

Aus der Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Tübingen

**Morphologische Risikofaktoren der Aortendissektion
Stanford Typ A in der Computertomographie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Forkavets geb. Matyukhina, Oksana

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Schlensak

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Pfannenberger

Tag der Disputation: 16.10.2017

Für meine liebe Mutter, die mich stets motiviert hat...

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis:.....	6
1. Einleitung.....	7
1.1 Die Aortendissektion Stanford-Typ-A, Pathologie.....	7
1.2 Klassifikationssysteme der Aortendissektion.....	8
1.3 Risiken des Spontanverlaufs der Typ-A-Dissektion und OP-Risiken.....	10
1.4 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit, Arbeitshypothese.....	12
2. Material und Methoden.....	16
2.1. Art der Studie, formale Aspekte sowie Zustimmung der Ethikkommission.....	16
2.2. Patientengruppen und klinische Datenerhebung.....	17
2.3 Computertomographie.....	20
2.4 Bildverarbeitung und -analyse.....	21
2.5 Training der Analysten und Interobserver-Variabilität.....	25
2.6 Statistische Analyse und Präsentation der Daten.....	26
3. Ergebnisse.....	28
3.1 Patientengruppen: Fallzahlen und Übersicht.....	28
3.2 Die Patienten der Schockraumdiagnostik und die daraus gewonnene Kontrollgruppe.....	28
3.3 Die TAD Gruppe und die präTAD Gruppe.....	29
3.4 Strukturgleichheit der Patientengruppen, Demographie.....	30
3.5 Altersbedingte Veränderungen der aortalen Dimensionen und Korrelation der Aortenmorphologie mit den Körperdimensionen.....	32
3.6 Aortale Dimensionen und arterieller Hypertonus.....	35
3.7 Vergleich der aortalen Dimensionen in nichtdissezierten und dissezierten Aorten.....	37
3.8 Vergleich der Aortenbogenmorphologie in nichtdissezierten und dissezierten Aorten.....	41
4 Diskussion.....	41
4.1 Methodische Aspekte der Arbeit: CT Angiographie.....	41
4.2 Methodische Aspekte der Arbeit: Studiendesign und Statistische Aufarbeitung.....	43
4.3 Alters- und Hypertonie assoziierte Veränderungen der Aorta.....	46
4.4 Pathologische Aortendiameter.....	50
4.5 Pathologische Aortenelongation.....	54
4.6 Probleme der morphologischen Diskrimination zwischen Aorten mit hohem- und niedrigem Dissektionsrisiko.....	56

4.7 Biomechanische Überlegungen zum Zusammenhang zwischen Aortenelongation und –dissektion	59
4.8 Ausblick und Zukunftsperspektive	61
5. Zusammenfassung	63
6. Literatur.....	65
7. Wissenschaftliche Veröffentlichungen	70
8. Erklärung zum Eigenanteil an der wissenschaftlichen Arbeit.....	71
9. Danksagung	72
10. Lebenslauf.....	73

Abkürzungsverzeichnis:

BCT	Truncus brachiocephalicus; engl.: brachiocephalic trunc
CTA	Computertomographische Angiographie
FE	Frontalebene
PA	Pulmonalarterie
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
SE	Sagittalebene
STJ	Sinotubuläre Junktion
TAD	Typ-A-Aortendissektion; Aortendissektion Stanford-Typ-A
TE	Transversalebene

1. Einleitung

1.1 Die Aortendissektion Stanford-Typ-A, Pathologie

Die akute Aortendissektion Stanford-Typ-A („Typ-A-Dissektion“, TAD) ist ein lebensbedrohlicher Notfall der Herz- und Gefäßchirurgie. Die Inzidenz der TAD wird mit 2,9 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr angegeben [1], scheint aber zuzunehmen [2].

Eine TAD entsteht typischerweise aus einem initialen intimalen Trauma der Aorta: es kommt zu einem Einriss der Intima bis in die Media reichend. Dieser Einriss wird als „Entry“ bezeichnet. Folgend kommt es zur Einblutung in die Aortenwand und zu einer Auftrennung der Wandschichten im Bereich der Media, zu einer Aufspleißung, zur eigentlichen Dissektion der aortalen Wandschichten. Diese Dissektion der Wandschichten folgt dem Verlauf entlang der Aorta in unterschiedlichem Ausmaß, reicht in sehr vielen Fällen bis in die Iliacalarterien und kann die aortalen Seitenäste in unterschiedlichem Ausmaße mitbetreffen. Die Auftrennung der aortalen Wandschichten führt letztlich zur Formierung zweier Lumina: dem wahren Lumen, welches weiterhin von Intima umgeben ist, und dem falschen Lumen, welches begrenzt ist durch den „Intima-Media-Flap“ einerseits und der geschwächten freien Wand aus Media-Adventitia andererseits (siehe Abbildung 1d) [3, 4]. Von ihrem Entry aus kann sich die Dissektion sowohl in antegrader wie auch in retrograder Richtung fortsetzen und Aortenabgänge miterfassen oder verlegen, ebenso kann es durch eine Geometrieänderung der Aortenwurzel und eine Ablösung der Kommissuren zu einer akuten Aortenklappeninsuffizienz kommen. Zumeist ist der akoronare Sinus der Aortenwurzel durch die Dissektion mitbetroffen. Die geschwächte Wand des falschen Lumens kann frei rupturieren, durch Diapedeseblutungen kann es zu einem akuten Perikarderguss kommen und das wahre Lumen kann durch das falsche komprimiert werden. Letztlich kann eine TAD also durch Perikardtampnade, akute valvuläre- oder coronare Myokardinsuffizienz und Hämorrhagie zu Schock und Tod führen. Ebenso kann es zu Malperfusionssyndromen aller Endorgane mit zerebralen-, spinalen,

viszeralen- und peripheren Ischämien und entsprechenden Komplikationen kommen.

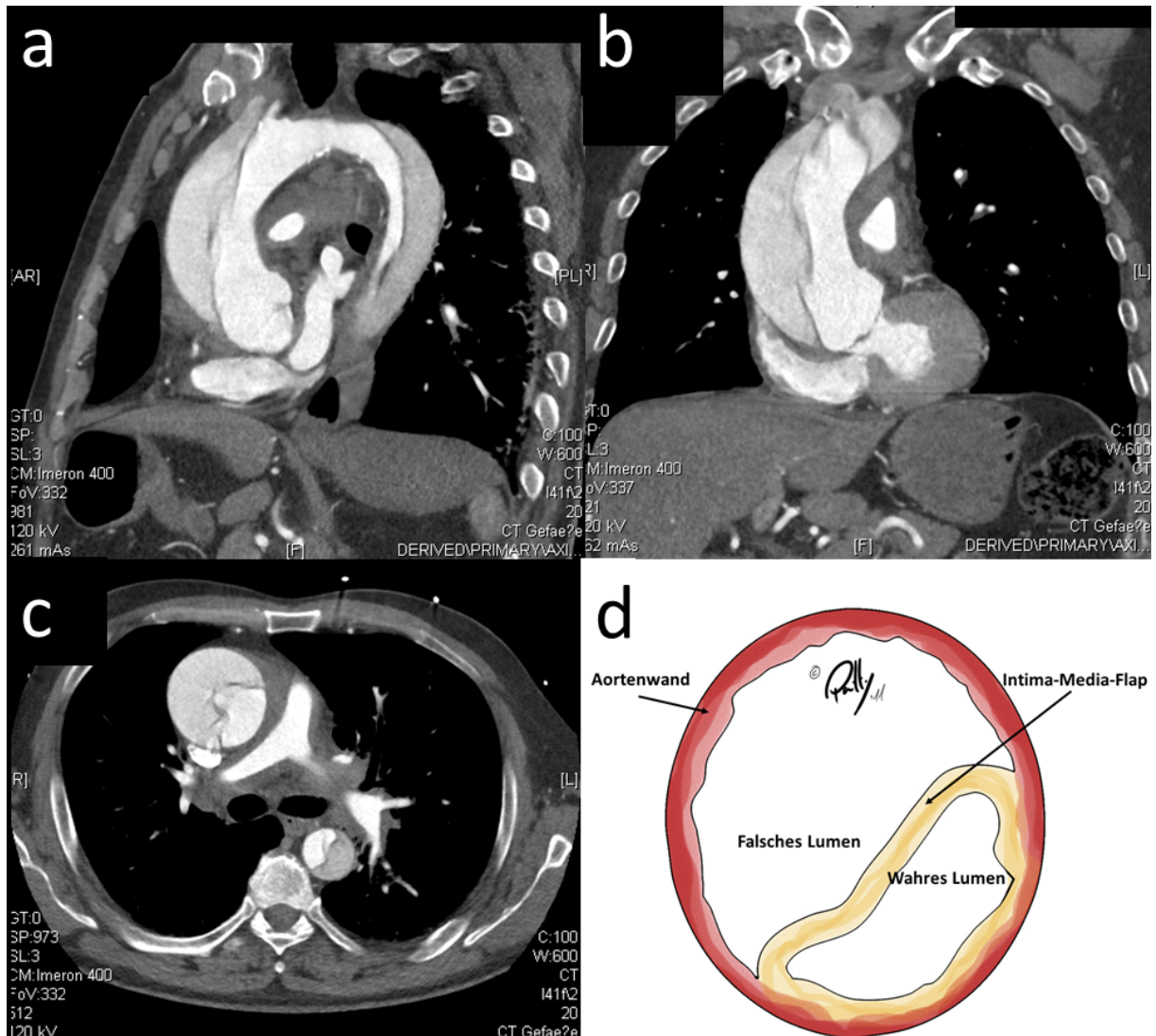


Abbildung 1: Akute Aortendissektion Stanford-Typ-A, Computertomographie-Angiographie, das wahre und das falsche Lumen sowie der Intima-Media-Flap sind abgrenzbar a) sagittale Rekonstruktion, b) frontale Rekonstruktion, c) transversale Rekonstruktion (a-c Bilder aus der eigenen Arbeit), d) graphische Darstellung der Pathoanatomie der TAD, transversale Schnittebene aus [5].

1.2 Klassifikationssysteme der Aortendissektion

Im Jahre 1965 führten DeBakey et al. aus Huston, Tx, USA, ein Klassifikationssystem für Aortendissektionen ein, welches drei Subtypen

unterschied [6]: die DeBakey-I-Dissektion nimmt ihren Ausgang in der Aorta ascendens und betrifft die gesamte Aorta, die DeBakey-II-Dissektion ist nur auf die Aorta ascendens beschränkt, und die DeBakey-III-Dissektion betrifft lediglich die Aorta descendens, nicht jedoch die Aorta ascendens. Fünf Jahre später präsentierten Pat O. Daily und Norman E. Shumway et al. die nach ihrer Universität benannte Stanford Klassifikation [7], die die Aortendissektionen in zwei Typen einteilt, nämlich solche, die Aorta ascendens proximal des Truncus brachiocephalicus betreffen (Typ-A-Dissektionen) und solche, die nicht die ascendierende Aorta betreffen (Typ-B-Dissektionen). In Abbildung 2 sind die beiden Systeme gegenübergestellt. Die Stanford-Klassifikation hat sich aufgrund ihrer Einfachheit und ihrer klaren Implikationen hinsichtlich der Therapie in der klinischen Routine weitgehend durchgesetzt. Für Typ-A-Dissektionen wird praktisch immer die notfallmäßige operative Therapie empfohlen [8, 9], wohingegen Typ-B-Dissektionen konservativ oder interventionell behandelt werden. Dennoch ergeben sich auch bei der Stanford-Klassifikation bei exakter Verwendung Problemfälle: so ist die Zuteilung von Dissektionen, die den Aortenbogen und die Descendens, nicht aber die Ascendens betreffen kontrovers, da sie nach der Stanford-Klassifikation den Typ-B-Dissektionen zuzuordnen sind. Für solche Dissektionen wird zumindest, wenn sich das Entry im Bogen findet, eine Operation empfohlen. Aus diesem Grunde empfehlen manche Autoren die Begriffe proximale- und distale Dissektionen in Bezug auf die A. subclavia sinistra [9]. Aortendissektionen werden in den ersten 14 Tagen ihres Bestehens als akut, später als chronisch bezeichnet. In der vorliegenden Arbeit verwenden wir lediglich und konsequent den Begriff Typ-A-Dissektion (TAD), da nur solche Dissektionen untersucht wurden, bei denen die Aorta ascendens mitbetroffen war.

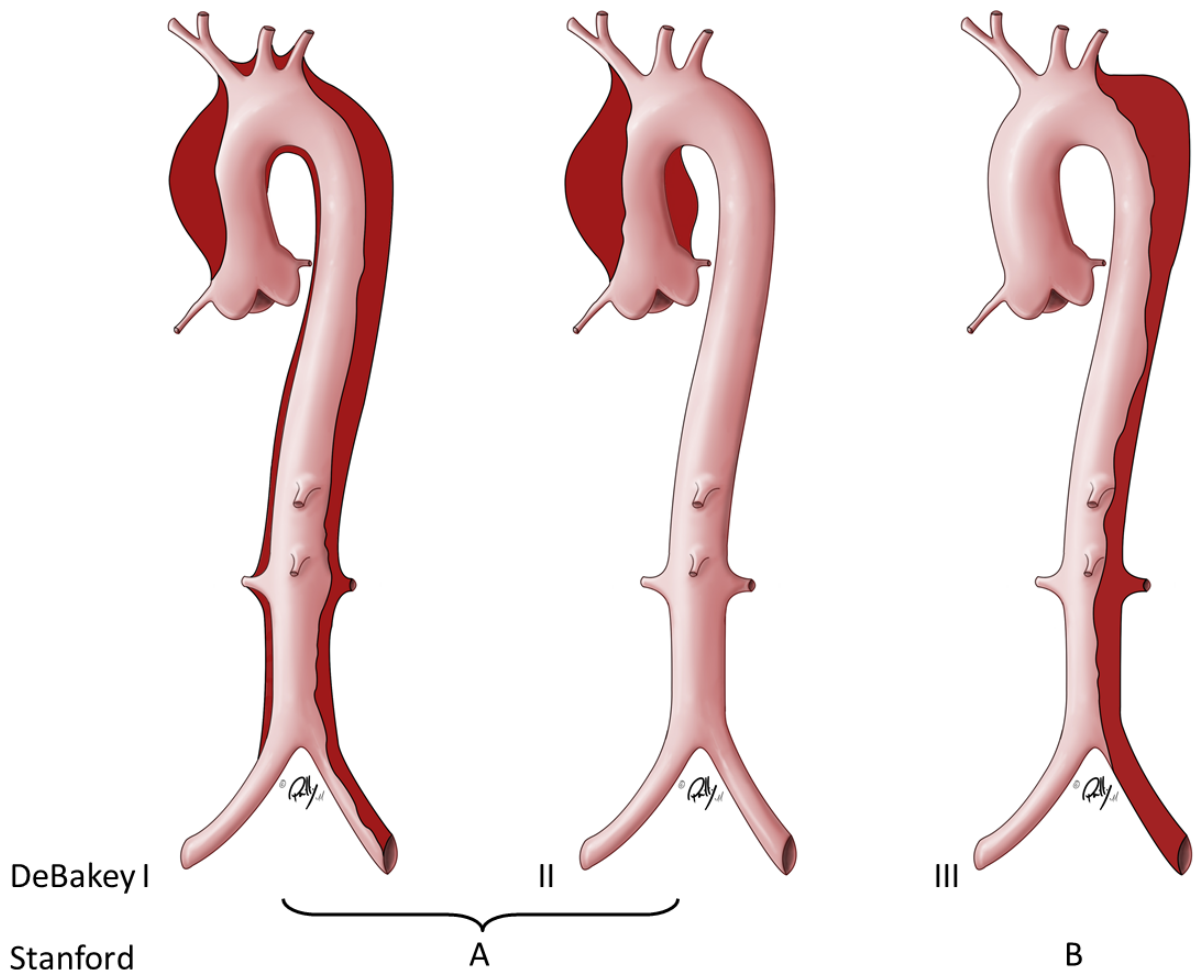


Abbildung 2: Gegenüberstellung der wesentlichen Klassifikationssysteme der Aortendissektion: DeBakey- und Stanford- Klassifikation.

1.3 Risiken des Spontanverlaufs der Typ-A-Dissektion und OP-Risiken

Die Prognose der akuten TAD ist ernst: in historischen Arbeiten spricht man von einer Mortalitätsrate der TAD von 1-2% pro Stunde in den ersten 24-48 h nach Symptombeginn [10-12]. In moderneren Studien, in denen einzelne Patientenkohorten mit TAD konservativ, also medikamentös behandelt wurden, lag die 30-Tage Letalität in dieser Gruppe bei 60% [13]. Ohne jede Therapie ist die Prognose noch schlechter [12]. Man geht davon aus, dass eine hohe Anzahl der TAD zum raschen Tode vor jeder medizinischen Versorgung führt, dass also ein wesentlicher Anteil der Patienten weder diagnostiziert noch versorgt wird. Auch die Komplikationsrate der akuten TAD ist hoch: bei notfallmäßiger Klinikaufnahme sind rund 50% der Patienten hämodynamisch instabil, 25% leiden an einem neurologischen Defizit, also einer zerebralen oder spinalen

Ischämie, 20% haben eine Perikardtamponade und 6% wurden bereits reanimiert [14, 15]. Durch die notfallmäßige chirurgische Versorgung von Patienten mit TAD wird deren Prognose zwar drastisch verbessert, dennoch bleibt sie ernst, die beiden größten Register, das *International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)* und das *German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA)*, berichten eine perioperative Letalität von 28% [16] bzw. 17% [14, 15, 17]. Die perioperative Prognose ist klar altersabhängig. So liegt die 30-Tage Letalität der <80-jährigen bei 15,8%, der >80-jährigen bei 34,9% [14]. Auch die neurologische Prognose bessert sich grundsätzlich durch die Operation, dennoch müssen 10,5% der überlebenden Patienten mit bleibenden wesentlichen neurologischen Einschränkungen und somit mit Behinderung rechnen [15]. Wird die Dissektion und die perioperative Phase der Operation überlebt, so ist die langfristige Prognose der TAD-Patienten recht gut: ca. 90% der Patienten überleben das erste Jahr, 72-75% überleben fünf- und 53-56% zehn Jahre nach der Dissektion [18-20]. Die typischen Spätkomplikationen nach operierter TAD bestehen einerseits in einer aneurysmatischen Dilatation der dissezierten und nicht operierten deszendierenden Aorta mit dem konsekutiven Risiko der Ruptur und andererseits in einer progredienten Aortenklappeninsuffizienz mit konsekutiver valvulärer Herzinsuffizienz. Die wenigen existierenden Längsschnittstudien zum Thema beschreiben eine Notwendigkeit zu erneutem chirurgischem Vorgehen bezüglich oben genannter Probleme bei 16-25% der TAD-Patienten innerhalb von 10 Jahren nach der Dissektion [18-20].

