was no significant difference in the left ventricular ejection fraction (LVEF), the right ventricular ejection fraction (RVEF), the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) or the right ventricular end-diastolic diameter (RVEDD). Results from multivariable analyses indicate that age, preoperative LVEF  $\leq 35\%$ , any ischemia, and long cardiopulmonary bypass time are independent predictors of 30-day mortality. Severe left ventricular dysfunction can be regarded as a new independent predictor of 30-day mortality.

## 1.2. Einführung

Die akute Typ A Aortendissektion (ATAAD) ist eine schwerwiegende Erkrankung, einhergehend mit einer hohen Mortalität. Sie reicht von 26% bei chirurgisch behandelten Patienten bis zu 58% bei medikamentös behandelten Patienten (1). Die Sterblichkeit im Krankenhaus beträgt bis zu 32,5% (2). Die Populationsinzidenz der Erkrankung ist in der Literatur sehr heterogen und liegt zwischen 2,1 und 16,3 pro 100.000 Einwohner (3,4,13,14,5–12). Die Aortendissektion manifestiert sich symptomatisch in abrupt einsetzenden Brust- und Rückenschmerzen. Die Beschwerden werden häufig als schneidend beschrieben (1,15). Das Durchschnittsalter der Patienten liegt zwischen 63,1 und 68 Jahren. Arterieller Hypertonus ist der Hauptrisikofaktor einer Aortendissektion. Rauchen und Hypercholesterinämie stellen weitere Risikofaktoren dar (16). Zur Diagnostik eignen sich die Mehrschicht-Computertomographie sowie die Echokardiographie (17,18). Nach Einsetzen der Beschwerden steigt die Mortalitätsrate stündlich um 1-2% (19). Eine umgehende operative Versorgung des Patienten ist aus diesem Grund unerlässlich, wobei die Wiederherstellung der systemischen Perfusion und der Aortenklappe das primäre Ziel ist. Hierbei soll die Perfusion des falschen Lumens beendet und eine Ruptur der Dissektion sowie ein Myokardinfarkt, Apoplex oder sogar der Tod verhindert werden (20).

Aufgrund des gravierenden Verlaufs der Erkrankung ist es von großer Bedeutung, diese frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Der ärztliche Kontakt bei akuten Brust- oder Rückenschmerzen beginnt häufig beim Notarzt oder in der Rettungsstelle des nächsten Krankenhauses. Zur korrekten Einschätzung und schnellen Einleitung der Therapie ist es wichtig, die Inzidenz in der Rettungsstelle zu kennen. Nur dann können die Diagnosestellung und die Versorgung optimal gestaltet werden. Aus diesem Grund führten wir eine ausführliche Literaturrecherche zu verschiedenen Inzidenzen, bezogen auf Gesamtpopulation, Sektionsdaten und Ergebnissen der Rechtsmedizin durch und ermittelten die tatsächlichen Inzidenzen in den Rettungsstellen der Berliner Kliniken.

Die Ultraschalluntersuchung ist in vielen Bereichen eine schnelle und einfache Methode zur Diagnostik verschiedener internistischer und chirurgischer Erkrankungen. In der Notfallmedizin findet sie bereits in Form der Notfallsonographie breite Anwendung. Die Untersuchung ist nach dem sogenannten FAST-Protokoll (FAST = focussed assessment with sonography for trauma) standardisiert und soll bei Traumapatienten die Entscheidung zur unmittelbaren Operation treffen. Dies ist besonders wichtig bei Patienten, die zu instabil für die Durchführung einer Computertomographie (CT) sind.



Patienten mit einer ATAAD brauchen eine unverzügliche Notfalloperation. Die quantitative Herzfunktion sowie strukturelle Besonderheiten können mittels Ultraschalluntersuchung zuverlässig erfasst werden. Die Echokardiographie kann hierbei transthorakal (TTE) oder transösophageal (TEE) erfolgen. Zwar gilt das CT als Goldstandard der Diagnostik von Aortenerkrankungen, jedoch konnten einige Studien eine hohe diagnostische Sensitivität bei TTE bzw. TEE zeigen (21). Jansen Klomp et al. war es durch eine modifizierte TEE möglich einen kompletten Überblick über die thorakale Aorta und den abgehenden Gefäßen zu erlangen. Dies wäre für sehr instabile Patienten ein geeignetes diagnostisches Mittel (22). Eine retrospektive Studie konnte zeigen, dass die TTE eine zuverlässige Aussage zum maximalen Durchmesser der aufsteigenden Aorta, im Vergleich zum CT und der intraoperativen Messung, treffen konnte. Die damit gewonnenen Informationen könnten Patienten mit hohem Risiko aufdecken und das operative Vorgehen beeinflussen (23).

Über die Möglichkeiten einer perioperativen Risikostratifizierung durch quantitative Parameter der Echokardiographie liegen bisher wenige Studien vor. Wir untersuchten daher, welche dieser Parameter unabhängig von den bereits etablierten Risikofaktoren die 30-Tage-Mortalität der Patienten mit ATAAD beeinflussen (24).

Die postoperative Versorgung umfasst nicht nur die intensivmedizinische Betreuung, sondern auch das Management von Langzeitfolgen und die Rehabilitation ins normale Leben. Studien konnten zeigen, dass die Erkrankung ein hohes Risiko für eine PTBS besitzt und sich negativ auf die mentale und physische Gesundheit der Betroffenen auswirkt (25).

Ein Trauma gilt als Auslöser einer PTBS. Unter diesem Begriff werden außergewöhnliche und potenziell lebensbedrohliche äußere Ereignisse verstanden, die mit einer schweren Verletzung einhergehen und mehr oder weniger zu einer seelischen Erschütterung beim Menschen führen können. Eine PTBS tritt in der Regel innerhalb der ersten sechs Monate nach dem auslösenden Ereignis auf. Der Aufenthalt auf einer Intensivstation kann beispielsweise für viele Patienten so ein traumatisches Ereignis darstellen. Die Prävalenz für eine PTBS liegt zwischen 5-63% (26). Jüngere Patienten und das weibliche Geschlecht sind insgesamt häufiger von einer PTBS betroffen (27,28). Die PTBS äußert sich in verschiedenen Symptomen. Das Erinnern und Wiedererleben der traumatischen Ereignisse wird als Intrusion bezeichnet. Hierzu zählen Flashbacks und Alpträume. Weitere mögliche Folgen sind Vermeidungsverhalten, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Schreckhaftigkeit und Depressionen. Zur Diagnose wurde im diagnostischen und statistischen Leitfaden psychischer Störungen (DSM-5) eine eigene Kategorie geschaffen (29). Die Therapie einer PTBS ist langwierig und setzt sich aus Psychotherapie und medikamentöser Therapie der Begleiterscheinungen zusammen. Zur Psychotherapie eignen sich verschiedenen Verfahren. Die

Desensibilisierung und Verarbeitung durch Augenbewegung (Eye Movement Desensitization and Reprocessing = EMDR) und die traumafokussierte, kognitive Verhaltenstherapie gehören zu den am besten evaluierten Methoden (30). Zur Unterstützung kann eine medikamentöse Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern initiiert werden (31).