Das Risiko elektiver Aortenoperationen hingegen liegt weit unter den genannten Risiken der TAD und der konsekutiven Operation. So wird in den amerikanischen Leitlinien für elektive Operationen der Aorta ascendens eine perioperative Letalität von höchstens 5% angegeben [9]. Die Letalität von elektiven Aortenwurzel- und Ascendensoperationen wird je nach genauer Prozedur in größeren Serien mit 1,6 – 4,8% beziffert [21]. Die Letalität von elektiven Operationen der ascendierenden Aorta und des proximalen Bogens, also mit systemischem Kreislaufstillstand und Hirnprotektion, wird ebenso mit 2,4% bis 3% angegeben, wobei das Risiko für wesentliche neurologische

Folgeschäden nochmals in der gleichen Größenordnung liegt [22-24]. Alle genannten Arbeiten fanden eine Risikoabhängigkeit vom Patientenalter bei Operation. Patienten unter 55 Jahre haben bei elektiven Operationen eine Letalität von 1,2% und ein Risiko für neurologische Folgeschäden in derselben Größenordnung [24]. Natürlich handelt es sich bei vorgenannten Daten jeweils um Ergebnisse einzelner, z.T. sehr spezialisierter Zentren, die nicht unbedingt die breite Versorgungsrealität widerspiegeln. Von den großen europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften existieren zwar keine großen Registerdaten zu Aortenoperationen, so aber doch zu technisch vergleichbaren Aortenklappenoperationen. Die Letalität für einen isolierten Aortenklappenersatz lag 2010 in Europa (EACTS) bei 2,9% [25], in den USA (STS) bei 3,7% [26], bei Kombinationsoperationen bei 5,5% und 4,5%.

Die genannten Zahlen lassen klar erkennen, dass das Risiko elektiver Aortenoperationen weit unter dem Risiko der Notfallsituation einer TAD liegt, konsequenterweise ist also eine prophylaktische Aortenoperation klar anzustreben. Für eine wirkungsvolle Prophylaxe der TAD müssen allerdings klare klinische und morphologische Faktoren und Grenzwerte geschaffen werden, die eindeutige Prädiktoren einer TAD sind und somit eine prophylaktische Operation rechtfertigen bzw. indizieren. Diese prädiktiven Faktoren fehlen zum aktuellen Zeitpunkt noch. Der einzige etablierte Risikofaktor ist die Dilatation der ascendierenden Aorta auf 55 mm bzw. eine Dynamik der Dilatation von 5 mm/Jahr und mehr. Viele Dissektionen entstehen aber deutlich unter diesen Grenzwerten, sodass durch diese Parameter alleine keine wirkungsvolle Prophylaxe gewährleistet ist.

1.4 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit, Arbeitshypothese

Der Diameter der Aorta ascendens ist der einzige generell akzeptierte morphologische Risikofaktor für Entwicklung einer TAD, entsprechend fand er Eingang in die verschiedenen, aktuell gültigen Leitlinien der europäischen und US-amerikanischen Fachgesellschaften [8, 9]. Die genannten Leitlinien empfehlen einhellig einen prophylaktischen Ersatz der Aorta ascendens ab

einem Diameter von 55 mm. Hierbei formulieren die amerikanischen Fachgesellschaften dies als Klasse I-, also uneingeschränkte Empfehlung, die europäischen Leitlinien sprechen nur eine IIa Empfehlung („*sollte in Erwägung gezogen werden*“) aus. Der zugrundeliegende Evidenzlevel zu dieser Empfehlung wird in allen Leitlinien mit C, also mit „*Expertenmeinungen und kleinere Studien*“ angegeben. Im Wesentlichen beziehen sich die genannten Grenzwerte auf Arbeiten von Elefteriades et al., die das Dissektionsrisiko klar mit dem Aortendiameter korreliert sehen und einen deutlichen Risikozuwachs ab aortalen Diametern von 60mm beschreiben [27, 28]. Hingegen ist aus anderen Studien- und eigenen Untersuchungen bekannt, dass ein relevanter Anteil der TAD bei Diametern von teilweise deutlich unter 55 mm geschieht. In einer Untersuchung von Rylski et al. an 47 TAD-Patienten lag der Diameter der Aorta ascendens vor der Dissektion bei $38,4 \pm 5,5$ mm, nach der Dissektion bei $49,2 \pm 9,6$ mm [29]. In unserem eigenen Patientenkollektiv lag der mediane Diameter in der präTAD-Gruppe, also vor einer später auftretenden Dissektion, bei 40 mm. In unserem Patientengut hatte nur eine der 16 präTAD-Aorten einen Diameter von >55 mm und selbst die dissezierten Aorten (TAD-Gruppe) hatten nur einen medianen Diameter von 50 mm. 75% der dissezierten Aorten hatten Diameter von unter 55 mm.

Aufgrund dieser Beobachtungen muss bemerkt werden, dass der aortale Diameter alleine kein suffizienter Parameter zur Einschätzung des Risikos für eine Aortendissektion zu sein scheint, bzw. dass es auch Risikokonstellationen für eine Dissektion gibt, die nicht mit einer Dilatation der Aorta >55 mm einhergehen und die damit einem Screening und einer prophylaktischen Operation entgehen.

Dieser Sachverhalt war Ausgangspunkt für die Suche weiterer morphologischer Veränderungen, die einer Dissektion vorangehen und CT-morphologisch fassbar sind womit sich die Frage nach der Länge der Aorta bzw. nach der pathologischen Aortnelongation stellte.

Die Elongation der Aorta ist ein Phänomen, welches in der klinischen Routine häufig beobachtet wird, welches in der wissenschaftlichen Literatur aber nur

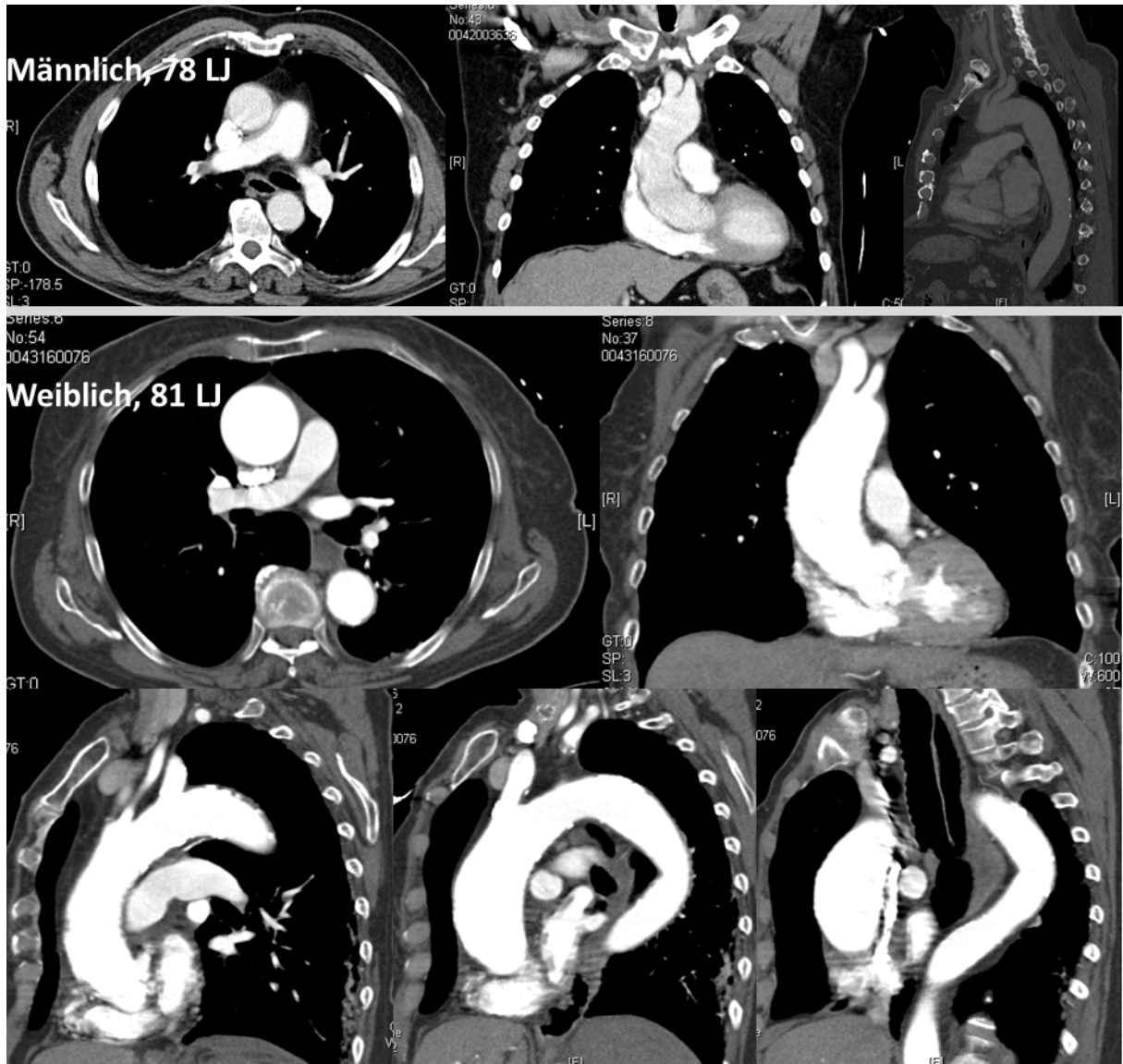


Abbildung 3: Aorten mit aspektiver Elongation ohne oder mit nur geringer Ausprägung eines Aneurysmas. Patienten der gesunden Kontrollgruppe.

vereinzelt Erwähnung findet [30] und welches noch sehr wenig untersucht ist. Unsere persönliche klinische Erfahrung zeigt uns das Vorkommen von Aortnelongationen insbesondere bei betagten bis greisen Patienten, die Elongation kann mit einer mehr oder minder ausgeprägten Aneurysmabildung einhergehen, kommt aber auch isoliert vor. Abbildung 3 zeigt beispielhaft die Aortenmorphologie zweier Patienten mit aspektiv vorhandener Aortnelongation. Beide Patienten entstammen wohlgernekt aus unserer Kontrollgruppe, die als aortengesund gewertet wurde. Bislang wurden in der Literatur keine Normal- oder Grenzwerte der Aortenlänge bzw. zur

Aortenelongation definiert. Eine weitere Überlegung, die die aortale Dilatation in longitudinaler Richtung als theoretischen Risikofaktor für eine Dissektion qualifiziert, ist von pathophysikalischer Natur: Wandstress [kPa] ist der wesentliche pathophysikalische Faktor zur Entstehung einer Dissektion [31, 32]. Wäre jedoch ausschließlich ein Missverhältnis zwischen zirkumferenziellem Wandstress und zirkumferenzieller Wandstabilität der wesentliche pathophysiologische Mechanismus zur Dissektionsentstehung, so müsste man eine longitudinale Ausrichtung des Dissektions-Entrys erwarten (rechtwinklig zur einwirkenden Kraft). Gerade das Gegenteil ist jedoch der Fall. Unsere klinische Beobachtung wie auch die Literatur [10, 31, 33] zeigen, dass die große Mehrzahl der Entrys der TAD in horizontaler Richtung in der Aorta ascendens verläuft. Diese Beobachtung weist auf ein longitudinales Trauma der Aorta hin. Ähnlich den Überlegungen zur Aneurysmabildung und zirkumferenziellen Dilatation der Aorta erscheint folgende pathogenetische Sequenz plausibel: degenerative Veränderungen der Aortenwand und ggf. eine Überbelastung durch einen arteriellen Hypertonus führen zu einer Elongation der Aorta. Hierdurch kommt es zu Veränderungen der biomechanischen Wandeigenschaften mit Reduktion der longitudinalen Elastizität (Compliance). Es ist denkbar dass die histologischen Wandschichten (Intima, Media, Adventitia) der Aorta unterschiedlich auf die genannten Veränderungen reagieren bzw. dass die Intima durch die biomechanischen Veränderungen überproportional mechanisch belastet wird. Durch den Verlust der Compliance bzw. durch einen Anstieg der longitudinalen Wandspannung mag ein plötzliches longitudinales Trauma z.B. durch eine hypertensive Entgleisung zu einem dann horizontal konfigurierten Einriss in der Intima kommen, der den Ausgang der Dissektion bildet. Im Diskussionsteil dieser Arbeit werden die pathophysiologischen Überlegungen nochmals detailliert aufgegriffen (4.7 4.7 Biomechanische Überlegungen zum Zusammenhang zwischen Aortenelongation und –dissektion

Die vorgenannten Überlegungen führten zu folgenden Hypothesen, die die Grundlage dieser Arbeit bilden:

H1: Die Aortnelongation ist eine Komponente der altersassoziierten Veränderungen der Aorta.

H2: Dissezierte Aorten sind elongiert gegenüber nichtdissezierten Aorten.

H3: Aorten zum Zeitpunkt vor einer Aortendisektion sind elongiert gegenüber gesunden Aorten.

H4: Die Aortnelongation ist ein Risikofaktor für eine Dissektion.

Mit dem in dieser Studie pragmatisch gewählten retrospektiven Design lässt sich insbesondere die letztgenannte Hypothese formal nur eingeschränkt klären (siehe: 4.2 Methodische Aspekte der Arbeit: Studiendesign und Statistische Aufarbeitung). Die Zielsetzung der vorliegenden Studie ist es, die oben genannten Hypothesen sondierend zu untersuchen und damit die Grundlage für weitere, ggf. prospektive, größer angelegte Studien zu schaffen.

2. Material und Methoden

2.1. Art der Studie, formale Aspekte sowie Zustimmung der Ethikkommission

Die vorliegende Studie ist eine rein retrospektive, explorative, monozentrische Beobachtungsstudie. Es handelt sich um die Auswertung bereits vorhandener computertomographischer Angiographien (CTAs) von Patienten, die aufgrund nicht kardiovaskulärer Erkrankungen oder aufgrund einer Aortendisektion eine solche Untersuchung erhalten haben.

Es waren keine Probenentnahmen, diagnostische oder therapeutische Prozeduren oder sonstige Interventionen am Menschen aufgrund der Studie vorgesehen. Es wurden keine diagnostischen oder therapeutischen Entscheidungen durch die Studie beeinflusst. Alle CTAs wurden aufgrund der

routinemäßigen Standarddiagnostik im Rahmen der Krankenversorgung durchgeführt.

Alle an der Auswertung beteiligten Personen waren approbierte Ärzte und somit an die ärztliche Schweigepflicht gebunden.

Es waren keine Prüfungen gemäß dem Arzneimittelgesetz (AMG) oder Medizinproduktegesetz (MPG) vorgesehen. Ebenso erfolgt keine Blutentnahme oder sonstige Probenentnahme, keine Archivierung in einer Blut- oder Gewebebank.

Vor den genannten Hintergründen war eine Aufklärung der Patienten über die vorzunehmende Analyse nicht vorgesehen.

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen erteilte nach regelrechter Antragstellung und Prüfung ihre Zustimmung zur Durchführung der Studie (No. 076/2015R) und zur Anfertigung der vorliegenden medizinischen Doktorarbeit.

2.2. Patientengruppen und klinische Datenerhebung

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 3 Patientengruppen vergleichend hinsichtlich der aortalen Morphologie in der CTA analysiert:

- 1) Patienten ohne klinischen Hinweis auf eine Aortenerkrankung: Schockraumgruppe; Kontrollgruppe
- 2) Patienten mit einer akuten Aortendissektion Stanford-Typ-A (TAD): TAD-Gruppe
- 3) Patienten die nach einer CTA im weiteren Verlauf eine TAD entwickelten: präTAD Gruppe

Generell wurden in der vorliegenden Studie nur Erwachsene (Lebensalter ≥ 18 Jahre analysiert). Zunächst wurden all jene Patienten identifiziert, die im Zeitraum zwischen 01/2006 und 01/2015 (9 Jahre) in der Universitätsklinik für Thorax-, Herz und Gefäßchirurgie Tübingen aufgrund einer TAD operiert wurden (n=146). Die CTAs all dieser Patienten wurden ausnahmslos analysiert. Jene Patienten aus dem genannten Kollektiv für die eine CTA aus dem Zeitraum vor der Dissektion dokumentiert war, aus welcher Indikation heraus auch immer, wurden in der präTAD Gruppe zusammengefasst (n=16), jene

Patienten, die kein vorangegangenes CT dokumentiert hatten, wurden in der TAD Gruppe analysiert (n=130).