Über diese möglichen Langzeitfolgen einer ATAAD ist bisher nur wenig bis gar nichts bekannt. Für den Patienten und dessen Rückkehr in seinen gewohnten Alltag ist es besonders wichtig eine PTBS umgehend zu erkennen und zu behandeln. Aus diesem Grund sollte mit einer frühzeitigen Diagnostik und gegebenenfalls Therapieeinleitung begonnen werden. Die Langzeitfolgen und damit einhergehende Einschränkungen des weiteren Lebens können verhindert werden, bevor die Patienten aus dem Krankenhaus entlassen werden.

### 1.3. Material und Methodik

Im Raum Berlin gibt es nur zwei Zentren, das Deutsche Herzzentrum Berlin (DHZB) und die Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie / Herzchirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, in denen eine ATAAD chirurgisch behandelt werden kann. Aus diesem Grund werden alle Patienten an diese Zentren überwiesen und behandelt. Alle Daten der ATAAD Patienten im Zeitraum von 2006 bis 2016 konnten soweit möglich erfasst und analysiert werden. Die vorliegenden Studien (24,25,32) nutzen die erfassten Daten, um unterschiedlichste Fragestellungen zu bearbeiten und zu analysieren.

#### Patientenpopulation

Studie 1, Inzidenzen:

Zwischen 2006 und 2016 wurden 631 Patienten mit einer ATAAD in Berlin operativ behandelt (32). Aus den Archiven der jeweiligen Klinik wurden die Daten der ATAAD-Patienten zusammengetragen. Von den 631 Patienten waren 65% Männer und 35% Frauen. Das Durchschnittsalter betrug  $61,4 \pm 13,8$  Jahre. Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) lag bei  $27,2 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>. Ein arterieller Hypertonus war bei 425 (67,8%) Patienten vorbekannt. 81 (12,8%) Patienten wiesen eine Erkrankung der Herzkranzgefäße auf. Ein Diabetes mellitus Typ 2 konnte bei 43 (6,8%) Patienten verzeichnet werden. 86 (13,6%) Patienten hatten eine bereits bestehende Aortenerkrankung. Die Stanford-Typ-B-Dissektion war bei 15 (2,4%) Patienten in der klinischen Vorgeschichte bekannt. Ein aktiver Nikotinabusus zeigte sich bei 190 (30,1%) und ein aktiver Alkoholabusus bei 32 (5,1%) der Patienten. Eine Arteriosklerose war laut der Archivakten nur bei 51 (8,1%) Patienten bekannt. 18 (2,9%) Patienten litten an einer erblichen Bindegewebsstörung (Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom). 66 (10,5%) Patienten waren an einer Hypothyreose erkrankt. Im gesamten Patientenkollektiv gab es drei (0,5%) schwangere Patientinnen und fünf (0,8%) Fälle von Kokainmissbrauch.

Studie 2, PTBS:

Unter den 210 Teilnehmern befanden sich 132 (62,9%) Männer und 78 (37,1%) Frauen (25). Das Durchschnittsalter lag bei  $59,1 \pm 12,3$  Jahren und der BMI betrug bei  $26,9 \pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup>. 142 (67,6%) Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation einen bekannten arteriellen Hypertonus. Bei sechs (2,9%) Patienten war ein Diabetes mellitus bekannt. Eine Hypothyreose lag bei 22 (10,5%) Patienten vor. Eine positive Familienanamnese in Bezug auf eine Aortendissektion

bestand bei elf (5,2%) Patienten. An einem Marfan-Syndrom waren vier (1,9%) ATAAD-Patienten erkrankt. 27 (12,9%) der Patienten hatten eine Aortenerkrankung in der Vorgeschichte. 23 (11%) Patienten litten an einer Koronaren Herzerkrankung. Arteriosklerose war nur bei zehn (4,8%) der Patienten im Vorfeld bekannt. Von den 210 Teilnehmern hatten 61 (29%) einen aktiven Nikotinabusus und 13 (6,2%) eine positive Alkoholanamnese. Es gab nur eine (0,5%) Patientin mit einer aktiven Schwangerschaft. Bei vier (2%) Patienten wurden in der Vorgeschichte Teile der Aorta durch Prothesen ersetzt. Vier (1,9%) Patienten hatten einen Aortenklappenersatz und drei (1,4%) einen Mitralklappenersatz. Eine Koronarangiographie wurde bei elf (5,2%) und eine koronare Bypass-Operation bei zwei (1%) der Patienten durchgeführt. 72 (41,4%) Patienten hatten präoperativ neurologische Defizite.

### Studie 3, Echokardiographie:

512 Patienten wurden im DHZB zwischen 2006 und 2014 operativ behandelt (24). Unter diesen Patienten waren 343 (67%) Männer und 169 (33%) Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei  $60,8 \pm 13,4$  Jahren und der BMI betrug  $27,3 \pm 5,0$  kg/m<sup>2</sup>. 374 (74%) der Patienten litten an einem arteriellen Hypertonus. Eine koronare Herzerkrankung war bei 62 (12,3%) der behandelten Patienten bekannt. An einem Diabetes mellitus litten 35 (6,9%) Patienten. 81 (16%) Patienten hatten in der Vergangenheit eine Erkrankung der Aorta. Von einer positiven Familienanamnese bezüglich einer Aortendissektion berichteten 17 (3,4%) Patienten. Ebenfalls 17 (3,4%) Patienten hatten schon einmal eine Typ-B-Dissektion. Eine positive Raucheranamnese zeigte sich bei 162 (32,1%) der Patienten. 34 (6,7%) der Patienten gaben eine positive Alkoholanamnese an. Bei 48 (9,5%) der Patienten war eine Arteriosklerose vorbeschrieben. An einer Hypothyreose litten 48 (9,5%) aller betrachteten Patienten. Ein Marfan-Syndrom war bei 14 (2,8%) der Patienten bekannt.

Die Datenerhebung und Durchführung der drei Studien wurden von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

### Studienablauf

#### Studie 1, Inzidenzen:

Die Datenbanken von Pubmed und Google Scholar wurden zur aktuellen Studienlage durchsucht. Alle Studien, die sich mit dem Thema Inzidenz der ATAAD in den Bereichen Population,

Rettungsstellen, Autopsie und Rechtsmedizin beschäftigten wurden eingeschlossen. Die Studien wurden ausgeschlossen, wenn sie sich mit anderen Themen befassten, kein Volltext verfügbar war oder der Text weder in englischer oder deutscher Sprache vorhanden war. Insgesamt 14 Studien konnten eingeschlossen und in einer Tabelle zusammengefasst werden. Zur Erfassung der Rettungsstellenpatienten wurden die Vivantes Kliniken mit neun Krankenhäusern und die Charité – Universitätsmedizin Berlin mit drei Krankenhausstandorten, kontaktiert. Von der Berliner Krankenhausgesellschaft erhielten wir die Jahreszahlen der öffentlich versicherten Notfallpatienten in ganz Berlin. Der Anteil privatversicherter Patienten wurde auf circa 10% geschätzt und zu den Jahreszahlen addiert. Die Daten der Vivantes Kliniken und der Berliner Krankenhausgesellschaft waren nur bis zum Jahr 2015 vollständig. Die fehlenden Daten für 2016 wurden anhand des mittleren Anstiegs der Vorjahre extrapoliert. Die klinischen Daten der Patienten und die Rettungsstelleninzidenzen wurden anhand der jeweiligen Krankenhäuser in vier Kategorien unterteilt. Es sollte analysiert werden, ob die Charité – Universitätsmedizin Berlin und die Vivantes Kliniken eine höhere Rettungsstelleninzidenz als die übrigen Krankenhäuser in Berlin aufweisen. Die Daten des pathologischen Instituts des Vivantes Klinikum Neukölln wurden verwendet, um abschätzen zu können, wie viele ATAADs unentdeckt blieben. Hierzu wurden die Ergebnisse der Autopsien von 2010 bis 2014 mit den erhobenen Daten im selben Zeitraum verglichen.

#### Studie 2, PTBS:

Zwischen 2006 und 2013 wurden 665 Patienten im DHZB behandelt. 84% der Patienten wurden in tiefer Hypothermie operiert. Zur Prävention von zerebralen Schäden wurde eine retrograde Perfusion (75%) verwendet. In den Operationen wurde bei 40,5% die Aortenklappe rekonstruiert bzw. durch eine biologische (5,7%) oder mechanische Aortenklappe (24%) ersetzt. Insgesamt starben 272 Patienten vor Beginn des Follow-up. 393 Überlebende wurden per Post und, im Falle einer fehlenden Rückmeldung, telefonisch kontaktiert. Um das tatsächliche Risiko einer PTBS nach dem spezifischen Erkrankungs- und Therapiegeschehen einer ATAAD abzuschätzen, versandten wir entsprechende bereits evaluierte Fragebögen (25). Die Patienten wurden gebeten die Fragebögen auszufüllen. Dazu gehörte der Short-Form-Health-Survey-12 (SF-12), der PDS und der PTSS-14 zur Abschätzung des Risikos einer PTBS sowie der Gesundheitsfragebogen „Fragebogen zur Person“. 210 Patienten gaben die Fragebögen zurück. Dies entspricht einer Gesamtantwortrate von 53%. Viele Patienten füllten nicht alle Fragebögen vollständig aus. Basierend auf den erfassten demographischen und psychometrischen Daten wurde eine deskriptive

Statistik erstellt. Der Chi-Quadrat-Test oder der t-Test wurden zum Vergleich der jeweiligen Gruppen genutzt. Es wurden drei Vergleiche durchgeführt. Zunächst verglich man Patienten, die einen positiven PTSS-14 aufwiesen gegen solche, die ein negatives Ergebnis im Test zeigten. Im zweiten Vergleich stellte man sportlich aktive Patienten mit Patienten ohne sportliche Aktivität vor der Operation gegenüber. Zuletzt wurden alle Studienteilnehmer gegen die deutsche Norm-Stichprobe von 1998 verglichen (25). Durch eine zweifache Varianzanalyse wurden der MCS und PCS zwischen Patienten und der Normprobe nach Altersgruppen gegenübergestellt. Alle statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) für Windows durchgeführt.

### Studie 3, Echokardiographie:

In dieser retrospektiven Studie wurden die Ergebnisse der präoperativen Echokardiographie mit den postoperativen Ergebnissen verglichen. Es wurden folgende Parameter erfasst: LVEDD, RVEDD, LVEF, RVEF, die Durchmesser des Aortenannulus, der aufsteigenden Aorta, die Ausprägung einer Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz und das Vorhandensein eines Perikardergusses. Fehlende Daten wurden durch manuelle Messungen der gespeicherten Untersuchungsbilder vervollständigt. Hierzu wurde das Programm EchoPAC verwendet. Die Patientendaten wurden aus den elektronischen Akten und den Archivakten erhoben. Zusätzlich wurden Symptome wie Schock, Herzbeutelamponade, Koma und eine kardiopulmonale Reanimation (CPR) erfasst. Patienten mit lokalisierter und/oder generalisierter Ischämie wurden anhand der Penn-Klassifikation als „any ischemia“ (Penn non-Aa) definiert (33). Anhand der aktuellen Literatur wurden folgende Parameter in die multivariate logistische Regression eingeschlossen: Alter, lokalisierte und/oder generalisierte Ischämie, vorbekannte Aorten- oder Herzerkrankungen, CPR, die kardiopulmonale Bypasszeit (KPB), eine LVEF  $\leq 35\%$  und die partielle Wiederherstellung des Aortenbogens. Der primäre Outcome-Parameter war die 30-Tage-Mortalität. Hierzu wurden die vorhandenen Daten mit den Daten des Einwohnermeldeamtes von Berlin und Brandenburg abgeglichen. SigmaStat (Systat Software GmbH, Erkrath, Germany) wurde zur statistischen Analyse verwendet. Präoperative und postoperative Werte wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummentest oder Chi-Quadrat-Test verglichen. Die p-Werte wurden gemäß Bonferroni-Holm bei Mehrfachvergleichen angepasst. Gruppenvergleiche wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Als Post-hoc-Test wurde der Dunn-Bonferroni-Test verwendet. Mit Hilfe der Rückwärtselimination wurde ein Prädiktor für die 30-Tage-Mortalität identifiziert.