Zum Erhalt einer Kontrollgruppe wurden all jene Patienten konsekutiv analysiert, die im Zeitraum zwischen 03/2014 und 04/2015 im chirurgischen Schockraum des Universitätsklinikums Tübingen eine CTA erhalten hatten. Dabei wurden alle Patienten, die aufgrund eines akuten Aortensyndroms, also eines symptomatischen oder rupturierten Aneurysmas bzw. einer Dissektion diagnostiziert wurden, exkludiert. Patienten mit nebenbefundlichen, asymptomatischen morphologischen Veränderungen der Aorta wurden nicht exkludiert. Diese Schockraumgruppe bestand aus n=177 Patienten. Die Schockraumgruppe wurde zur Erhebung von Daten zu altersassoziierten Veränderungen der Aorta (siehe Kapitel 3.5 Altersbedingte Veränderungen der aortalen Dimensionen und Korrelation der Aortenmorphologie mit den Körperdimensionen) sowie zur Analyse hypertensionsbedingter Veränderungen der Aortenmorphologie (3.6 Aortale Dimensionen und arterieller Hypertonus) herangezogen.

Da jedoch die Schockraumgruppe einen erheblichen Anteil sehr junger Patienten enthielt und damit hinsichtlich der Altersverteilung nicht strukturgleich mit der TAD- und präTAD-Gruppe war, und da der jüngste Patient der TAD-Gruppe 23 Jahre alt war, wurden aus der Schockraumgruppe all jene sehr jungen Patienten entnommen (Homogenisierung), die jünger als 23 Jahre alt waren (n=12). Die verbleibenden 165 Patienten bildeten die Kontrollgruppe, die als aortengesund angenommen wurden und mit der die Aortenmorphologie der TAD- und präTAD-Gruppe verglichen wurde.

Demographische Daten der genannten Gruppen sowie Daten zur Strukturgleichheit der Gruppen untereinander und damit zur Vergleichbarkeit sind in dem Kapitel 3.4 Strukturgleichheit der Patientengruppen, Demographie des Ergebnisteiles dieser Arbeit zu entnehmen.

Neben der Analyse der CTAs wurde eine Reihe von demographischen und klinischen Daten aus den Patientenakten der Studienteilnehmer erhoben,

nämlich: Geburtsdatum, Datum der zu analysierenden CTA, Körpergröße, Körpergewicht sowie Geschlecht.

Darüber hinaus wurde das Vorhandensein der Nebendiagnose „Hypertonus“ zum Zeitpunkt der Index-CTA geprüft. War in den Krankenakten die Nebendiagnose „Hypertonus“ angegeben, so wurde der betreffende Patient als Hypertoniker geführt, war diese Nebendiagnose nicht vermerkt, so wurde der Patient als Normotoniker angenommen. Weitere Quantifizierungen des Hypertonus anhand von Blutdruckwerten erfolgte nicht, da diese nicht oder nur sehr unzuverlässig und unvollständig dokumentiert waren.

Es wurde dennoch eine Patientensubgruppe mit „massivem Hypertonus“ definiert, um Patienten mit lang bestehendem, exzessiv hohem und eventuell therapierefraktärem Bluthochdruck zu identifizieren, da solche als Hochrisikopatienten für Aortenpathologien angenommen werden dürfen. Die Definition dieser Merkmalsausprägung „massiver Hypertonus“ erfolgte über die antihypertensive Medikation der Patienten: war in den Krankenakten die gleichzeitige Einnahme von drei oder mehr (≥ 3) Präparaten aus den Substanzgruppen Betablocker, ACE-Hemmer, AT-II-Rezeptorantagonisten, zentrale- oder periphere Vasodilatoren und Kalziumantagonisten dokumentiert, so wurden die Patienten der Subgruppe „massiver Hypertonus“ zugeordnet. Diuretika aller Art wurden in diesem Zusammenhang nicht als Antihypertensiva klassifiziert und triggerten somit nicht die Vergabe des vorgenannten Merkmals. Dies geschah mit dem Ziel, dass ein Patient mit kompletter Herzinsuffizienzmedikation und ohne Hypertonus nicht als massiver Hypertoniker angenommen wurde.

Abbildung 4 Zeigt eine übersichtliche Darstellung der Gruppen- und Untergruppen der vorliegenden Studie. Die fettgedruckten und unterstrichenen Patientengruppen sind jene, die der vergleichenden statistischen Analyse zugeführt wurden.

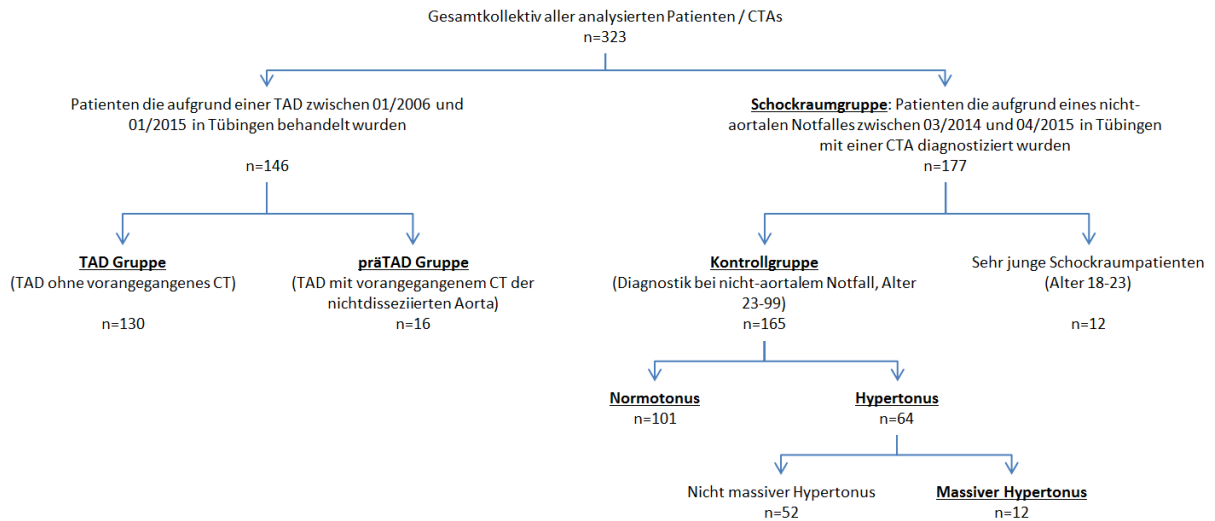


Abbildung 4: Darstellung der Gruppeneinteilung der analysierten Patienten. Die fettgedruckten und unterstrichenen Patientengruppen sind jene die der vergleichenden statistischen Analyse zugeführt wurden.

2.3 Computertomographie

Die computertomographischen Angiographien (CTAs) der gesamten Aorta wurden im Falle der Schockraumgruppe allesamt mit dem Computertomographiesystem des chirurgischen Schockraumes der Universitätsklinik Tübingen angefertigt. Im Falle der präTAD- und der TAD-Gruppe wurden CTAs entsprechend der Notfalldiagnostik der Erstversorger teilweise auch in zuweisenden Kliniken des Umkreises und somit mit anderem Equipment angefertigt.

Die im Universitätsklinikum Tübingen durchgeführten CTAs erfolgten auf einem Dual-Score Computertomographie Scanner der zweiten Generation, Modell *Somatom Definition Flash* der Firma Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland.

Alle CTAs wurden kontrastmittelangehoben durchgeführt. Hierbei kamen die Standardprotokolle zur Gefäßdiagnostik der anfertigenden Klinik zum Einsatz. Durch die Studie wurden diese Protokolle nicht beeinflusst. Kurz gefasst wurde nicht ionisches Kontrastmittel (Ultravist, Bayer) mit hoher Flussrate (5ml/s) in gewichtsadaptierter Menge intravenös infundiert. Die im Topogramm des CTs

zu definierende „*region of interest*“ wurde im Bereich der Aorta ascendens gewählt, die Aufnahme der kontrastmittelgehobenen Bilder erfolgte sodann nach dem Prinzip der automatisierten Bolus-Triggerung. Eine Angiographie der gesamten Aorta, thorakal und abdominell unter Einbeziehung der Iliacalarterien wurde sodann angefertigt.

Die Rohdaten der arteriell kontrastierten CTAs wurden in transversalen, sagittalen und frontalen Projektionen rekonstruiert (Software: *Syngo.Via*, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Die Schichtdicke wurde mit 3 mm oder kleiner gewählt.

2.4 Bildverarbeitung und -analyse

Die gesamte Bildanalyse der gespeicherten CTA-Datensätze erfolgte unter Verwendung der PACS-Viewer-Software *Centricity*, GE Healthcare, Chalfont St Giles, UK.

Hinsichtlich der Definition der aortalen Abmessungen richteten wir uns gänzlich nach internationalen Standards [8, 9, 34]. In Abbildung 5 sind die einschlägigen Abbildungen aus den Europäischen und amerikanischen Leitlinien zusammengefasst. Es werden im für uns relevanten Verlauf der Aorta im Wesentlichen folgende Abschnitte bzw. Stellen zur Bestimmung des Diameters festgelegt: sinotubulärer Übergang (Sinotubuläre Junktion; STJ); mittlere Aorta ascendens (in Höhe der Pulmonalarterienbifurkation, PA); Abgang des Truncus brachiocephalicus (BCT); Bogen zwischen den supraaortalen Ästen; Bogen nach dem Abgang der Arteria subclavia. sinistra; mittlere Aorta descendens (in Höhe der PA-Bifurkation). Hinsichtlich der für diese Arbeit zentralen Längenmaße der Aorta ascendens existieren keine standardisierten Parameter. In der Definition derselben richteten wir uns entsprechend nach den Landmarken die auch für die Diameterangabe wesentlich sind und definierten die Länge der Aorta ascendens entsprechen von der STJ bis zum Abgang des BCT (Messpunkte B bis D aus [8]) entsprechend den aortalen Segmenten IIa und IIb aus [34].

Ebenso wie die Längen der aortalen Segmente sind auch die Aortenbogenmorphologien in der Literatur nicht abschließend definiert. Wir

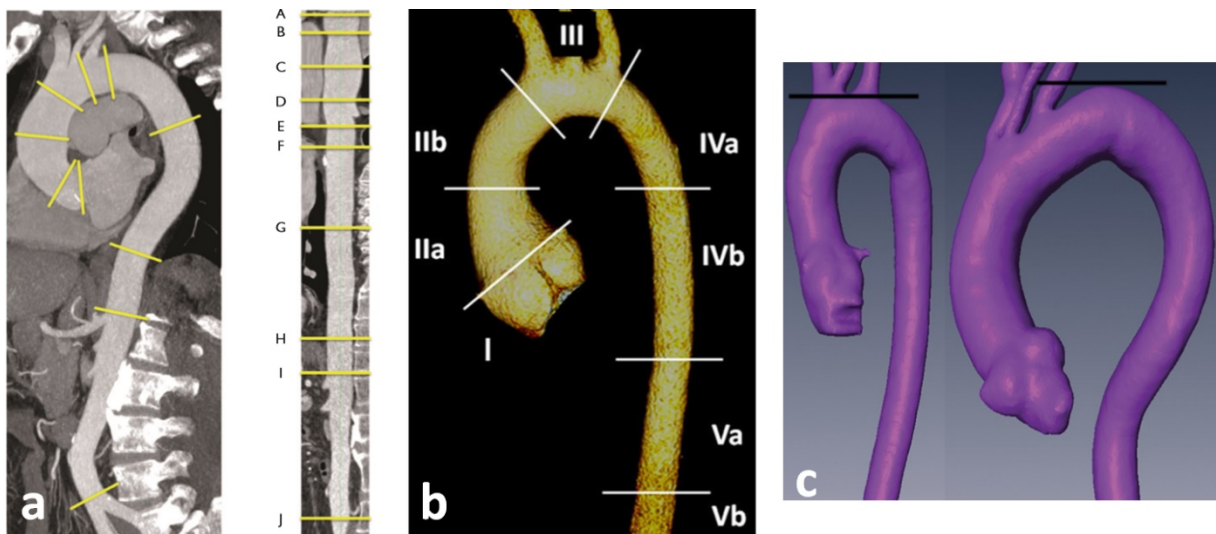
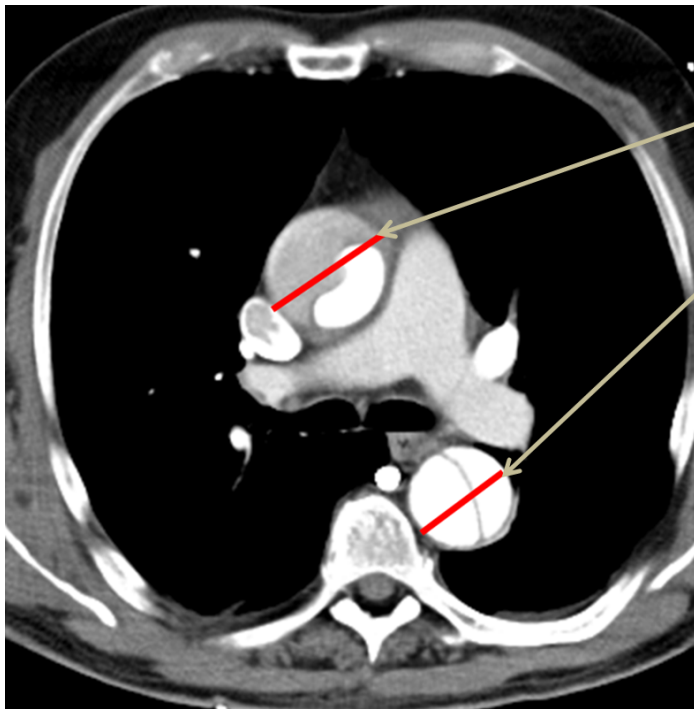


Abbildung 5: Mesststellen und Segmentanatomie der Aorta, Abbildungen übernommen aus internationalen Leitlinien: a) aus [8] Mesststellen im Verlauf der Aorta: A Klappenring; B Sinotubulärer Übergang; C mittlere Ao ascendens; D Abgang des Truncus brachiocephalicus; E Bogen zwischen den supraaortalen Ästen; F Nach dem Abgang der A. scl. sinistra; G Mittlere Ao descendens. b) entnommen aus [34] resultierende Aortensegmente. c) entnommen aus [35] links sogenannter Typ-I-Aortenbogen, rechts sogenannter Typ-II-Aortenbogen.

schlossen uns somit der pragmatischen Definition von Nathan et al an [35], dieser unterscheidet anhand der höchsten Position-, des Umkehrpunktes des Aortenbogens zwischen zwei Aortenbogenmorphologien, nämlich den Typ-I-Bogen bei welchem der höchste Punkt (Umkehrpunkt) zwischen den supraaortalen Ästen liegt und dem Typ II Aortenbogen bei welchem der höchste Punkt des Aortenbogens, distal der supraaortalen Äste liegt (siehe Abb. 5 c). Folgend dargestellte Parameter wurden in den CTA Datensätzen aufgenommen:

In den transversalen Schichten wurde auf Höhe der PA-Bifurkation der Durchmesser der Aorta ascendens (a) und der Aorta descendens (b) gemessen (Abbildung 6). Für die Messung wurde eine Richtung rechtwinklig zum Aortenverlauf gewählt um den Messfehler aufgrund einer mehr oder minder



a: Aorta ascendens;
Diameter auf Höhe der
Pulmonalarterienbifurkation

b: Aorta descendens;
Diameter auf Höhe der
Pulmonalarterienbifurkation

Abbildung 6: Transversalebene auf Höhe der Pulmonalarterienbifurkation. a) Durchmesser der Aorta ascendens; b) Durchmesser der Aorta descendens.

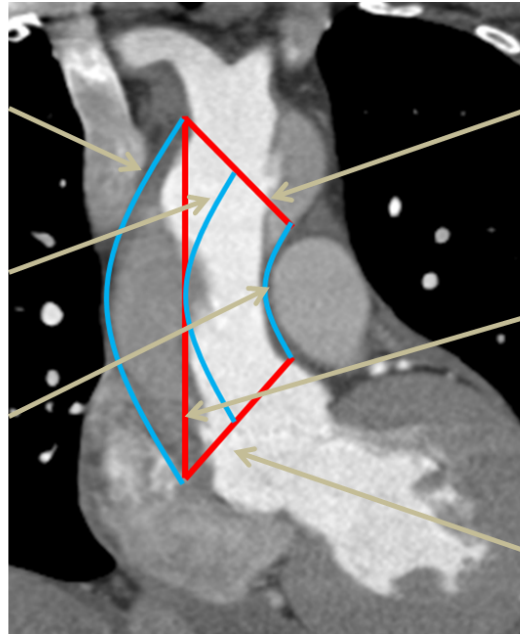
ausgeprägten Angulation (ovale Projektionen / Anschnitte der Aorta) der Aorta klein zu halten. In den frontalen Rekonstruktionen (Abbildung 7) wurden einerseits der aortale Diameter auf Höhe der STJ (c) und auf Höhe des Abganges des BCT (d) bestimmt, andererseits wurden in der Frontalebene auch Längenmaße bestimmt und zwar einerseits die Länge der Zentrallinie (g), als auch die Länge der lateralen (f) und medialen (h) Krümmung der Aorta ascendens. Ebenso bestimmt wurde die Länge der linearen Verbindung zwischen den lateralen Aspekten der STJ und des Abganges des BCT (e).

In der Sagittalebene (Abbildung 8) wurden ebenso folgende Längenmaße bestimmt: die Länge der Zentrallinie (j) sowie die Länge der ventralen (i) und dorsalen (k) Krümmung. Ebenso gemessen wurde die Länge der linearen Verbindung zwischen den ventralen Aspekten der STJ und des Abganges des BCT (l). Auch in den sagittalen Schichten wurde auch die maximale Höhe des Umkehrpunktes des Aortenbogens im Verhältnis zu den supraaortalen Ästen und damit die Ausprägung eines Typ I oder Typ II Aortenbogens dargestellt.

f: Aorta ascendens; Länge;
Frontalebene,
laterale Krümmung

g: Aorta ascendens; Länge;
Frontalebene, Zentrallinie

h: Aorta ascendens; Länge;
Frontalebene,
mediale Krümmung



d: Aorta ascendens;
Diameter auf Höhe des
Truncus brachiocephalicus

e: Aorta ascendens;
Lineare Verbindung
zwischen dem lateralen
Aspekt des sinotubulären
Überganges und des
Truncus brachiocephalicus

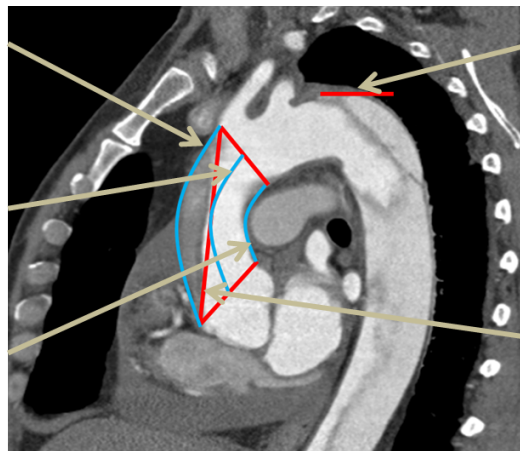
c: Aorta ascendens;
Diameter auf Höhe des
sinotubulären Überganges

Abbildung 7: Parameter des Durchmessers und der Länge der Aorta ascendens in der Frontalebene.

i: Aorta ascendens; Länge;
Sagittalebene,
ventrale Krümmung

j: Aorta ascendens; Länge;
Sagittalebene, Zentrallinie

k: Aorta ascendens; Länge;
Sagittalebene,
dorsale Krümmung



m: Aortenbogen, höchster
Punkt, Umkehrpunkt

l: Aorta ascendens;
lineare Verbindung
zwischen dem ventralen
Aspekt des sinotubulären
Überganges und des
Truncus brachiocephalicus

Abbildung 8: Parameter des Durchmessers und der Länge der Aorta ascendens in der Sagittalebene. Höhe des Umkehrpunktes des Aortenbogens (Typ I oder – II Bogen).

Da die genannten Messstellen, insbesondere die STJ und der Abgang des BCT in der Frontal- und Sagittalebene nicht notwendigerweise in derselben Bildebene lagen, wurden zur praktischen Messung genannte Strukturen mittels eines wasserlöslichen Marker-Stiftes auf dem Computerbildschirm in der jeweils optimalen Schicht markiert. Sodann wurden die Konturen der Aorta ascendens

mit dem Stift umfahren, indem die Gefäßgrenzen durch hin- und herscrollen zwischen den Bildschichten optimal dargestellt wurden. Auf diese Weise erhielt man die zweidimensionale Projektion der Aorta ascendens in frontaler bzw. sagittaler Projektion als Zeichnung auf dem Bildschirm. Die oben beschriebenen und in den Abbildungen 6, 7 und 8 dargestellten Maße wurden mit den graphischen Messinstrumenten der *Centricity* Software (GE) manuell und mithilfe der Zeichnung vermessen.

Alle Messungen in den insgesamt 339 CTs (die Patienten der präTAD-Gruppe hatten naturgemäß zwei CTs) wurden durchgeführt von zwei approbierten Ärzten, Frau Oksana Forkavets und Dr. Tobias Krüger. Die einzelnen Bildstudien wurden zufällig einem der beiden Analysten zugeführt.

2.5 Training der Analysten und Interobserver-Variabilität.

Alle CTA-Studien, die zu dieser Studie beitrugen, wurden je zur Hälfte von zwei approbierten Ärzten (Frau Oksana Forkavets und Dr. Tobias Krüger) analysiert. Vor Beginn der Datenerhebung wurde die praktische Auswertung der CTA-Bilder am Computer von beiden Analysten gemeinsam trainiert, um eventuelle Differenzen und Unklarheiten im Auswertungsplan auszuräumen. Nachdem sich beide Analysten in der Auswertung sicher fühlten, wurde mit der Datenerhebung begonnen. Während der Datenanalyse konnte bei unklaren Fällen die Analysten sich untereinander konsultieren. Zur Quantifizierung der Güte der Gleichheit der Auswertung der CTAs durch beide Analysten, also zur Quantifizierung der Interobserver-Variabilität, wurden 35 zufällig ausgewählte Bildstudien von beiden Analysten analysiert, ohne dass die Analysten wussten, um welche Bildstudien es sich handelte. Abbildung 9 zeigt beispielhaft die *Box-and-Whiskers-plots* der Messwerte „Aortendiameter in Höhe der PA-Bifurkation“ und „Länge der Aorta ascendens in der Zentrallinie in frontaler und sagittaler Ebene“ der beiden Analysten gegenübergestellt in den 35 Aorten, die von beiden analysiert wurden. Es zeigen sich bei allen Parametern die gleichen Mediane und nur gering abweichende Streumaße.

Im Falle des Diameters der Aorta ascendens betrug die mittlere absolute Abweichung des Messwertes zwischen beiden Analysten 0.8 mm, die maximale

Abweichung 2 mm; im Falle der Längenmaße der Aorta ascendens betrug bei der Zentrallinie in der Frontalebene die mittlere Abweichung 1.7 mm, die maximale Abweichung 4 mm; bei der Zentrallinie der Sagittalebene betrug die mittlere Abweichung 1.9 mm, die maximale Abweichung 5 mm. Die größere Abweichung bei den Längenmaßen ist mit den absolut längeren Messstrecken und mit dem komplexeren Messablauf zu begründen. Dennoch weisen die genannten, allesamt numerisch kleinen Werte auf eine zwischen beiden Analysten vergleichbare und damit reliable Messung hin.

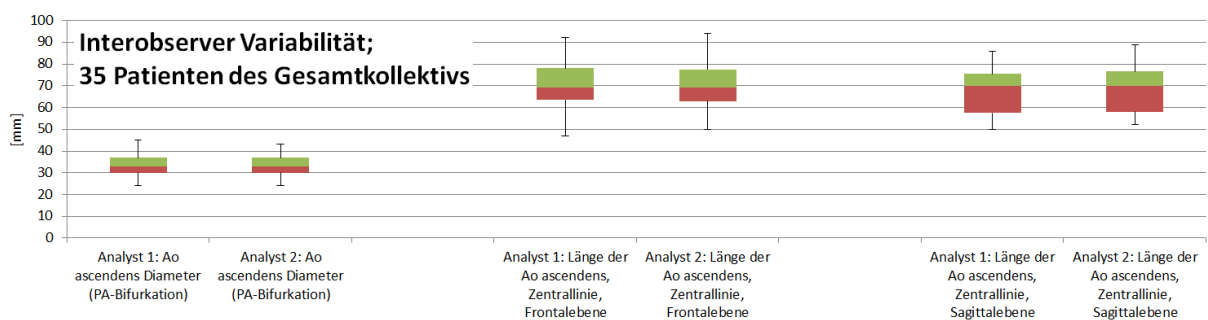


Abbildung 9: Ausprägung des aortalen Diameters sowie der Längen der Aorta ascendens in frontaler und sagittaler Ebene in insgesamt 35 CT-Studien, die von beiden Analysten ausgewertet wurden.

2.6 Statistische Analyse und Präsentation der Daten

Absolute Zahlen in den einzelnen Gruppen wurden in Histogrammen dargestellt. Kontinuierliche Daten wurden durchgehend mit dem Median als Lagemaß und dem ersten (Q1) und dritten (Q3) Quartil sowie dem Range (Minimum und Maximum) als Streumaßen und mittels „*Box-and-Whiskers-plots*“ graphisch dargestellt.

Kategoriale Daten wurden mittels Prozentsätzen beschrieben.

Der Korrelationskoeffizient (Pearson´s Produkt-Moment-Korrelation) wurde zur Darstellung und zur Quantifizierung des Zusammenhangs zwischen zwei kontinuierlichen Variablen verwendet.

Inferenzstatistische Vergleiche kontinuierlicher Variablen erfolgten mit dem Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test), somit war keine

Normalverteilung oder andere definierte Wahrscheinlichkeitsverteilung der Daten vorauszusetzen und nachzuweisen (nichtparametrischer Test).

Kategoriale Variablen wurden inferenzstatistisch mit dem chi-Quadrat Test (χ^2) verglichen.

Alle p-Werte waren zweiseitig, p-Werte $p \leq 0.05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet, Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$.

Die Softwarepakete SPSS (SPSS 20.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA) und Excel (MS Excel 2010, Microsoft, Redmond, WA, USA) wurden zur Datenanalyse und zur Erstellung der graphischen Datenpräsentationen verwendet.

Da einerseits vor Beginn der Datenerhebung in Ermangelung vorangegangener Studien die Effektgrößen der aortalen Längenparameter, also die Differenzen der Längenwerte z.B. zwischen der Kontroll- und der TAD-Gruppe nicht sinnvoll geschätzt werden konnten und da andererseits die Gruppengröße insbesondere der präTAD- und TAD-Gruppe von vornherein naturgemäß begrenzt war, wurde vor Beginn der Datenerhebung auf eine Fallzahlschätzung verzichtet. Pragmatisch wurde die maximal verfügbare Anzahl der präTAD- und TAD-Patienten analysiert.

Nach Durchführung der Studie und Vorliegen der Effektgrößen wurde dann retrospektiv dennoch eine Fallzahlschätzung vorgenommen. Hierzu wurde die freiverfügbare Software *G*Power 3.1.9.2* des *Institutes für Allgemeine Psychologie und Arbeitspsychologie der Heinrich Heine Universität Düsseldorf* (<http://www.gpower.hhu.de/>) verwendet.

Unter Voraussetzung des nichtparametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests, Effektgrößen zwischen 1.1 und 2.1, einer Zuteilungsratio von 0.79 bei Vergleichen der Kontroll- mit der TAD-Gruppe und von 0.1 bei Vergleichen der Kontroll- mit der präTAD Gruppe sowie einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$, ergaben sich minimale Gruppengrößen von 136 Patienten für die Kontrollgruppe, 14 Patienten für die präTAD-Gruppe und 8 Patienten für die TAD-Gruppe. Diese theoretisch notwendigen minimalen Gruppengrößen für die angestrebten Vergleiche wurden in den realen Patientenzahlen allesamt übertroffen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientengruppen: Fallzahlen und Übersicht

Es wurden drei Patientengruppen vergleichend analysiert:

- a) die TAD-Gruppe bestand aus n=130 Patienten, die im Zeitraum 01/2006-01/2015 wegen einer akuten TAD in der Universitätsklinik für Thorax-Herz und Gefäßchirurgie Tübingen operiert wurden.
- b) die präTAD-Gruppe bestand aus n=16 Patienten, die im oben genannten Zeitraum wegen einer TAD in der genannten Klinik operiert wurden, die aber vor ihrer Dissektion eine CTA erhalten hatten.
- c) die Kontrollgruppe bestand aus 165 Patienten, die im Zeitraum von 03/2014 bis 04/2015 konsekutiv aufgrund nicht-aortaler Notfälle im Schockraum des Universitätsklinikums Tübingen eine CTA erhalten haben. Einen Überblick über die Patientengruppen gibt auch Abbildung 4.

3.2 Die Patienten der Schockraumdiagnostik und die daraus gewonnene Kontrollgruppe

Im Zeitraum von 03/2014 bis 04/2015 erhielten insgesamt n=177 Patienten im Rahmen der standardmäßigen Schockraumdiagnostik eine für unsere Belange adäquate CTA der gesamten Aorta. Diese wurden analysiert. Ausgenommen von der Analyse wurden all jene Patienten mit aortalen Notfällen.

Das mittlere Alter der Schockraumpatienten war 60 Jahre alt, der jüngste war 18, der älteste 96 Jahre alt. Abbildung 10 zeigt die Altersverteilung der Schockraumpatienten. Die Patienten wogen zwischen 50 und 130 kg, im Median 80 kg, sie waren zwischen 152 und 196 cm groß, im Median 171 cm. 65.5% der Schockraumpatienten waren männlichen Geschlechts. Die Diagnosen, die die Patienten in den Schockraum führten, wurden nicht analysiert. Aus der Schockraumgruppe wurden nur jene Patienten mit Aortendissektionen, Aortenrupturen und symptomatischen Aortenaneurysmen – also mit akuten Aortensyndromen - exkludiert.

Die altersbezogenen und hypertonusassoziierten Veränderungen der Aortenmorphologie wurden in der gesamten Schockraumgruppe untersucht.

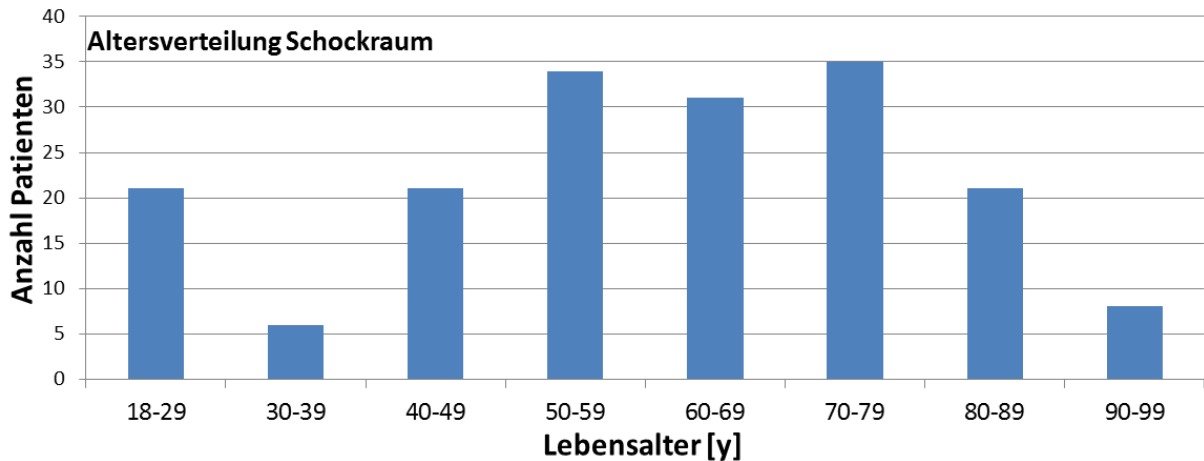


Abbildung 10: Altersverteilung der Schockraumpatienten in Dekaden

Naturgemäß beinhaltete jedoch die Schockraumgruppe eine vergleichsweise große Anzahl auch sehr junger Patienten. Der jüngste Patient der TAD-Gruppe hatte ein Alter von 23 Jahren. Um Struktugleichheit zwischen der TAD-Gruppe und der Kontrollgruppe hinsichtlich des Patientenalters zu erhalten, erfolgte eine Homogenisierung durch Exklusion der Schockraumpatienten, die jünger als 23 Jahre waren (n=12) (Siehe 2.2 Patientengruppen und klinische Datenerhebung). So ergibt sich eine Größe der Kontrollgruppe von n=165.

3.3 Die TAD Gruppe und die präTAD Gruppe

Im Zeitraum von 01/2006 bis 01/2015 wurden am Universitätsklinikum für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Tübingen insgesamt 146 Patienten aufgrund einer akuten TAD notfallmäßig operiert. Die CTAs all dieser Patienten wurden analysiert.

67.7% der TAD Patienten waren männlichen Geschlechts, das mediane Alter war 65 Jahre (Q1-Q3: 56-74 Jahre; range: 23-86 Jahre). Abbildung 12 zeigt die Altersverteilung der TAD-Patienten. Aus dem Kollektiv der TAD-Patienten konnten insgesamt 16 Patienten identifiziert werden, die im Vorfeld ihrer Dissektion eine CTA erhalten hatten. Diese Patienten wurden in der präTAD-Gruppe zusammengefasst.

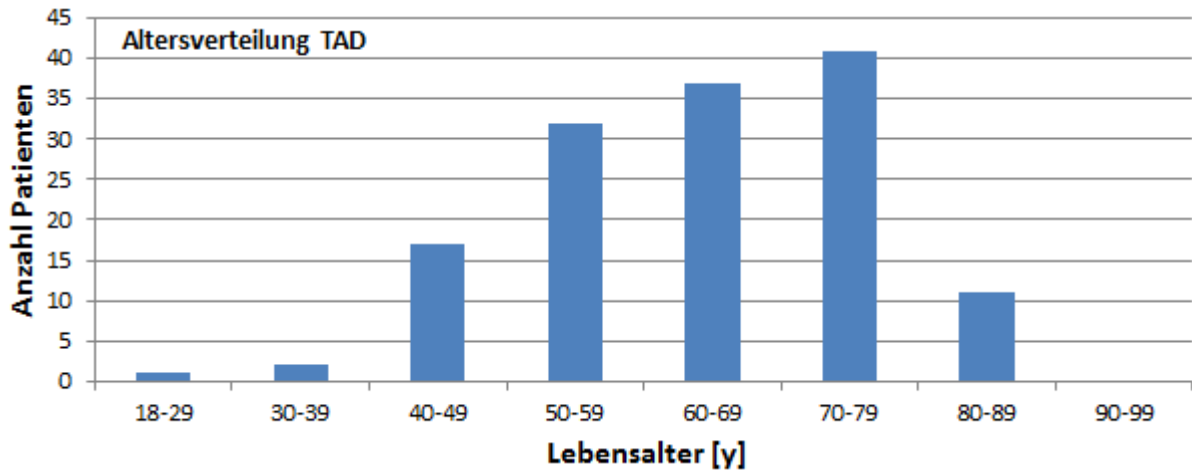


Abbildung 11: Altersverteilung der TAD-Patienten

Die Patienten der präTAD-Gruppe waren in 73,3% der Fälle männlichen Geschlechts und im Median 66 Jahre alt (Q1-Q3: 53-72 Jahre; range: 41-85 Jahre). Die mittlere Größe der Patienten in der präTAD-Gruppe betrug 176 cm (Q1-Q3: 170-178 cm; range: 162-188 cm), das mittlere Gewicht 76 kg (Q1-Q3: 72-85 kg; range: 60-115 kg).