## 1.4. Ergebnisse

### Studie 1, Inzidenzen:

Die Literaturrecherche zeigte, dass die Angaben zur Inzidenz der ATAAD sehr heterogen sind. Die Angaben zur Populationsinzidenz schwanken von 2,1 bis 16,3/100.000 Einwohner (3,4,13,14,5–12). Nur eine Studie schätzte die Inzidenz der ATAAD in den Rettungsstellen der USA. Bei jährlich 10.000 Fällen und 100.000.000 Rettungsstellenbesuchern ergab sich eine Inzidenz von 10/100.000 Patienten (34). Die Studie von Kurz et al. analysierte die Autopsie-Daten im Raum Berlin und Brandenburg. Es zeigte sich eine Inzidenz von 1.021/100.000 Autopsien (4). Eine retrospektive Studie untersuchte Autopsieberichte von 1932 bis 1981. Hierbei zeigte sich eine relative Frequenz von einer ATAAD auf 168 Autopsien (35). Die Charité-Kliniken, die Vivantes-Kliniken und alle anderen Krankenhäuser wurden hinsichtlich der ATAAD-Fälle, der Inzidenz in der Notaufnahme und der extrapolierten Daten verglichen. Der Beobachtungszeitraum reichte von 2010 bis 2016. Die Charité hatte 131 ATAAD-Fälle und 1.050.994 Rettungsstellenpatienten. Daraus ergibt sich eine Inzidenz von 12,46/100.000. Unter den 2.112.610 Rettungsstellenpatienten der Vivantes-Krankenhäusern wurden 153 Fälle einer ATAAD gefunden. Die Rettungsstellen-Inzidenz liegt somit bei 7,24/100.000. Die übrigen Berliner Krankenhäuser hatten 5.195.208 Rettungsstellenpatienten und 154 ATAAD-Fälle. Die Inzidenz betrug 2,96/100.000. In den Daten der Pathologie des Vivantes Klinikums Neukölln wurden in 1598 Autopsien 12 weitere Fälle einer ATAAD gefunden. Extrapoliert man dieses Ergebnis auf alle verstorbenen Patienten kann angenommen werden, dass 202 Fälle unentdeckt geblieben sind. Dies lässt darauf schließen, dass nur jede zweite ATAAD entdeckt wurde. Wenn diese Annahme auf alle Krankenhäuser hochgerechnet wird, würde die Rettungstelleninzidenz in ganz Berlin auf 10,48/100.000, in den Vivantes Kliniken auf 14,48/100.000, in den Kliniken der Charité auf 24,92/100.000 und in allen anderen Berliner Krankenhäusern auf 5,93/100.000 steigen (32). In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 1: Rettungsstelleninzidenz zwischen 2010 und 2016 in Berlin.

	Berlin	Charité	Vivantes	andere Krankenhäuser
<b>Rettungsstellenpatienten</b>	8.358.812	1.050.994	2.112.610	5.195.208
<b>Beobachtungszeitraum</b>	2010-2016			
<b>ATAAD-Fälle</b>	438	131	153	154
<b>extrapolierte ATAAD-Fälle</b>	876	262	306	308
<b>Rettungsstelleninzidenz ATAAD/100.000</b>	5,24 (5,17–5,29)	12,46 (9,2–15,5)	7,24 (6,31–8,21)	2,96 (2,57–3,34)
<b>Extrapolierte Rettungsstelleninzidenz ATAAD/100.000</b>	10,48 (9,07–11,44)	24,92 (18,05–31,26)	14,48 (12,31–16,01)	5,93 (5,15–6,68)

Die Region Berlin ist in der ersten Spalte zusammengefasst. Die weiteren Spalten vergleichen die Charité, die Vivantes Kliniken und alle übrigen Berliner Krankenhäuser. Die Inzidenz wird mit akuten Typ A Aortendissektions Fällen (ATAAD) pro 100.000 Rettungsstellenpatienten angegeben. Das Konfidenzintervall ist in den Klammern angegeben.

Quelle: ins Deutsche übersetzt, in Anlehnung an Wundram et al. (32)

#### Studie 2 PTBS:

Der SF-12 wurde von 188 Patienten vollständig ausgefüllt. Der PCS lag im Durchschnitt bei  $48,2 \pm 8,8$  in der deutschen Normalbevölkerung und bei den ATAAD Patienten bei  $37,2 \pm 10,9$ . Beim MCS lag der Durchschnitt der deutschen Normalbevölkerung bei  $51,4 \pm 8,6$  im Vergleich zu  $48,9 \pm 11,6$  bei den ATAAD-Patienten.

Der PTSS-14 wurde von 206, der PDS von 159 Patienten vollständig ausgefüllt. Im PTSS-14 erreichten 65 Patienten einen Punktwert von 40 Punkten oder höher. Dieses Ergebnis ist hinweisend auf eine PTBS. 43 Patienten hatten laut der PDS ein PTBS-Risiko. Im PTSS-14 zeigte sich der Trend, dass mehr Frauen, jüngere Patienten, Arbeitslose und behinderte Patienten an PTBS erkranken. Diese Unterschiede waren aber nur bei Patienten mit reduzierter Mobilität statistisch signifikant ( $p = 0,002$ ). Patienten mit einem positiven Ergebnis im PTSS-14 und im



PDS hatten signifikant niedrigere Werte im PCS und im MCS. Von den Patienten mit einem PTBS-Risiko hatten 50% Episoden von heftiger Angst und Panik.

Circa 1/3 der Patienten hatte starke Schmerzen, wenn sie sich an die Ereignisse und den Krankenhausaufenthalt erinnerten. Patienten mit einer regelmäßigen sportlichen Aktivität vor der Operation waren postoperativ weniger arbeitsunfähig und zeigten einen signifikant höheren MCS und PCS.

Ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation erhöht nicht das Risiko einer PTBS (25).

Die MCS und PCS Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Vergleich des psychischen (MCS) und des physischen Summenwertes (PCS) zwischen der deutschen Normstichprobe von 1998 und den Patienten mit akuter Typ A Aortendissektion (ATAAD).

<b>Population</b>	<b>n</b>	<b>MW ± SD</b>	<b>p-Wert</b>
<b>PCS</b>			
<b>Normstichprobe</b>	6676	48,2 ± 8,8	<0,001
<b>ATAAD Patienten</b>	188	37,2 ± 10,9	
<b>Normstichprobe (männlich)</b>	3269	49,1 ± 8,2	<0,001
<b>ATAAD Patienten (männlich)</b>	121	37,5 ± 11,5	
<b>Normstichprobe (weiblich)</b>	3407	47,3 ± 9,2	<0,001
<b>ATAAD Patienten (weiblich)</b>	67	36,5 ± 10	
<b>MCS</b>			
<b>Normstichprobe</b>	6676	51,4 ± 8,6	<0,001
<b>ATAAD Patienten</b>	188	48,9 ± 11,6	
<b>Normstichprobe (männlich)</b>	3269	52,5 ± 7,8	<0,001
<b>ATAAD Patienten (männlich)</b>	121	50 ± 11,1	
<b>Normstichprobe (weiblich)</b>	3407	50,3 ± 9,1	0,002
<b>ATAAD Patienten (weiblich)</b>	67	46,9 ± 12,2	

Die Tabelle umfasst die Daten zur Patientenzahl (n), Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) und das Signifikanzniveau (p-Wert).

Quelle: ins Deutsche übersetzt, in Anlehnung an Adam et al. (25)

### Studie 3, Echokardiographie:

Die mittlere präoperative LVEF lag bei  $56,5 \pm 10,3\%$  und die RVEF lag bei  $57,0 \pm 8,4\%$ . Die LVEF war bei 149 Patienten unterhalb des normalen Bereiches von 52% für Frauen und 54% für Männer (36,37). Beim RVEF waren nur 12 Patienten unterhalb von 38%. Der mittlere LVEDD lag bei  $47,8 \pm 7,5\text{mm}$ . Bei 56 Patienten lag er über dem normalen Bereich von 58 mm für Männer und 52 mm für Frauen. Der RVEDD lag bei  $28,3 \pm 3,9\text{ mm}$ . Im Vergleich zu den postoperativen Werten (LVEF:  $55 \pm 11,6\%$ ; RVEF:  $54,6 \pm 10,2\%$ ; LVEDD:  $46,5 \pm 7,4\text{mm}$ ; RVEDD:  $29 \pm 3,8\text{mm}$ ) zeigte sich kein wesentlicher Unterschied. 81,5% der Patienten wiesen präoperativ eine Aortenklappeninsuffizienz auf. Bei 33,5% zeigte sich eine Mitralklappen Insuffizienz. Durch die Operation konnte die Rate der Aortenklappeninsuffizienz auf 29,1% reduziert werden. Bei 52,7% der Patienten zeigte sich im präoperativen TTE ein Perikarderguss. Diese Rate konnte ebenfalls durch die Operation auf 32,1% reduziert werden. Der mittlere Durchmesser der aufsteigenden Aorta lag bei  $46,3 \pm 11,6\text{mm}$ . Der mittlere Aortenring-Durchmesser lag bei  $26,3 \pm 5,5\text{ mm}$ . Die Patienten wurden anhand ihrer präoperativen LVEF in drei Gruppen unterteilt und anhand ihrer 30-Tage-Mortalität verglichen. Sowohl die schwere (LVEF  $\leq 35\%$ ) und moderate (LVEF 36% - 49%) Einschränkung der LVEF waren mit einer signifikant erhöhten 30-Tage-Mortalität assoziiert. Weiterhin hatten Patienten mit einer schweren Einschränkung der LVEF signifikant häufiger einen kardiogenen Schock, mussten präoperativ reanimiert werden oder benötigten häufiger ein Bypass-Transplantat für die Koronararterien. Die multivariate logistische Regression ergab, dass das Alter, die präoperative LVEF  $\leq 35\%$ , jegliche Ischämie (Penn non-Aa) und eine lange kardiopulmonale Bypass Zeit (KPB-Zeit) als unabhängige Prädiktoren für die 30-Tage-Mortalität angesehen werden können. Diese sind in der Tabelle 3 zusammengefasst. Der linksventrikuläre und rechtsventrikuläre Durchmesser hatte keinen Einfluss auf die Mortalität (24).

Tabelle 3: Die vier unabhängigen Prädiktoren für die 30-Tage-Mortalität

Variablen	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall	Signifikanzniveau
Alter	1,04	1,03-1,05	<0,001
Präoperative LVEF $\leq$ 35%	2,20	1,31-3,72	0,003
Ischämie (Penn non-Aa)	2,15	1,62-2,87	<0,001
kardiopulmonale-Bypass- Zeit (10 min)	1,04	1,03-1,06	<0,001

Abkürzungen: LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Quelle: ins Deutsche übersetzt, in Anlehnung an Thurau et.al. (24)

## 1.5. Diskussion

### Zusammenfassung

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz einer ATAAD in der Rettungsstelle deutlich höher ist als die Populationsinzidenz im selben Zeitraum. Die ATAAD gehört zu den wichtigsten Differentialdiagnosen des akuten Brustschmerzes in der Rettungsstelle. Auf Grund der stündlich steigenden Mortalitätsrate ist eine schnelle Diagnostik und Therapie essenziell (19). Die Daten aus der Pathologie des Vivantes Klinikums Neukölln zeigten, dass nur jede zweite ATAAD erkannt und diagnostiziert wird (32). Die Erkrankung hat über den initialen Krankenhausaufenthalt einen bedeutenden Einfluss auf das Leben der Patienten. Für Viele ist dieses Erlebnis sehr traumatisch und führt im weiteren Verlauf zu einer deutlichen Einschränkung der mentalen und physischen Gesundheit und kann ein Auslöser für eine PTBS sein. Die PTBS wird aber häufig zu spät oder gar nicht erkannt. Patienten berichten von Alpträumen, Luftnot und starken Schmerzen, wenn sie an die Erlebnisse im Krankenhaus zurückdenken.

Ein frühes Screening mit validierten Tests kann helfen, diese Langzeitfolge frühzeitig zu erkennen und zu behandeln (25). Die präoperative TTE kann schon zu Beginn eine gute Einschätzung für die 30-Tage-Mortalität geben. Neben einer eingeschränkte LVEF  $\leq 35\%$  stehen aber noch weitere validierte Variablen als unabhängige Prädiktoren zur Verfügung (24).

### Studie 1: Inzidenz der akuten Aortendissektion Typ A in Notaufnahmen

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Rettungsstelleninzidenz der ATAAD in Berlin deutlich über der Populationsinzidenz liegt. Diese lag bei 3,45/100.000 im Vergleich zu 5,24/100.000 bei der Rettungsstelleninzidenz. Im Beobachtungszeitraum von 2010 bis 2016 lag die Inzidenz in den unterschiedlichen Krankenhaus-kategorien zwischen 2,96/100.000 und 12,46/100.000. Spezialisierte Kliniken, wie die Charité und die Vivantes Kliniken zeigten deutlich höhere Fallzahlen als die übrigen Berliner Rettungsstellen. Eine fälschlicherweise niedrig erwartete Inzidenz könnte dazu führen, dass viele ATAADs unentdeckt bleiben. Die Daten aus dem pathologischen Institut zeigten, dass nur jede zweite ATAAD erkannt wird. Die Rettungsstellen- und die Populationsinzidenz wären unter dieser Annahme doppelt so groß. Der Vergleich mit den Ergebnissen der Literaturrecherche konnte zeigen, dass es wenig einheitliche Aussagen bezüglich der Populationsinzidenz gibt. Eine neuere Studie zeigte für die Populationsinzidenz ein ähnliches Ergebnis (4). Diese Arbeit analysiert zum ersten Mal genaue Daten aus den Rettungsstellen im

Raum Berlin. Unter Berücksichtigung der unentdeckten Fälle ergibt sich für Berlin eine Rettungsstelleninzidenz von 10,48/100.000. Dies unterstreicht das Ergebnis aus den USA, welches aber nur auf groben Schätzungen beruht (34). Die in dieser Arbeit erbrachten Ergebnisse haben eine enorme klinische Relevanz und sollen die Rettungsstellen und den ambulanten Rettungsdienst bei Patienten mit akutem Brustschmerz für die Differentialdiagnose einer ATAAD sensibilisieren (32).