Das mediane Zeitintervall zwischen dem präTAD-CT und der Dissektion lag im Median bei 4.96 Monaten (4 Tage bis 2.46 Jahre).

Die PräTAD-Patienten wurden aus statistisch-methodischen Gründen nicht in der TAD-Gruppe analysiert, entsprechend umfasste die TAD-Gruppe 130 Patienten.

3.4 Strukturgleichheit der Patientengruppen, Demographie

Tabelle 1 zeigt die Verteilung der demographischen Variablen sowie von Körpergröße und Gewicht in der TAD- und der Kontrollgruppe. In keinem der überprüften Parameter konnten statistisch signifikante Unterschiede in der Ausprägung zwischen TAD- und Kontrollgruppe gezeigt werden, es ist also diesbezüglich von Strukturgleichheit zwischen den genannten Gruppen zu sprechen.

Die vergleichende Bewertung hinsichtlich der Strukturgleichheit der präTAD-Gruppe mit der TAD- und der Kontrollgruppe ist schwieriger aufgrund der kleinen Gruppengröße. Die präTAD-Gruppe bestand zu 75% aus Männern, das mediane Alter betrug 66 Jahre (Q1-Q3: 53-72 Jahre; range: 41-85 Jahre), die

Tabelle1: Demographische Variablen und Körperdimensionen in der TAD- und der Kontrollgruppe

	TAD-Gruppe	Kontrollgruppe	p
n	130	165	
Männlich	67.7%	65.5%	0.69
	Median (Q1-Q3; range)	Median (Q1-Q3; range)	
Alter [y]	65 (56-74; 23-86)	63 (51-77; 23-96)	0.51
Körpergröße [cm]	175 (168-180; 145-196)	171 (167-180; 152-196)	0.13
Körpergewicht [kg]	80 (70-90; 50-132)	80 (70-90; 50-130)	0.52

mediane Körpergröße betrug 176 cm (Q1-Q3: 170-178 cm; range: 162-188 cm) und das mediane Gewicht 76 kg (Q1-Q3: 72-85 kg; range: 60-115 kg). Somit sind die genannten Parameter in ihrer Größenordnung mit den Ausprägungen in der Kontroll- und TAD-Gruppe vergleichbar. Es fanden sich in der induktiven Statistik keine signifikanten Unterschiede in der Ausprägung der genannten Parameter zwischen Kontroll- und präTAD- sowie zwischen TAD- und präTAD-Gruppe, allerdings muss hierbei die kleine Gruppengröße der präTAD-Gruppe berücksichtigt werden. Pragmatisch kann also auch zwischen der präTAD- und der Kontrollgruppe bzw. der TAD-Gruppe Strukturgleichheit angenommen werden.

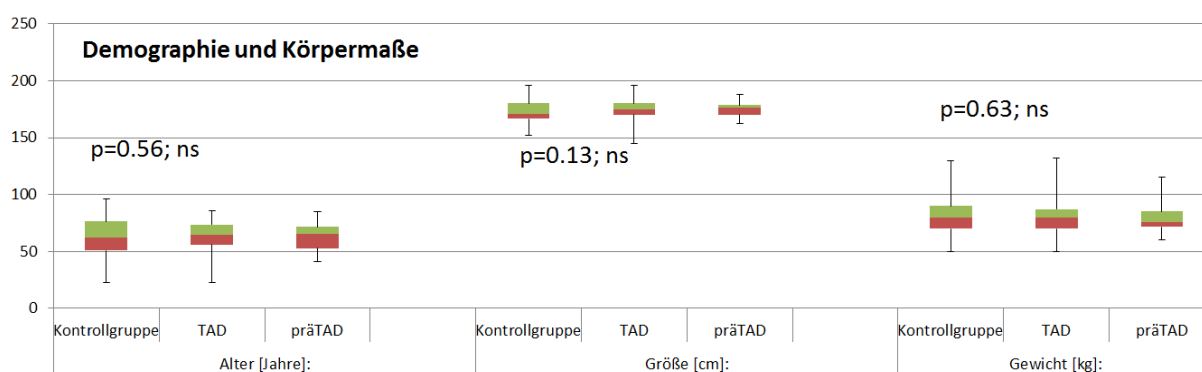


Abbildung 12: Verteilung von Patientenalter, Körpergröße und Körpergewicht in den vergleichend analysierten Gruppen.

Abbildung 12 gibt einen Überblick über die Verteilung von Alter, Körpergröße und Gewicht in den vergleichend analysierten Gruppen, es sind keine relevanten strukturellen Unterschiede ersichtlich.

3.5 Altersbedingte Veränderungen der aortalen Dimensionen und Korrelation der Aortenmorphologie mit den Körperdimensionen

Es ist bekannt, dass die Aorta altersbedingte Veränderungen durchläuft [8, 30, 36, 37]. Um die altersassoziierten Veränderungen der aortalen Dimensionen in unserem Untersuchungskollektiv zu quantifizieren, stratifizierten wir die Patienten der Schockraum-Population (n=177) nach Lebensdekaden (Abbildung 13) und analysierten die aortalen Diameter und Längenmaße in den jeweiligen Altersgruppen. Abbildung 13 zeigt den Diameter der Aorta ascendens in der Transversalebene auf Höhe der PA-Bifurkation altersabhängig. Weiter dargestellt ist die Länge der Aorta ascendens in der Zentrallinie der Frontalebene einerseits, und in der Sagittalebene andererseits. Dargestellt ist jeweils der Median sowie das erste und dritte Quartil. Es sei bei der Interpretation der Daten darauf verwiesen, dass die Patientenanzahl in den einzelnen Gruppen nur zwischen sechs und fünfunddreißig lag.

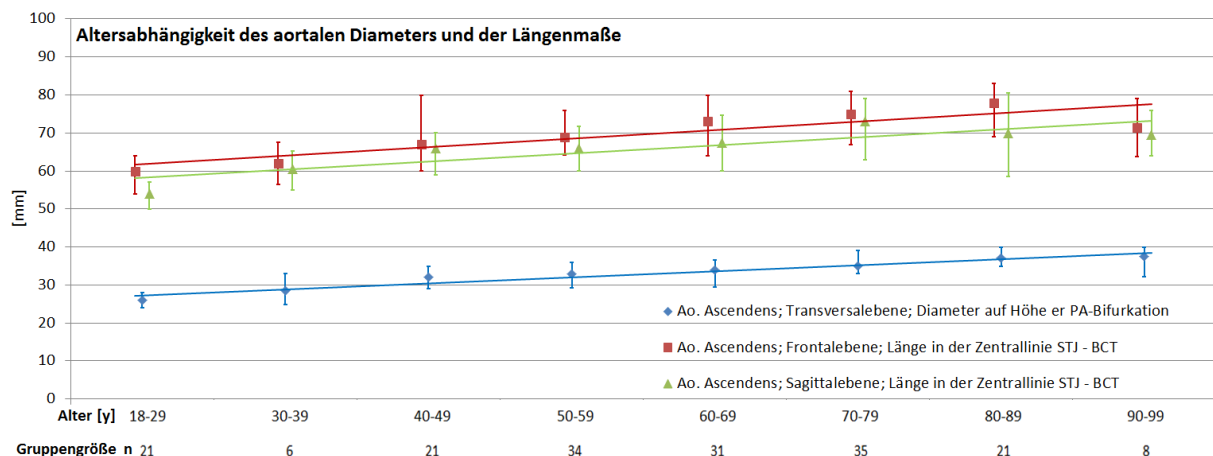


Abbildung 13: Darstellung der altersabhängigen Änderungen des Diameters der Aorta ascendens sowie der Längen derselben in frontaler und sagittaler Ebene.

Es konnte eine kontinuierliche Zunahme der mittleren Diameter der Aorta ascendens über die einzelnen Lebensdekaden festgestellt werden. Zwar sind die Untergruppen der einzelnen Lebensalter kritisch klein, dennoch lässt sich festhalten, dass die Aorta bei den 18- bis 29-jährigen im Median 26 mm durchmisst, während sie bei den 40- bis 49-jährigen mit 32 mm signifikant ($p < 0,001$) größer ist. In der siebten Lebensdekade wurde ein Median von 35 mm gemessen, erneut signifikant größer ($p = 0,009$) als in der vierten Dekade.

Ähnlich dem Diameter der Aorta ascendens zeigten auch die Längenparameter eine Altersabhängigkeit. Die mediane Länge der ascendierenden Aorta in der Frontalebene entlang der Zentrallinie zwischen STJ und BCT beträgt bei den 18-29-jährigen 60 mm und ist in der fünften Lebensdekade mit 67 mm signifikant ($p = 0,04$) länger. In der siebten Lebensdekade beträgt die mediane Distanz 73 mm und damit erneut signifikant ($p = 0,02$) mehr als in der fünften Lebensdekade.

Vergleichbares gilt für die Diameter der Aorta im Bereich des sinotubulären Überganges sowie des Abganges des Truncus brachiocephalicus sowie der Längen der äußeren und inneren Krümmung in frontaler und sagittaler Ebene, diese Daten sind hier nicht gezeigt.

Es bestand eine lineare positive Korrelation zwischen Lebensalter und Diameter der Aorta und zwar mäßiggradig auf Höhe des sinotubulären Überganges ($r = 0,38$), aber ausgeprägt auf Höhe der PA-Bifurkation ($r = 0,57$) und auf Höhe des Abganges des Truncus brachiocephalicus ($r = 0,57$) und im Bereich der Aorta descendens ($r = 0,52$). Andererseits bestand auch eine eindeutige lineare positive Korrelation zwischen Lebensalter und Länge der Aorta ascendens in der Zentrallinie in frontaler und sagittaler Ebene und Lebensalter (beide $r = 0,42$). Zusammenfassend ergibt sich in unseren Daten eine konstante Diameterzunahme der Aorta ascendens auf Höhe der PA-Bifurkation von 1,6 mm/Lebensdekade im Erwachsenenalter und eine Längenzunahme der Aorta ascendens in der Zentrallinie von 2,2 mm/Lebensdekade im Erwachsenenalter. Diese altersabhängigen Veränderungen sind aus unserer Sicht als physiologisch zu betrachten.

Auch die Morphologie des Aortenbogens zeigte eine altersabhängige Verteilung (Abbildung 14): die Patienten mit einer Typ-II-Aortenbogenmorphologie waren im Median (77 Jahre) signifikant ($p < 0,001$) älter (Q1-Q3: 68-83 Jahre; range: 51-94 Jahre) als jene Patienten mit einer Typ-I-Aortenbogenmorphologie (57 Jahre; Q1-Q3: 48-72 Jahre; range: 23-96 Jahre). Somit kann auch die Ausprägung einer Typ-II-Aortenbogenmorphologie als altersassoziierte Veränderung betrachtet werden.

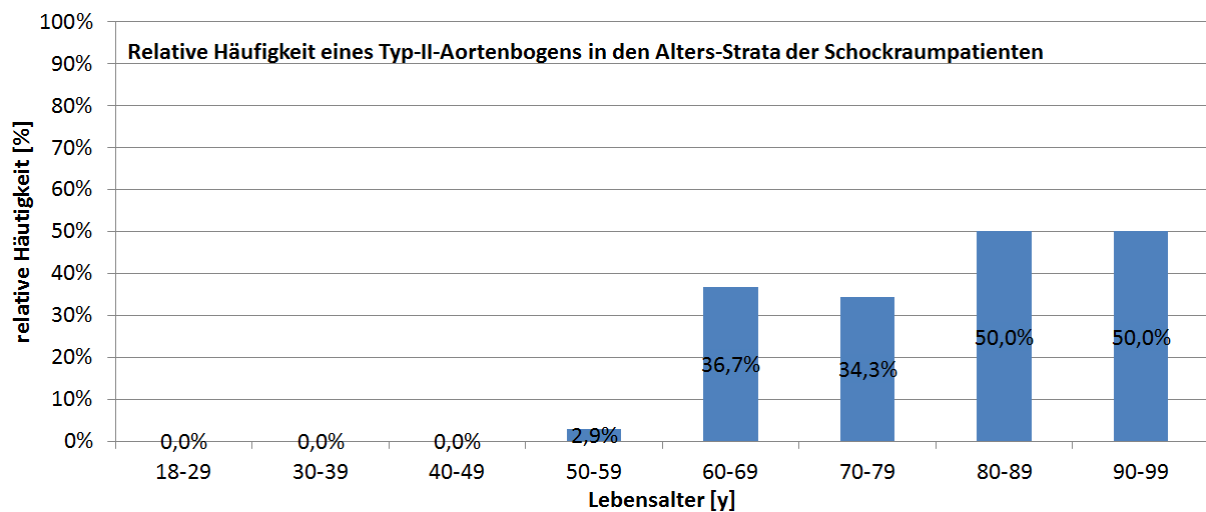


Abbildung 14: Altersabhängige Darstellung der Häufigkeit eines Typ II Aortenbogens.

Im Gegensatz zum Lebensalter fanden sich keine nennenswerten Korrelationen der aortalen Dimensionen mit der Körpergröße, dem Körpergewicht oder den abgeleiteten Größen *Body-Mass-Index* (BMI) und Körperoberfläche (*Body-surface-area*; BSA). So, zum Beispiel, betragen die Korrelationskoeffizienten zwischen aortalem Diameter auf Höhe der PA-Bifurkation und Körpergröße $r=0,08$; Körpergewicht $r=0,22$ und BMI $r=0,19$. Die entsprechende Korrelation mit den anderen Diametern und auch mit den Längenmaßen der Aorta lagen alle unter $r < 0,2$ und sind somit als irrelevant zu bezeichnen. Tabelle 2 zeigt die vollständigen Korrelationskoeffizienten mit Alter und Körpermaßen.

Tabelle 2: Korrelationskoeffizienten zwischen aortalen Dimensionen und Lebensalter bzw. Körpermaßen. [TE, Transversalebene; FE, Frontalebene; SE, Sagittalebene].

Messtelle	Körpermaße				
	Alter	Größe	Gewicht	BMI	BSA
TE: Ao. asc. Diam. PA-Bifur	0,57	0,08	0,22	0,19	0,22
TE: Ao. Desc. Diam. PA Bifur	0,52	0,04	0,24	0,24	0,22
FE: STJ-BCT (Direkte Distanz)	0,47	0,14	0,18	0,10	0,20
FE: laterale Curvatur STJ-TBC	0,51	0,09	0,26	0,24	0,26
FE: Zentrallinie STJ-TBC	0,42	0,11	0,17	0,12	0,18
FE: mediale Curvatur STJ-TBC	0,24	0,13	0,00	-0,09	0,05
FE: Diam. STJ	0,38	0,18	0,17	0,06	0,20
FE: Diam BCT	0,56	0,06	0,21	0,19	0,20
SE: STJ-BCT (Direkte Distanz)	0,43	0,13	0,16	0,08	0,17
SE: anteriore Curvatur STJ-TBC	0,45	0,06	0,16	0,13	0,16
SE: Zentrallinie STJ-TBC	0,42	0,09	0,11	0,06	0,13
SE posteriore Curvatur STJ-TBC	0,29	0,22	0,07	-0,07	0,12

3.6 Aortale Dimensionen und arterieller Hypertonus

Der arterielle Hypertonus gilt als der wichtigste erworbene Risikofaktor für Aortenaneurysmen und -Dissektionen. Wir analysierten die Krankenakten der Schockraumpatienten auf das Vorhandensein der Diagnose „Hypertonus“. Hypertonuspatienten, die drei oder mehr Antihypertensiva in ihrer Medikation enthalten hatten, wurden der Gruppe „massiver Hypertonus“ zugeordnet.

Bei 61,2% der Schockraumpatienten war kein Hypertonus dokumentiert, entsprechend lag die Prävalenz für die Diagnose Hypertonus bei 38,8% in diesem Kollektiv. 7,3% des gesamten Schockraumkollektives litten an einem massiven Hypertonus. 65,2% der Hypertoniker waren männlichen Geschlechts, dies entsprach der Häufigkeit der Männer im Gesamtkollektiv, es konnte also keine Geschlechtsabhängigkeit der Diagnose Hypertonus gefunden werden.

Allerdings zeigte die Prävalenz der Diagnose Hypertonus eine ausgeprägte Altersabhängigkeit (Abbildung 15).