### Studie 2: Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten nach der Operation einer akuten Typ-A-Aortendissektion

Die PCS und MCS der ATAAD Patienten wurden mit den Daten der deutschen Gesundheitsstudie von 1998 verglichen. Es zeigte sich, dass die Patienten nach einer überstandenen ATAAD einen niedrigeren MCS aufweisen als Patienten mit Asthma, Diabetes mellitus oder einem Schlaganfall. Der PCS war ebenfalls niedriger als bei Patienten mit Asthma, Diabetes mellitus und einer Krebserkrankung in der Anamnese (25). Diese Auswertung zeigt, dass Patienten nach einer Aortendissektion und einer Behandlung auf der Intensivstation sowohl mental als auch körperlich in einem schlechteren Zustand sind als die Vergleichsgruppe. 25,8% der Patienten berichteten von Depressionen und 24,8% von negativen Auswirkungen auf ihr Sexualleben. Hier konnte gezeigt werden, dass die Werte prozentual niedriger sind als in früheren Studien mit 32% und 33% angenommen (38). Die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung zeigte keinen signifikanten Effekt auf die spätere Lebensqualität. Eine sportliche Aktivität verringert nicht die Inzidenz einer PTBS nach einer ATAAD. In Bezug auf Schlafprobleme und die Arbeitsfähigkeit zeigte sich jedoch ein protektiver Effekt der sportlichen Aktivität (25).

### Studie 3: Die linksventrikuläre systolische Dysfunktion bei Patienten mit einer Typ A Aortendissektion ist mit einer 30-Tage-Mortalität verbunden

Die 30-Tage-Mortalität in dieser Studie lag bei 21,7%. Sie liegt damit in einem ähnlichen Bereich wie in anderen früheren Studien. Dies bestätigt, dass die Ergebnisse dieser Studie als repräsentativ angesehen werden können. Der arterielle Hypertonus ist mit 74% einer der häufigsten Risikofaktoren für das Auftreten einer ATAAD. Auch das steht in Übereinstimmung mit früheren Studien. Auf Grund schon bekannter Parameter, die einen Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität haben, wurden in dieser Studie folgende Parameter untersucht: Alter, die präoperative LVEF, jegliche Ischämie, kardiogener Schock oder Tamponade, vorbekannte Aorten und

Herzerkrankungen, eine CPR, eine Operation am Aortenbogen und eine lange kardiopulmonale Bypass Zeit. Im Vergleich zum Leipzig-Halifax-Score konnten in dieser Studie die Parameter Alter und Ischämie als Prädiktor bestätigt werden. Ein Zusammenhang zwischen koronaren Herzerkrankung und einem schlechteren Outcome konnte dagegen nicht gezeigt werden (39). Der Einfluss einer CPR und eines Komas auf die 30-Tage-Mortalität konnte ebenfalls nicht bestätigt werden (40). Weist ein Patient Zeichen einer Ischämie (lokalisiert und/oder generalisiert) auf, kann dies nach Penn klassifiziert werden und zeigt einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität (33). Auch diesen Zusammenhang konnten wir in der dritten Studie nachweisen. Die präoperativ erhobenen Werte in der TTE zeigten sich im Vergleich zu den postoperativen Werten unverändert. Das lässt darauf schließen, dass diese Werte unabhängig vom akuten Ereignis waren. Durch die Rekonstruktion oder den Ersatz der Aortenklappe konnten stärkere Aorteninsuffizienzen reduziert werden. Bei 32,1% der Patienten konnte nach der Operation ein Perikarderguss nachgewiesen werden. Ein bleibender Erguss hatte keine Auswirkungen auf die Mortalität (24). Als wichtigstes Ergebnis konnte eine starke präoperative Reduktion der LVEF auf  $\leq 35\%$  als neuer unabhängiger Risikofaktor für die 30-Tage-Mortalität identifiziert werden.

### Ausblick

Die Autopsierate lag im Vivantes Klinikum Neukölln über die betrachteten fünf Jahre bei 5,95%. Diese Rate ist viel zu gering, um eine zuverlässige Aussage über die unentdeckten ATAAD Fälle im Raum Berlin zu treffen. Die Extrapolation der Inzidenzen auf Grundlage dieser Datenlage ist daher mit großen Unsicherheiten verbunden. Weitere Studien mit mehr Autopsiedaten von allen Berliner Krankenhäusern und eine insgesamt höhere Autopsierate in den Kliniken wären nötig, um eine genauere Aussage treffen zu können.

Zur Prävention einer PTBS sollten Patienten während der Kontrolluntersuchungen und schon im stationären Aufenthalt den PTSS-14 Fragebogen ausfüllen. Somit könnte die Entstehung einer PTBS durch psychologische Hilfe während des stationären Aufenthaltes verhindert werden.

Die präoperativ stark eingeschränkte LVEF wurde als neuer Prädiktor für die 30-Tage-Mortalität identifiziert. Obwohl nur eine sehr geringe Anzahl von Patienten (5% der Kohorte) eine LVEF  $\leq 35\%$  aufwies, zeigte sich die Mortalität in dieser Gruppe als doppelt so hoch. Aus diesem Grund sollten die Ergebnisse in zukünftigen Studien erneut überprüft werden. Bestätigt sich das Ergebnis, sollte die präoperative LVEF in spätere Algorithmen zur Risikostratifizierung aufgenommen werden.