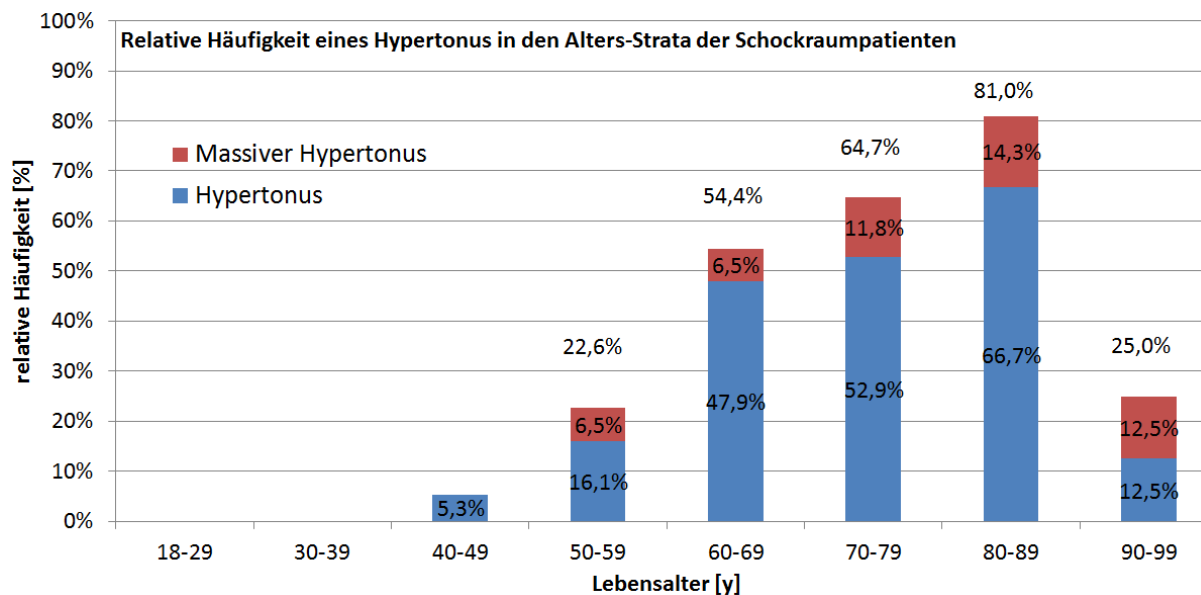


Abbildung 15: Altersabhängigkeit der relativen Häufigkeit der Diagnose Hypertonus in der Schockraumgruppe.

Die aortalen Dimensionen, sowohl die Diameter als auch die Längenparameter der Aorta ascendens in frontaler und sagittaler Projektion waren im Kollektiv der Hypertoniker signifikant größer ausgeprägt als bei den Normotonikern (Tabelle 3). 39.3% der Hypertoniker hatten eine Typ-II-Aortenbogenmorphologie im Gegensatz zu 15.9% der normotensiven Patienten. Die Patienten der Hypertonusgruppe (Median: 73 Jahre; Q1-Q3: 65-80 Jahre, range: 48-91 Jahre) waren jedoch signifikant ($p < 0,001$) älter als die normotensiven Patienten (Median: 51 Jahre; Q1-Q3: 40-65 Jahre; range: 18-96 Jahre). Somit bleibt bei der Interpretation der Daten unklar, ob die größeren aortalen Diameter und Längen in der Hypertonusgruppe Folge des Bluthochdruckes oder des höheren Lebensalters sind. In der Subgruppe der Personen mit einem massiven Hypertonus konnte keine weitere Steigerung oder signifikante Veränderung der aortalen Dimensionen gegenüber der Gesamtgruppe „Hypertonus“ gezeigt werden.

Tabelle 3: Aortale Dimensionen bei Hypertensiven und nicht Hypertensiven Patienten der Schockraumgruppe (n=177). [TE, Transversalebene; FE, Frontalebene; SE, Sagittalebene].

	Normotoniker	Hypertoniker	p
n	108	69	
	Median (Q1-Q3; range) [mm]		
TE: Ao. asc. Diam PA-Bifur	32 (27-35; 21-45)	36 (33-40; 28-53,)	<0.001
FE: Zentrallinie STJ-TBC	69 (60-78; 50-114)	73 (65-80; 48-98)	0.03
SE: Zentrallinie STJ-TBC	65 (56-73; 39-98)	70 (60-76; 50-87)	0.02
FE: STJ-BCT (Direkte Distanz)	82 (74-88, 58-124)	87 (80-93, 64-109)	0.004
SE: STJ-BCT (Direkte Distanz)	76 (67-83; 51-104)	80 (73-87, 56-104)	0.03
TE: Ao. desc. Diam. PA Bifur	23 (21-26; 14-32)	27 (21-26; 18-38)	<0.001

3.7 Vergleich der aortalen Dimensionen in nichtdissezierten und dissezierten Aorten

Die Diameter der Aorta ascendens waren an allen Messstellen, am sinotubulären Übergang, auf Höhe der PA-Bifurkation sowie am Abgang des Truncus brachiocephalicus in den dissezierten Aorten (TAD) hoch signifikant ($p < 0,001$) größer als in den nichtdissezierten Aorten der Kontrollgruppe (Abbildung 16). Dasselbe gilt für den Durchmesser der Aorta descendens. Die numerisch größte Differenz bestand auf Höhe der PA-Bifurkation, hier durchmaßen die gesunden Aorten der Kontrollgruppe im Median 34 mm (Q1-

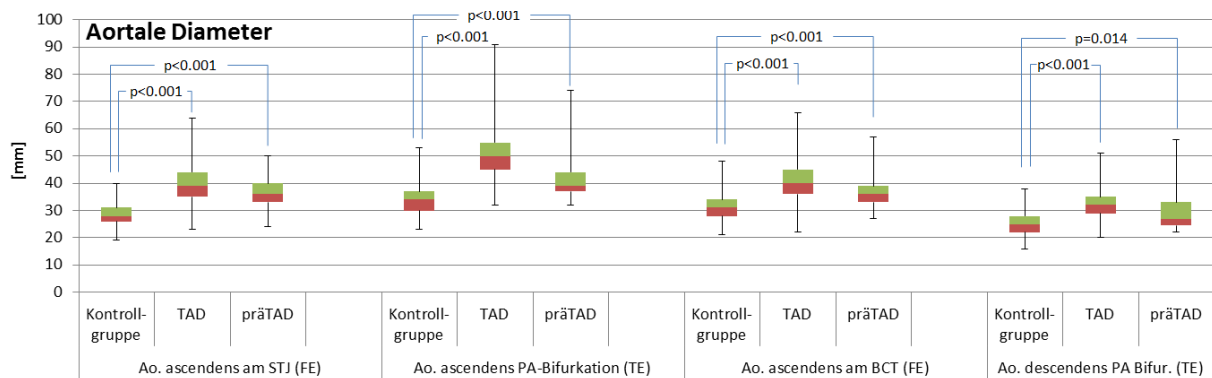


Abbildung 16: Aortale Diameter in der gesunden Kontrollgruppe, in dissezierten Aorten (TAD) sowie in der präTAD-Gruppe. [FE, Frontalebene; TE, Transversalebene].

Q3: 30-37 mm; range: 23-53 mm). Die dissezierten Aorten der TAD-Gruppe hingegen durchmaßen im Median 50 mm (Q1-Q3: 44-56 mm; range: 32-91 mm). Vergleicht man lediglich die Kontrollgruppe und die TAD-Gruppe, so kann zwar festgestellt werden, dass die Diameter der dissezierten Aorten signifikant größer sind, es lässt sich aber nicht klären, ob diese Diameterzunahme schon vor der Dissektion bestand oder aber Folge der Dissektion ist. In der präTAD-Gruppe lag der mediane Diameter der Aorta ascendens auf Höhe der PA-Bifurkation bei 40 mm (Q1-Q3: 38-45 mm; range: 32-74 mm) und war damit ebenso signifikant ($p < 0,001$) größer als der Diameter der nichtdissezierten Kontrollgruppen-Aorten. Ebendies galt auch für die Diameter im Bereich des sinotubulären Überganges und des Truncus brachiocephalicus, die mit jeweils 36 mm (STJ Q1-Q3: 33-39 mm; range: 24-50 mm; BCT Q1-Q3: 33-41 mm; range: 27-57 mm) ebenso signifikant ($p < 0,001$) größer waren als die korrespondierenden Werte der nichtdissezierten Kontrollgruppen-Aorten. Die Diameter sowohl der präTAD- als auch der TAD-Aorten waren somit signifikant größer als die der Kontrollgruppen-Aorten. Die Längenmaße der Aorta in frontaler und sagittaler Ebene sind in den Abbildungen 17 und 18 dargestellt.

In der Frontalebene (Abbildung 17) waren die ascendierenden Aorten der Kontrollgruppe in der Zentrallinie im Median 71 mm lang (Q1-Q3: 64-80 mm; range: 47-114 mm), wohingegen die dissezierten Aorten der TAD Gruppe mit 92 mm (Q1-Q3 84-102 mm; range 57-141 mm) signifikant ($p < 0,001$) länger

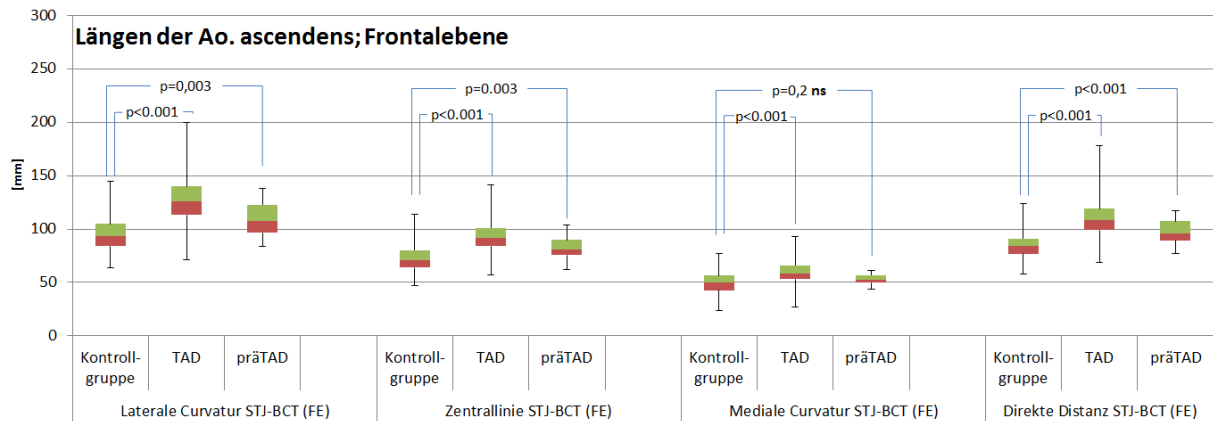


Abbildung 17: Längenparameter der Aorta ascendens in der Frontalebene, in der gesunden Kontrollgruppe, der TAD-, sowie in der präTAD-Gruppe [FE, Frontalebene].

waren. Auch die Längen der lateralen und der medialen Krümmung waren in der Frontalebene in den dissezierten Aorten (TAD) signifikant größer als in der Kontrollgruppe. In der sagittalen Projektion (Abbildung 18) fanden sich ähnliche Verhältnisse: die Zentrallinien-Länge der undissezierten Kontrollgruppen-Aorten betrug im Median 66 mm (Q1-Q3: 59-75 mm; range: 39-98 mm) gegenüber 87 mm (Q1-Q3 76-96; range 51-135 mm) in den dissezierten Aorten ($p < 0,001$).

Auch die Messwerte der anterioren- und posterioren Krümmung waren in sagittaler Projektion in den TAD Aorten signifikant ($p < 0,001$) größer als in undissezierten Kontrollgruppen-Aorten.

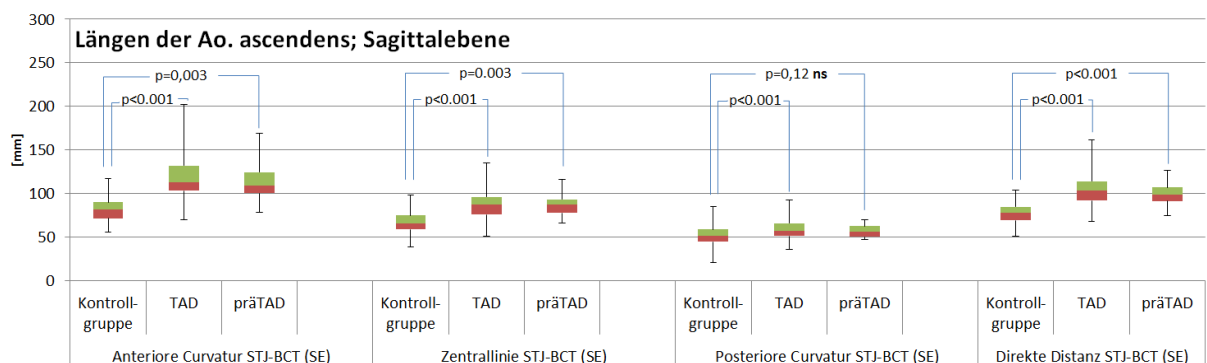


Abbildung 18: Längenparameter der Aorta ascendens in der Sagittalebene, in der gesunden Kontrollgruppe, der TAD-, sowie in der präTAD-Gruppe [SE, Sagittalebene].

Bemerkenswerterweise waren auch die Längenparameter der präTAD-Aorten signifikant länger als die der gesunden Kontrollen: die mediane Zentrallinien-Länge in der Frontalebene betrug bei den präTAD-Aorten 81 mm (Q1-Q3: 76-89 mm; range: 62-104 mm) und in der Sagittalebene 88 mm (Q1-Q3: 78-93 mm, range: 66-116 mm). Damit waren beide Werte signifikant größer ($p < 0,001$) als die korrespondierenden Werte der Kontrollgruppen-Aorten. Auch die Längenparameter der großen (lateralen und anterioren) Krümmungen waren in Frontal- und Sagittalebene in den präTAD-Aorten länger als in den Kontrollaorten, kein signifikanter Unterschied fand sich allerdings in den Längen der kleinen (medialen und posterioren) Krümmungen in beiden Ebenen. Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass dissezierte Aorten und Aorten vor der Dissektion in ihrer Zentrallinie und auch in ihrer großen Krümmung signifikant elongiert waren gegenüber den gesunden Kontrollaorten.

Wir untersuchten als weiteren, einfach zu messenden virtuellen Parameter die direkte Distanz zwischen STJ und BCT in der frontalen und sagittalen Ebene. In der Frontalebene betrug die mediane lineare direkte Distanz zwischen dem STJ und dem Abgang des BCT (Abbildung 17) in den gesunden Kontrollen im Median 84 mm (Q1-Q3: 77-91 mm, range: 85-124 mm). In den TAD- und präTAD-Aorten hingegen war diese direkte Distanz mit 108 mm (Q1-Q3: 99-120 mm; range 69-178 mm) bzw. 97 mm (Q1-Q3: 90-106 mm, range: 77-117 mm) signifikant ($p < 0,001$) größer. In der Sagittalebene betrug die entsprechende Distanz (Abbildung 18) in den gesunden Kontrollen im Median 78 mm (Q1-Q3: 69-85 mm, range: 51-104 mm). In der TAD- und der präTAD-Gruppe war dieser Parameter ebenfalls signifikant ($p < 0,001$) länger mit 103 mm (Q1-Q3 93-114 mm; range 68-162 mm) bzw. 99 mm (Q1-Q3 93-109 mm, range 75-127 mm). Die direkten Distanzen zwischen STJ und BCT in der frontalen und sagittalen Ebene spiegeln somit die Verhältnisse der Längen der Zentrallinien in den entsprechenden Ebenen wieder und dürfen somit als Surrogatparameter der Länge der Aorta ascendens gelten.

3.8 Vergleich der Aortenbogenmorphologie in nichtdissezierten und dissezierten Aorten

In der Kontrollgruppe gesunder Aorten lag der höchste Punkt des Aortenbogens in der Sagittalebene bei 77% der Patienten zwischen den supraaortalen Ästen (Typ-I-Aortenbogen). Bei 23% der Kontrollgruppenpatienten hingegen lag er jenseits der linken A. subclavia (Typ-II-Aortenbogen). Innerhalb der präTAD-Gruppe war ein Typ-II-Aortenbogen in zehn aus sechzehn Patienten (62.5%) und somit signifikant ($p < 0,05$) häufiger anzutreffen. In der TAD-Gruppe betrug die Häufigkeit der Ausprägung eines Typ-II-Aortenbogens zwar nur 36.9% dennoch war dies signifikant ($p < 0,05$) häufiger als in der Kontrollgruppe. Somit erschien der Aortenbogen sowohl in der präTAD- als auch in der TAD-Gruppe elongiert gegenüber der aortengesunden Kontrollgruppe.

4 Diskussion

4.1 Methodische Aspekte der Arbeit: CT-Angiographie

In der vorliegenden Arbeit analysierten wir die aortale Morphologie, die Diameter und Längenparameter der Aorta ascendens sowie die Konfiguration des Aortenbogens in routinemäßig angefertigten CTAs. Die aortalen Parameter wurden in transversalen, frontalen und sagittalen Rekonstruktionen gemessen, die Messung erfolgte nach einem Protokoll unter Verwendung der graphischen Messwerkzeuge der *Centricity* Software. Die Dreidimensionalität der Aorta und damit die Darstellung verschiedener Aspekte der Aorten Anatomie in verschieden hintereinanderliegenden Schichten der jeweiligen Projektionen wurde dadurch ausgeglichen, dass Markierungen auf dem Bildschirm vorgenommen wurden. Letztlich wurden die Distanzen der Markierungen zueinander bestimmt (Siehe Kapitel 2.4 Bildverarbeitung und -analyse). Mit diesem Verfahren wurde nicht die reale dreidimensionale Länge der Aorta gemessen, da in der jeweiligen Projektion (frontal oder sagittal) die Bildtiefe nicht berücksichtigt wurde. Vielmehr gemessen wurde die zweidimensionale Projektion der Aorta in frontaler und sagittaler Ebene. Dieses Vorgehen weist einige Nachteile auf: vor allem sind die sagittalen und frontalen Längenmaße

nicht direkt vergleichbar, da sie je nach Grad der Gewundenheit („kinking“) der Aorta unterschiedlich ausfallen. Des Weiteren unterschätzen die Längenmaße der aortalen Projektionen aus den gleichen Gründen die realen dreidimensionalen Längen der Aorta systematisch, überschätzt werden können die Längen dagegen nicht.