## 1.6. Literaturverzeichnis

1. 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* [Internet]. 2000;283(7):897–903. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10685714>
2. Mehta RH, Suzuki T, Hagan PG, Bossone E, Gilon D, Llovet A, Maroto LC, Cooper J V, 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* [Internet]. 2002;105(2):200–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11790701>
3. Reutersberg B, Salvermoser M, Trenner M, Geisbüsch S, Zimmermann A, Eckstein HH, Kuehnl A. Hospital Incidence and In-Hospital Mortality of Surgically and Interventionally Treated Aortic Dissections: Secondary Data Analysis of the Nationwide German Diagnosis-Related Group Statistics From 2006 to 2014. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(8):5–12.
4. 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* [Internet]. 2017;241:326–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.024>
5. Landenhed M, Engstrom G, Gottsater A, Caulfield MP, Hedblad B, Newton-Cheh C, Melander O, Smith JG. Risk profiles for aortic dissection and ruptured or surgically treated aneurysms: a prospective cohort study. *J Am Hear Assoc* [Internet]. 2015;4(1):e001513. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609416>

6. Sato F, Kitamura T, Kongo M, Okinaka T, Onishi K, Ito M, Isaka N, Nakano T. Newly diagnosed acute aortic dissection: characteristics, treatment modifications, and outcomes. *Int Heart J* [Internet]. 2005;46(6):1083–98. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394604>
7. Howard DPJ, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the oxford vascular study. *Circulation*. 2013 May;127(20):2031–7.
8. Clouse WD, Hallett Jr. JW, Schaff H V, Spittell PC, Rowland CM, Ilstrup DM, Melton 3rd LJ. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2004;79(2):176–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14959911>
9. Melvinsdottir IH, Lund SH, Agnarsson BA, Sigvaldason K, Gudbjartsson T, Geirsson A. The incidence and mortality of acute thoracic aortic dissection: results from a whole nation study. *Eur J cardio-thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-thoracic Surg*. 2016 Dec;50(6):1111–7.
10. Mody PS, Wang Y, Geirsson A, Kim N, Desai MM, Gupta A, Dodson JA, Krumholz HM. Trends in aortic dissection hospitalizations, interventions, and outcomes among medicare beneficiaries in the United States, 2000-2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(6):920–8.
11. 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* [Internet]. 2013;167(6):2806–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882963>
12. McClure RS, Brogly SB, Lajkosz K, Payne D, Hall SF, Johnson AP. Epidemiology and



- management of thoracic aortic dissections and thoracic aortic aneurysms in Ontario, Canada: A population-based study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Jun;155(6):2254-2264.e4.
13. Yeh T-Y, Chen C-Y, Huang J-W, Chiu C-C, Lai W-T, Huang Y-B. Epidemiology and Medication Utilization Pattern of Aortic Dissection in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 Sep;94(36):e1522. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201509020-00041>
  14. 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 Dec;114(24):2611–8.
  15. Hennessy TG, Smith D, McCann HA, McCarthy C, Sugrue DD. Thoracic aortic dissection or aneurysm: clinical presentation, diagnostic imaging and initial management in a tertiary referral centre. *Ir J Med Sci* [Internet]. 1996;165(4):259–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8990649>
  16. 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 ES of C. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Hear J* [Internet]. 2001;22(18):1642–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511117>
  17. Keren A, Kim CB, Hu BS, Eyngorina I, Billingham ME, Mitchell RS, Miller DC, Popp RL, Schnittger I. Accuracy of biplane and multiplane transesophageal echocardiography in diagnosis of typical acute aortic dissection and intramural hematoma. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1996;28(3):627–36. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772749>
18. Muller C, Obenauer S, Kopka L, Grabbe E. [The diagnosis of acute aortic diseases with multiplanar-detector CT using the spiral technic]. *Radiologe* [Internet]. 1999;39(11):979–87. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10602804>
  19. Mészáros I, Mórocz J, Szlávi J, Schmidt J, Tornóci L, Nagy L, Szép L. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection: A population- based longitudinal study over 27 years. *Chest*. 2000;117(5):1271–8.
  20. Szeto WY, Gleason TG. Operative management of ascending aortic dissections. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2005;17(3):247–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16253829>
  21. Task A, Erbel R, Germany C, Aboyans V, France C, France CB, Di R, Eggebrecht H, Frank H, Grabenwo M, Germany AH, France BI, John A, Germany CAN, Roffi M, France R, Germany US, Sirnes PA. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology ( ESC ). 2018;(March):2873–926.
  22. Jansen Klomp WW, Peelen LM, Brandon Bravo Bruinsma GJ, van't Hof AWJ, Grandjean JG, Nierich AP. Modified transesophageal echocardiography of the dissected thoracic aorta; a novel diagnostic approach. *Cardiovasc Ultrasound* [Internet]. 2016;14(1):28. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12947-016-0071-6>
  23. Sobczyk D, Nycz K. Feasibility and accuracy of bedside transthoracic echocardiography in diagnosis of acute proximal aortic dissection. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;13:15.
  24. Thureau J, Habazettl H, El Al Md AA, Mladenow A, Zschke L, Adam Md U, Kuppe H, Wundram M, Kukucka M, 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 Jan;33(1):51–7.
25. Adam U, Habazettl H, Graefe K, Kuppe H, Wundram M, Kurz SD. Health-related quality of life of patients after surgery for acute Type A aortic dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27(1):48–53.
  26. Jackson JC, Hart RP, Gordon SM, Hopkins RO, Girard TD, Ely EW. Post-traumatic stress disorder and post-traumatic stress symptoms following critical illness in medical intensive care unit patients: assessing the magnitude of the problem. *Crit Care.* 2007;11(1):R27.
  27. Ditlevsen DN, Elklit A. The combined effect of gender and age on post traumatic stress disorder: Do men and women show differences in the lifespan distribution of the disorder? *Ann Gen Psychiatry.* 2010;9:32.
  28. Stein MB, Walker JR, Hazen AL, Forde DR. Full and partial posttraumatic stress disorder: Findings from a community survey. *Am J Psychiatry.* 1997;154(8):1114–9.
  29. Miao X-R, Chen Q-B, Wei K, Tao K-M, Lu Z-J. Posttraumatic stress disorder: from diagnosis to prevention. *Mil Med Res.* 2018 Sep;5(1):32.
  30. Bradley R, Greene J, Russ E, Dutra L, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry.* 2005;162(2):214–27.
  31. Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane database Syst Rev.* 2006 Jan;2006(1):CD002795.
  32. Wundram M, Falk V, Eulert-Grehn JJ, Herbst H, Thureau J, Leidel BA, Göncz E, Bauer W, Habazettl H, Kurz SD. Incidence of acute type A aortic dissection in emergency departments. *Sci Rep.* 2020;10(1):7434.
  33. Augoustides JGT, Geirsson A, Szeto WY, Walsh EK, Cornelius B, Pochettino A, Bavaria JE. Observational study of mortality risk stratification by ischemic presentation in patients with acute type A aortic dissection: The Penn classification. *Nat Clin Pract Cardiovasc*