Vorteilhaft an dem genannten Verfahren zur Bestimmung der aortalen Dimensionen ist hingegen die einfache Durchführbarkeit, die Anwendbarkeit auf im Routineprozess gewonnene Bilder und die Unabhängigkeit von komplexen dreidimensionalen Rekonstruktionsverfahren. In der Planungsphase der vorliegenden Arbeit war ausführlich geprüft worden, inwiefern dreidimensionale Rekonstruktionen aller zu analysierenden CTs angefertigt und vermessen werden könnten. Die Anfertigung von dreidimensionalen Rekonstruktionen aller 339 im Rahmen dieser Arbeit vermessenen CTs wäre mit den vorhandenen Ressourcen (personell, finanziell, zeitlich, apparative Ausstattung, insbesondere Software) definitiv nicht umsetzbar gewesen. Aus diesem Grund wurde der ursprüngliche Plan, konsequent dreidimensionale Messungen durchzuführen, verlassen und auf die beschriebene Methodik zurückgegriffen.

Die genannten aortalen Projektionen sind allerdings als suffiziente Surrogatparameter der realistischen Aortenlängen zu betrachten, da in zwei streng reproduzierbaren Ebenen, nämlich frontal und sagittal, gemessen wurde. Des Weiteren wird die Länge der Aorten insbesondere bei elongierten und darum stark geschlängelten („gekinkten“) Aorten systematisch unterschätzt, definitiv aber nicht überschätzt. Somit werden auch Längendifferenzen zwischen nichtelongierten (weniger geschlängelten) und elongierten (mehr geschlängelten) Gefäßverläufen systematisch unterschätzt. Dies bedeutet, dass Längenunterschiede, die im hier durchgeführten Verfahren signifikante Differenzen aufwiesen, nach allem Dafürhalten auch in dreidimensionaler Rekonstruktion signifikant unterschiedlich sein werden. Entsprechend wurden die hier gemessenen Projektionen als zum Zwecke dieser Arbeit ausreichende Surrogatparameter der Aortenlänge betrachtet. Zumal die beschriebene Arbeit zu betrachten ist als sondierende Erstuntersuchung der Aortenlängen und damit zur Schaffung einer stabilen Basis für weitere, aufwändigere Untersuchungen.

Vor dem Hintergrund der geschaffenen Ergebnisse erscheint eine zukünftige aufwändiger angelegte vergleichende Untersuchung dreidimensionaler Datensätze absolut erstrebenswert. Die Planungsphase einer entsprechenden Folgestudie, die dreidimensionale Rekonstruktionen der genannten Datensätze vergleicht, ist zum Zeitpunkt der Schriftlegung dieser Arbeit bereits abgeschlossen.

Ebenso erstrebenswert in diesem Zusammenhange wäre eine möglichst weitgehende Automatisierung der Auswertung mit standardisierter Bemessung der aortalen Dimensionen. Dieses wäre grundsätzlich mittels spezialisierter Software (Heart Navigator, Philips Healthcare, Amsterdam, Niederlande; Syngo.Via, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland; OsiriX, Pixmeo, Genf, Schweiz [38, 39]) durchführbar. Allerdings würde eine solche automatisierte Analyse die Optimierung der Messalgorithmen voraussetzen, da aktuell noch die Vermessung gerade dissezierter Aorten aufgrund der unterschiedlichen Kontrastierung des wahren und des falschen Lumens und der komplexen Anatomie fehleranfällig und schwierig ist.

4.2 Methodische Aspekte der Arbeit: Studiendesign und Statistische Aufarbeitung

Die in dieser Studie gewählte statistische Aufarbeitung und Darstellung erfolgte mit der Zielsetzung maximaler Stabilität gegenüber Fehlern und größtmöglicher Einfachheit und Nachvollziehbarkeit. Die hier gewählte Darstellung der kontinuierlichen Variablen mit Median, Quartilen und Range als Lage und Streumaße erfordert nicht den Nachweis einer Normal- oder sonstigen Wahrscheinlichkeitsverteilung, auch wenn einige der hier präsentierten Verteilungen Normalitätskriterien erfüllen würden. Die gewählten Maße setzen lediglich eine ordinale Skalierung voraus, wobei die Längenmessungen in Millimetern ja eigentlich rational skaliert sind und somit auch andere Lage- und Streumaße zulassen würden. Zudem werden Extremwerte wenig gewichtet, somit besteht eine große Robustheit gegenüber Ausreißern. Ebenso erfordert der eingesetzte Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test) als nichtparametrischer Test keine Normalverteilung oder andere definierte

Wahrscheinlichkeitsverteilung. Durch die Verwendung dieser robusten Maße und Tests wurde die Wahrscheinlichkeit der falsch-positiven Beurteilung eines Unterschiedes klein gehalten.

Da bei Studienbeginn die maximale Patientenzahl in der TAD- und vor allem präTAD-Gruppe natürlich begrenzt war und die Effektgrößen, also die erwarteten Unterschiede insbesondere in den Längenmaßen zwischen den Gruppen in Ermangelung von Vorarbeiten und Literatur schwer zu schätzen waren, verzichteten wir auf eine vorausgehende Fallzahlschätzung. Nach Abschluss der Studie und Vorliegen der Effektgrößen führten wir dann dennoch eine solche Schätzung durch, die suffiziente Fallzahlen in all unseren Gruppen ergab (Siehe 2.6 Statistische Analyse und Präsentation der Daten).

Zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit der durch beide Analysten gewonnenen Daten erfolgte einerseits ein strukturiertes Training, andererseits wurde die Interobserver-Variabilität überwacht (siehe: 2.5 Training der Analysten und Interobserver-Variabilität.). Es ergaben sich keine Hinweise für einen systematischen Fehler zwischen den Analysten oder für relevante Unterschiede der zufälligen Fehler der einzelnen Analysten, beide untersuchten also gleich.

Die vorliegende Studie war pragmatisch als retrospektive Beobachtungsstudie konzipiert [40]. Dieses Design ermöglicht zwar eine Aussage darüber, inwiefern dissezierte Aorten dilatierter oder elongierter waren als nichtdissezierte, eine exakte Quantifizierung des Risikos einer Dissektion, welches mit einer definierten Dilatation und Elongation einhergeht, ist auf diese Weise aber nicht möglich. Ein solches relative Risiko hinsichtlich bestimmter Aortenmorphologien wäre jedoch prognostisch von immensem Interesse. Dieses zu bestimmen wäre letztlich nur realisierbar durch eine prospektive Langzeitbeobachtung von Patienten mit unterschiedlichen aortalen Dimensionen. Ein solches Design würde auch statistische Modellierungen, multivariate Analysen ermöglichen, was mit dem hier gewählten Design nicht möglich war.

In demselben Sinne interessant ist die Frage, welcher numerische Wert des Aortendiameters und vor allem der Aortenlänge der beste Diskriminator zwischen Patienten mit hohem Risiko und solchen mit geringem Risiko für eine Dissektion wäre. Dies würde eine fundierte Empfehlung zur prophylaktischen

Operation ermöglichen. Hierzu wäre die Analysestrategie der *Receiver-Operating-Characteristics* (ROC) – Kurve zielführend [41, 42]. Jedoch wird auch eine solche Analyse möglichst prospektive Daten erfordern.

Letztlich wäre es also nur mit einem prospektiven Studiendesign zu klären, welche morphologischen Veränderungen einer Dissektion direkt vorausgehen. Um uns dieser Frage jedoch annäherungsweise in retrospektiver Technik anzunähern, entwarfen und analysierten wir die Gruppe der präTAD-Patienten, also jener Patienten, die aus irgendwelchen Gründen vor ihrer TAD eine CTA erhalten hatten. Diese Patientengruppe und die mit ihr generierten Ergebnisse sind in mancher Hinsicht problembehaftet. Einerseits ist die präTAD-Gruppe kritisch klein - nur 16 Patienten konnten identifiziert werden, die ein adäquates CT vor ihrer Dissektion hatten. Trotz der kleinen Gruppengröße konnten allerdings eindeutig signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe ausgemacht werden. Zum anderen differiert die Zeitspanne zwischen der prä-Dissektions-CTA von mehreren Jahren bis zu wenigen Tagen. Dieses Problem wäre allerdings auch bei prospektivem Studiendesign vorhanden. Drittens ist von einer Selektion der Patienten hinsichtlich von Nebenerkrankungen und somit von einem Bias auszugehen, da die präTAD-Patienten ihre CTs ja nicht grundlos, sondern aus irgendwelchen, wenn auch nicht aortalen Verdachtsdiagnosen erhalten hatten. Ein systematisches Bias ist uns diesbezüglich aber nicht evident. Zusammenfassend muss also davon ausgegangen werden, dass das hier gewählte Studiendesign den praktikabelsten Kompromiss zur Annäherung an die Frage der Aortenelongation im Zusammenhang mit der Aortendissektion mit begrenzten finanziellen, personellen und zeitlichen Ressourcen sowie begrenzten Patientenzahlen darstellte.

Zwar konnte methodenbedingt keine konkrete und differenzierte Quantifizierung des Dissektionsrisikos bei Dilatation und Elongation erfolgen, dennoch konnten eindeutige Hinweise auf eine Risikorelevanz der Aortenelongation gefunden werden. Betrachtet man die vorliegende Studie als explorierende Untersuchung, so liegt ihr Wert darin, die Hypothese der Aortenelongation als Risikofaktor der Dissektion zwar nicht zu bestätigen, aber dennoch sehr zu

bestärken, was wiederum die Grundlage für aufwändigere und detailliertere Studien schafft.

Konsequenterweise müsste also auf die hier präsentierte retrospektive Studie zumindest aus methodischer Sicht eine prospektive Beobachtungsstudie folgen. Sinnvoll wäre eine langfristige Nachverfolgung z.B. der Patienten unserer als aortengesund betrachteten Kontrollgruppe, um zu analysieren, wie viele dieser Personen im Verlauf von Jahren eine Aortendissektion erleiden. Dies würde allerdings einerseits einen extremen Aufwand an Patientenzahlen, Untersuchungsarbeit und Studiendauer (Jahrzehnte) bedeuten, andererseits bestünden ganz relevante ethische Probleme, da man Patienten mit sehr dilatierten Aorten nicht beobachten könnte, da man sie einem inadäquaten Risiko aussetzen würde. Gleiches gilt für extrem elongierte Aorten. Zudem wären serielle CT-Untersuchungen und damit eine relevante Strahlenexposition rein aus Studiengründen notwendig. Genannte Probleme machen ein prospektives Studiendesign mit der vorliegenden Fragestellung aktuell also kaum praktikabel und müssten vor Beginn eines solchen Projektes gelöst werden.

4.3 Alters- und Hypertonie assoziierte Veränderungen der Aorta

Das Lebensalter ist ein wesentlicher und unabhängiger Risikofaktor für eine Vielzahl von Herz- und Gefäßerkrankungen [43], und molekulare Mechanismen dieses Alterungsprozesses wurden beschrieben [44]. Es ist bekannt, dass der aortale Diameter im Rahmen des physiologischen Alternsvorganges zunimmt. In der Literatur sind Wachstumsraten des Durchmessers der Aorta ascendens von 0.7 bis 0.9 mm/Lebensdekade beschrieben [8, 30, 36]. In unseren Daten beobachteten wir eine ähnliche, etwas größere Wachstumsrate des Aortendiameters auf Höhe der PA-Bifurkation von 1,6 mm/Lebensdekade im Erwachsenenalter, dies entspricht einer Diameterzunahme der Aorta von 35% zwischen der dritten und achten Lebensdekade. Betreffend die altersassoziierte Elongation der Aorta findet sich deutlich weniger Literatur, zumeist historische Studien [33, 45, 46]. In einer zeitgenössischen und modernen Studie konnten Sugawara et al. 2008 [30] zeigen, dass die Aorta ascendens einen stark

korrelierten ($r=0,72$) linearen Längenzuwachs mit dem Alter durchläuft, während die deszendierende Aorta aber auch große Arterien wie die Karotiden oder die Iliacalarterien keine Elongation durchlaufen. In Sugawaras Daten lag der Längenzuwachs der Aorta ascendens pro Lebensdekade bei 0.9 mm, wir maßen eine deutlich relevantere Längenzunahme der Aorta ascendens in der Zentrallinie von 2.2 mm/Lebensdekade bei allerdings geringerem Korrelationsfaktor ($r=0,42$). Hierbei sind jedoch die unterschiedlichen zugrundeliegenden Methodiken zu berücksichtigen. O'Rourke et al. fassten die Daten der altersassoziierten Änderungen der Aortenmorphologie zusammen und fanden eine deutlich stärker ausgeprägte Längenzunahme der Aorta von 12% gegenüber 3% Diameterzunahme pro Lebensdekade [33]. Sie berichten über eine nahezu zweifache Längenzunahme der ascendierenden Aorta, definiert als Distanz zwischen Aortenklappenannulus und Apex des Bogens, zwischen dem zwanzigsten und achtzigsten Lebensjahr. Wir fanden eine Zunahme der Länge der Aorta ascendens im gleichen Zeitraum von 25-30%, wohingegen die Diameterzunahme in unseren Daten demgegenüber mit 35% noch überwog.

Ebenso wie wir fanden andere Autoren keinen Zusammenhang mit Körpergröße, Körpermaße und aortalen Dimensionen [30], es muss also konstatiert werden, dass das Lebensalter der wesentliche physiologische Einflussfaktor der Aortenelongation und Dilatation ist.

Ein weiterer radiologischer Marker der aortalen Elongation stellt die Konfiguration des Aortenbogens dar. Hierbei handelt es sich um einen noch wenig definierten und untersuchten Parameter. Wir schlossen uns pragmatisch der einfachen Klassifikation nach Nathan et al. [35] an, die die Aortenbogenmorphologie in einen Typ-I mit dem höchsten Punkt / Umkehrpunkt zwischen den supraaortalen Ästen und einen Typ-II mit dem höchsten Punkt / Umkehrpunkt distal der supraaortalen Äste einteilen (Abbildung 5c). Wir konnten zeigen, dass ein Typ-II-Aortenbogen in der älteren Bevölkerung deutlich häufiger anzutreffen ist, dass es sich zumindest statistisch hier also auch um ein altersassoziiertes Phänomen handelt. Aus unserer Sicht stellt die Ausbildung eines Typ-II-Aortenbogens das morphologische Korrelat der

Elongation des Aortenbogens dar. In der Literatur sind uns keine Arbeiten zur Altersassoziation dieser Veränderungen bekannt, auch Sugawara et al, die ja eine altersassoziierte Elongation der Ascendens nicht aber der Descendens beschrieben, berichten nicht über den Bogen.

Zusammenfassend kann also geschlussfolgert werden, dass die Aortenelongation eine Komponente der altersassoziierten Veränderungen der Aorta darstellt, die in der Einleitung dieser Arbeit formulierte Hypothese H1 kann also als bestätigt betrachtet werden kann.

Es muss allerdings beachtet werden, dass anhand der vorliegenden Analyse keine Aussage über einen Kausalitätszusammenhang zwischen Alter und Aortenmorphologie getroffen werden kann. Bei der Betrachtung der altersassoziierten Alterationen der Aortenmorphologie und Dimensionen muss der arterielle Hypertonus als wesentliche konfundierende Variable angesehen werden. Die Prävalenz des Hypertonus steigt mit dem Lebensalter wesentlich an [43, 47], dies ist auch in unserem Untersuchungskollektiv nachvollziehbar (Abbildung 12). Der arterielle Hypertonus gilt als der wichtigste erworbene Risikofaktor für Aortenaneurysmen und Dissektionen [8, 9, 13, 47]. Wir konnten in unseren Daten signifikant größere Aortendiameter, aber auch eine deutliche Elongation der ascendierenden Aorta und signifikant häufigere Typ-II-Aortenbögen bei Hypertoniepatienten nachweisen. Demnach könnten die Aneurysmabildung, die Elongation und Ausbildung eines Typ-II-Bogens auch als Hypertonus assoziierte Veränderungen interpretiert werden, was ja im Falle der Aneurysmabildung auch Lehrmeinung ist.

In unseren Daten ist also die transversale und longitudinale Dilatation der Aorta mit dem Hypertonus und dem Lebensalter assoziiert. Letzten Endes können wir die gegenseitige Konfundierung der Variablen Lebensalter und arterieller Hypertonus in der hier vorliegenden Studie nicht exakt voneinander trennen, hierfür reichen die Patientenzahlen nicht aus, auch war dies nicht Ziel der Studie bei Ihrer Konzeption. Ebenso muss angemerkt werden, dass zahlreiche Studien in der Literatur die Änderungen der Aortenmorphologie auf das Lebensalter oder den Hypertonus attributiveren, den jeweils anderen Parameter gar nicht kontrollieren. Für den Kliniker ist die Frage nach der gegenseitigen

Beeinflussung der Variablen sicherlich auch von untergeordneter Bedeutung, denn dass der arterielle Hypertonus ein wesentlicher Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität darstellt und damit therapiert werden muss, steht außer Frage.