- Med. 2009;6(2):140–6.
34. Rogers AM, Hermann LK, Booher AM, Nienaber CA, Williams DM, Kazerooni EA, Froehlich JB, O’Gara PT, Montgomery DG, Cooper J V, 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* [Internet]. 2011;123(20):2213–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555704>
  35. Mollo F, Comino A, Passarino G. Incidence of acute aortic dissection at autopsy. *Chest* [Internet]. 1983;83(4):712. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6831969>
  36. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Retzschel 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):1-39.e14.
  37. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart WJ. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440–63.
  38. Chaddha A, Kline-Rogers E, Braverman AC, Erickson SR, Jackson EA, Franklin BA, Woznicki EM, Jabara JT, Montgomery DG, Eagle KA. Survivors of aortic dissection:

- Activity, mental health, and sexual function. *Clin Cardiol.* 2015;38(11):652–9.
39. Leontyev S, Légaré 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(5):1700–6.
40. Conzelmann LO, Weigang E, Mehlhorn U, Abugameh A, Hoffmann I, Blettner M, Eitz CD, Czerny M, Vahl CF. Mortality in patients with acute aortic dissection type A: Analysis of pre- and intraoperative risk factors from the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA). *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2016;49(2):e44–52.

## **2. Eidesstaatliche Versicherung und Anteilserklärung**

„Ich, Maximilian Wundram, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

*Die Inzidenz der akuten Typ A Aortendissektion in der Rettungsstelle*

*The incidence of acute type A aortic dissection in the emergency department*

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.“

22.04.2021

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen**

Maximilian Wundram hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Wundram M, Falk V, Eulert-Grehn JJ, Herbst H, Thureau J, Leidel BA, Göncz E, Bauer W, Habazettl H, Kurz SD Incidence of Acute Type A Aortic Dissection in Emergency Departments.

Scientific Reports 2020 May 4;10(1):7434

Beitrag im Einzelnen:

Ich habe mit meinem Betreuer das Studiendesign besprochen und entwickelt. Ich habe die Daten von 2006-2012 zu 50% aus den Archivdaten erhoben. Nach Zusammenführung mit dem Datensatz von 2012-2014 überprüfte ich 25% der Patientendaten anhand der Archivakten. Im Anschluss erfolgte die Datenerhebung für 2015 und die simultane Erfassung aktueller Aortendissektionen im DHZB für das Jahr 2016. Nach Komplettierung der Datenerfassung und der Statistischen Auswertung sind die Tabellen 1 bis 4 entstanden. Die Literaturrecherche und Manuskripterstellung erfolgte als Einzelleistung und in ständiger Supervision durch meinen Betreuer und Co-Autor.

Die Einreichung und die Review-Korrekturen erfolgten größtenteils durch den Erstautor.

Publikation 2: Adam U, Habazettl H, Graefe K, Kuppe H, Wundram M, Kurz SD Health-related quality of life of patients after surgery for acute Type A aortic dissection.

Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2018 Jul 1;27(1):48-53

Beitrag im Einzelnen:

Aus meiner Datenerhebung und statistischen Auswertung sind die Tabellen 1 und 2 entstanden. Zur Review-Korrektur habe ich die Tabelle 4 und den Abschnitt „Patient and Methods“ überarbeitet.



Publikation 3: Thureau J, Habazettl H, El Al AA, Mladenow A, Zschke L, Adam U, Kuppe H, Wundram M, Kukucka M, Kurz SD Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Type-A Aortic Dissection is associated with 30-Day Mortality.

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2019 Jan;33(1):51-57

Beitrag im Einzelnen:

Meine Datenerhebung von 2006-2012 umfasst einen großen Teil des Studienzeitraums. Aus dieser Erhebung und statistischen Auswertung ist die Tabelle 1 entstanden.

Die Abschnitte „Patient Population“ und „Cardiac Function“ sind aus meiner Arbeit entstanden.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

### **3. Ausgewählte Publikationen**

Publikation 1:

Wundram M, Falk V, Eulert-Grehn JJ, Herbst H, Thureau J, Leidel BA, Göncz E, Bauer W, Habazettl H, Kurz SD Incidence of Acute Type A Aortic Dissection in Emergency Departments. Scientific Reports 2020 May 4;10(1):7434

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64299-4>

Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366917/>

Impact-Faktor in 2020: 3.998

Publikation 2:

Adam U, Habazettl H, Graefe K, Kuppe H, Wundram M, Kurz SD Health-related quality of life of patients after surgery for acute Type A aortic dissection. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2018 Jul 1;27(1):48-53

DOI: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy036>

Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474555/>

Impact-Faktor in 2018: 1.726

Publikation 3:

Thurau J, Habazettl H, El Al AA, Mladenow A, Zschke L, Adam U, Kuppe H, Wundram M, Kukucka M, Kurz SD Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Type-A Aortic Dissection is associated with 30-Day Mortality. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2019 Jan;33(1):51-57

DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.07.046>

Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30177474/>

Impact-Faktor in 2019: 2.258

#### **4. Lebenslauf**

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

## 5. Publikationsliste

• **Wundram M**, Falk V, Eulert-Grehn JJ, Herbst H, Thureau J, Leidel BA, Göncz E, Bauer W, Habazettl H, Kurz SD Incidence of Acute Type A Aortic Dissection in Emergency Departments. *Scientific Reports* 2020 May 4;10(1):7434  
Impact-Faktor in 2020: 3.998

• Adam U, Habazettl H, Graefe K, Kuppe H, **Wundram M**, Kurz SD Health-related quality of life of patients after surgery for acute Type A aortic dissection. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 2018 Jul 1;27(1):48-53  
Impact-Faktor in 2018: 1.726

• Thureau J, Habazettl H, El Al AA, Mladenow A, Zschke L, Adam U, Kuppe H, **Wundram M**, Kukucka M, Kurz SD Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Type-A Aortic Dissection is associated with 30-Day Mortality. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2019 Jan;33(1):51-57  
Impact-Faktor in 2019: 2.258

## **6. Danksagung**

Mein Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Helmut Habazettl für die unermüdliche Unterstützung und ständige Motivation bei der Durchführung dieser Arbeit. In gleicher Weise möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. medic. Stephan Kurz für kompetente Betreuung und konstruktiven Denkanstöße bei der Ausarbeitung des Themas bedanken. Die Datenerhebung und Auswertung wäre ohne die tatkräftige Unterstützung durch die gesamte Arbeitsgruppe am deutschen Herzzentrum Berlin nicht möglich gewesen; insbesondere Frau Dr. med. Jana Thureau, Frau Uyanga Adam, Frau Monia Gieb und Herrn Thomas Ruschinski.

Ich danke meinen Eltern und meinen Freunden für die emotionale Unterstützung.