Aus Sicht der Aortenmedizin und unter dem Aspekt einer besseren Definition und Risikostratifizierung von Aneurysmen sowie zur Prävention von Dissektionen wären allerdings altersbezogene Nomogramme der aortalen Diameter- und Längenmaße denkbar und aus unserer Sicht absolut sinnvoll. Ist zum Beispiel eine 45 mm durchmessende Aorta beim Achtzigjährigen als beinahe noch normalkalibrig zu betrachten, so ist sie beim Zwanzigjährigen sicherlich hochpathologisch. Zum aktuellen Zeitpunkt besteht für beide Patienten keine Operationsindikation. Altersbezogene Nomogramme könnten die Operationsindikation differenzierter indizieren. Zur reliablen Erstellung solcher Nomogramme wären allerdings größer angelegte Querschnittsstudien notwendig, wollte man dann noch das assoziierte altersentsprechende Risiko für eine Komplikation / Dissektion erheben, wären auch Längsschnittstudien notwendig.

Ein weiterer Aspekt aortaler Alterung, der in der vorliegenden Arbeit zwar nicht untersucht wurde, der in der Diskussion aber dennoch Erwähnung finden muss, ist die Reduktion der Elastizität der Aortenwand, der Aortencompliance. So konnte von mehreren Autoren unabhängig nachgewiesen werden, dass die aortale Compliance im Alter wesentlich nachlässt [33, 48-50]. Ebenso ist eine Reduktion der aortalen Compliance eine typische Veränderung beim Hypertoniepatienten [51] und ein wesentlicher Prädiktor für kardiovaskuläre und aortale Mortalität [52, 53]. Dieser Erkenntnis folgend empfehlen die aktuellen ESH/ESC Leitlinien [47] auch die Messung der Pulswellengeschwindigkeit beim Hypertoniepatienten als Messparameter der aortalen Steifigkeit. Die aortale Compliance und ihre Änderungen muss neben morphologischen Parametern in pathogenetische Modelle aortaler Erkrankungen, insbesondere der TAD einbezogen werden.

4.4 Pathologische Aortendiameter

Internationale Leitlinien legen in Abwesenheit von prädisponierenden Bindegewebserkrankungen den Grenzwert zum prophylaktischen Ersatz der Aorta ascendens bei einem Diameter von 55 mm fest [8, 9]. Ebenso besteht eine Indikation zur Operation bei einer raschen Zunahme des Diameters ≥ 5 mm/Jahr.

In unserer präTAD-Gruppe lag der mediane Aorta ascendens Diameter bei 39 mm (Q1-Q3: 37-44 mm; range: 32-74 mm). Nur einer von sechzehn präTAD-Patienten hatte einen Diameter der Aorta ascendens, der den Grenzwert von 55 mm überschritt, ein weiterer kam dem Grenzwert mit 53 mm recht nahe. Die anderen vierzehn präTAD-Patienten dissezierten bei Diametern von deutlich unter < 50 mm. Bei der Interpretation dieser Zahlen muss beachtet werden, dass hier zumindest potentiell ein Selektions-Bias vorlag: hätten die präTAD-Patienten zum Zeitpunkt ihrer präTAD-CTA einen Aortendiameter vom ≥ 55 mm gehabt, wären Sie wahrscheinlich einer Operation zugeführt worden und es wäre nie zur Dissektion gekommen. Dieses Argument kann auch nicht abschließend entkräftet werden und stellt ein grundsätzliches Problem aller Studien mit vergleichbarem Design dar [29]. Dennoch beweist die PräTAD-Gruppe, dass Dissektionen eben auch bei geringen Aortendiametern auftreten. Das Selektions-Bias der präTAD-Gruppe trifft allerdings nicht für die TAD-Gruppe zu, denn von diesen Patienten hatte keiner zuvor eine CTA erhalten, und hier ergab sich ein ähnliches Bild: der mediane Diameter der dissezierten Aorten in unserer Studie (TAD-Gruppe) lag bei 50mm; 75% der dissezierten Aorten hatten Durchmesser der Aorta ascendens von < 55 mm. Dies beweist letztlich, dass die meisten Dissektionen bei Diametern von < 55 mm geschehen. In diesem Zusammenhang von Wichtigkeit ist die Tatsache, dass Aorten im Prozess der Dissektion nochmals eine akute Diameterzunahme erfahren [29]. Dies ist auch in unseren Daten nachvollziehbar: die Diameter und Längen der TAD-Gruppe liegen allesamt über jenen der präTAD-Gruppe. Auch innerhalb der präTAD-Gruppe (Längsschnittauswertung) waren die Diameter aller präTAD- Aorten in den zugehörigen späteren CTAs mit Dissektionen (nicht Teil der Querschnittsauswertung) deutlich größer.

Die meisten Dissektionen geschehen also bei aortalen Diametern deutlich unter dem in den Leitlinien angegebenen Trigger zur prophylaktischen Aortenoperation (55mm Diameter) und entgehen damit einer Vorsorge und Prophylaxe. In diesem Punkt ergänzen sich die Arbeiten von Rylski [29] et al. und unsere Daten. Im Umkehrschluss heißt dies auch, dass eine rein auf dem Aortendiameter basierende Vorsorge immer ineffizient bleibt.

Hieraus folgt die Frage, ob der Grenzwert zum prophylaktischen Ersatz der Aorta ascendens zu niedrig gewählt ist und entsprechend angepasst werden sollte.

Die in den Leitlinien angegebenen Grenzwerte folgten prospektiven Längsschnittstudien, die das Mortalitäts- und Dissektionsrisiko mit dem Aortendiameter korrelierten. Diese Studien entstammen zumeist der Arbeitsgruppe um Elefteriades et al. von der Yale University, New Haven, CT, USA [27, 28, 54].

Abbildung 19 zeigt Originalgrafiken aus Arbeiten von Elefteriades et al. Es wird deutlich, dass das Risiko für Aortenruptur, Dissektion und Tod abhängig vom Aortendiameter ist und bei 60 mm Durchmesser sprunghaft ansteigt. Diese Ergebnisse gaben Anlass zur Festsetzung des Grenzwertes zur prophylaktischen Operation bei 55 mm.

Doch stehen die Ergebnisse von Elefteriades et al. einerseits und von Rylski et al. und uns andererseits nur auf den ersten Blick im Gegensatz zueinander: betrachtet man wie Elefteriades Patienten mit Aneurysmen, so besteht in diesem Patientenkollektiv ein diameterabhängiges Dissektionsrisiko. In der Gesamtbevölkerung ist allerdings die Prävalenz von Patienten mit Aortendiametern > 55 mm so gering, sodass die absolut meisten Dissektionen bei Patienten mit geringerem Diameter geschehen, auch wenn diese eigentlich ein kleineres relatives Risiko haben, da sie einfach in der großen Überzahl sind. Unsere Ergebnisse können und sollten also nicht als Argumentationsgrundlage dienen, den Grenzdiameter zum Aortenersatz herabzusetzen. Allerdings darf

Fig 3. Average yearly rates of negative outcomes (rupture, dissection, and death). These estimates represent the average rate during the first 5 years after presentation.

a

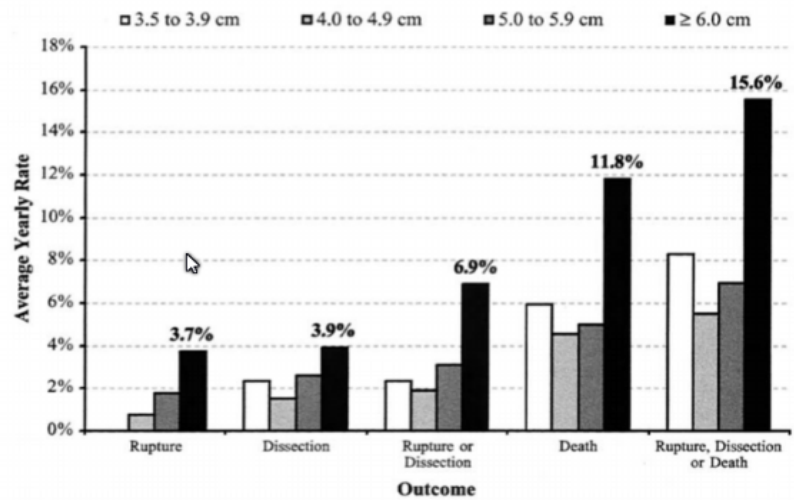
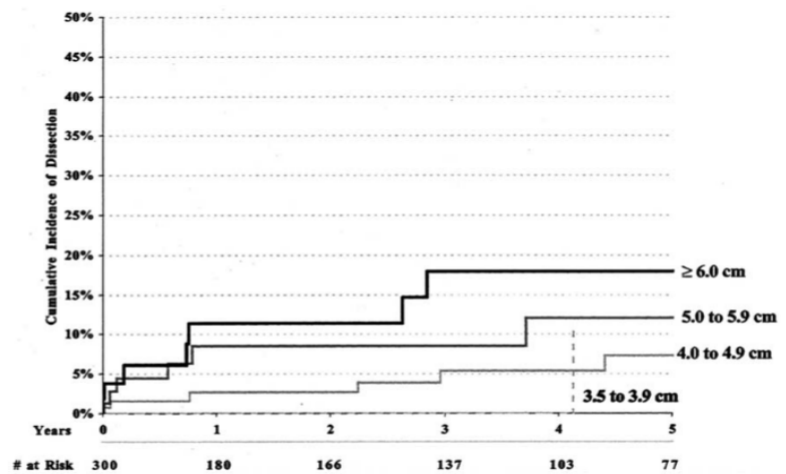
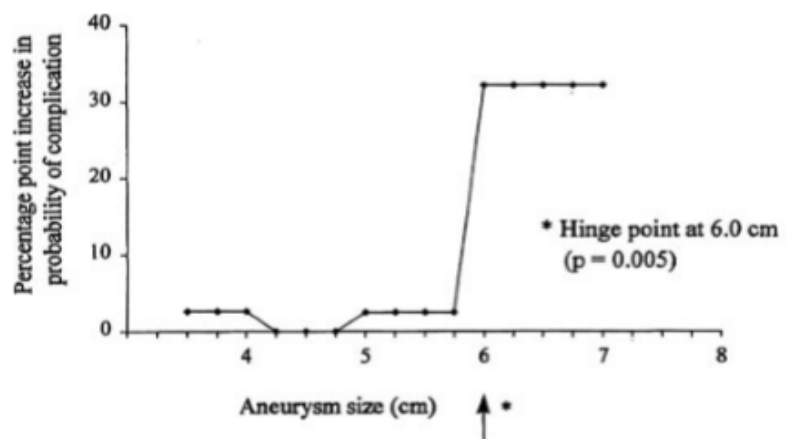


Fig 5. Kaplan-Meier cumulative hazard function of dissection. Five-year hazard estimates are illustrated for patients as a function of initial aneurysm size ($p = 0.1878$).

b



c



Estimated effect of ascending aortic aneurysm size on risk of complication.

Abbildung 19: Abbildungen aus klassischen Originalarbeiten von Elefteriades et al: a) Jährliches Dissektions- und Komplikationsrisiko in Abhängigkeit vom Aortendiameter [28]. B) Kaplan-Meier Kurve zum Risiko des Erlebens einer TAD bei gegebenem Aortendiameter [28]. C) Komplikationsrisiko (Ruptur, Dissektion und Tod) in Abhängigkeit vom Aortendiameter.

unseren Ergebnissen folgend postuliert werden, dass es neben den Patienten mit Aorta ascendens Aneurysma weitere, bisher unbekannte Risikokollektive für Aortendissektionen gibt, die einer Früherkennung basierend auf dem Aortendiameter zwangsläufig entgehen müssen. Ziel muss es sein, diese Risikokollektive besser zu definieren und Parameter zur Früherkennung derselben zu formulieren. Solche Risikokollektive sind einerseits bekannt aus dem Bereich der Bindegewebserkrankungen (Marfan [55]; ; Turner [56]; Ehlers-Danlos IV [8, 56]; Loeyz-Dietz [57-59]; Arterial tortuosity syndrome (ATS), Aneurysms-osteoarthritis syndrome; nicht syndromale familiäre Aneurysmen und Dissetionen [60] sowie der bikuspiden Aortenklappe). Dennoch stellen diese Syndrome eine ausgesprochene Seltenheit dar, zumindest wird nur bei einer sehr geringen Anzahl von TAD-Patienten ein entsprechendes zugrundeliegendes Syndrom diagnostiziert. Es muss also weitere, unbekannte, Risikokonstellationen für eine TAD geben.

Andererseits sind die dynamischen Veränderungen, die zu einer TAD führen, weitgehend unbekannt. So wird F. Robicsek, Carolinas Medical Center; Charlotte, NC, der Satz zugesprochen: *„Es ist nicht die dilatierte Aorta die disseziiert – sondern die dilatierende“*. Dies weist auf das Risiko hin, welches aus einem rasch progredienten Aneurysma mit deutlicher Dynamik in seinen morphologischen Veränderungen erwächst. Die Leitlinien tragen dieser Erkenntnis damit Rechnung, dass Aorten mit einem Diametriszuwachs von 5mm / Jahr ebenso operiert werden sollten.

Zusammenfassend stellt der aortale Diameter einen etablierten Risikofaktor für die TAD dar und unsere Arbeit bietet keine Grundlage dies oder die Grenzwerte in den Leitlinien anzuzweifeln. Es muss aber ebenso geschlussfolgert werden, dass der Aortendiameter als alleinstehender Parameter ein suboptimaler Diskriminator zwischen Aorten mit und ohne erhöhtes Risiko zur TAD ist und somit keine wirkungsvolle Früherkennung und Prophylaxe ermöglicht. Es muss postuliert werden, dass die Mehrzahl der TAD eine geringere oder keine Abhängigkeit vom Aortendiameter zeigt, und dass weitere, diameterunabhängige bisher nicht definierte Risikokollektive bestehen. Ein wahrscheinlicher Risikofaktor wäre neben makroskopischen und

mikroskopischen, angeborenen und erworbenen Gewebeveränderungen aus unserer Sicht vor allem die Aortenelongation.

4.5 Pathologische Aortenelongation

In der vorgelegten Arbeit konnten wir zeigen, dass dissezierte Aorten (TAD) und Aorten vor der Dissektion (präTAD) verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe signifikant elongiert waren. Dieses Erkenntnis ist gänzlich neu und war vor Anfertigung der vorliegenden Arbeit unbekannt und unbeschrieben. Die in der Einleitung dieser Arbeit formulierte Hypothese H2 „Dissezierte Aorten sind elongiert gegenüber nichtdissezierten Aorten“ muss also vor dem Hintergrund unserer Daten als bestätigt betrachtet werden.

Die Hypothese H3 dieser Arbeit „Aorten zum Zeitpunkt vor einer Aortendissektion sind elongiert gegenüber gesunden Aorten“ kann ebenso als bestätigt betrachtet werden, wobei einschränkend bemerkt werden muss, dass formal keine Aussage zum Kausalzusammenhang zwischen der Elongation und der Dissektion getroffen werden kann. Der mögliche bestehende Kausalzusammenhang wird ausführlich in Kapitel 4.7 diskutiert.

Da die Länge der Aorta ascendens bislang praktisch nicht untersucht wurde und Literatur hierzu fast gänzlich fehlt, sind Grenzwerte zur Definition der Aortenelongation bislang auch nicht etabliert.

75% der gesunden Aorten der Kontrollgruppe hatten eine Länge (STJ-BCT) in der frontalen Zentrallinie von <80 mm, wohingegen 50% der präTAD- und >75% der TAD-Patienten entsprechende Werte >80 mm zeigten. Ganz ähnlich in der sagittalen Ebene: 75% der Kontrollgruppenaorten hatten hier eine Zentrallinienlänge von <75 mm, wohingegen 75% der präTAD-Aorten und der TAD-Aorten diesen Wert überschritten. Entsprechend könnten ein Grenzwert zur beginnenden Aortenelongation pragmatisch mit >80 mm Distanz zwischen STJ und BCT in der frontalen und sagittalen Zentrallinie definiert werden.

Wir evaluierten weiter die direkte Distanz zwischen dem lateralen Aspekt der STJ und dem Abgang des BCT in der frontalen und sagittalen Ebene als virtueller Surrogatparameter der Länge der Aorta ascendens. In der Frontalebene lag die genannte Distanz in 75% der Kontrollgruppenaorten <90

mm, in 75% der präTAD-Aorten war der gleiche Parameter >90 mm und in 75% der TAD-Aorten sogar >99 mm. In der Sagittalebene lag die Distanz zwischen der STJ und dem BCT in der Kontrollgruppe bei 75% der Patienten <85 mm und bei 75% der präTAD- und TAD-Aorten >91 mm. Entsprechend könnten die Grenzwerte zur beginnenden Aortnelongation aus unserer Sicht mit >90 mm linearer Distanz zwischen STJ und BCT in frontaler und sagittaler Ebene beziffert werden.

Zu beachten ist allerdings, dass es bei der Angabe dieser Grenzwerte um Vorschläge handelt, die auf unseren retrospektiven Daten basieren und in jedem Falle einer weiteren Evaluation bedürfen, keinesfalls sind diese Werte als etabliert zu betrachten.

Auch das Vorhandensein eines Typ-II-Aortenbogens ist in unseren Daten klar häufiger in dissezierten Aorten und solchen die vor einer Dissektion stehen. Der Typ-II-Aortenbogen muss aus unserer Sicht klar als Ausdruck einer Elongation des Aortenbogens und als Indikator einer generalisierten Aortnelongation betrachtet werden.

Entsprechend der bislang fehlenden Definition der Aortnelongation und der fehlenden Evaluation der aortalen Längenparameter existieren auch keine Untersuchungen darüber, inwiefern die Längenparameter mit einem Risiko zur Dissektion oder anderen Komplikationen korreliert sind.

Leider erlauben die hier erhobenen retrospektiven Daten rein methodisch keine konkrete Aussage darüber, wie hoch das relative Risiko für eine Dissektion bei einer definierten Aortenlänge ist. Die zugrundeliegende methodische Problematik wird ausführlich in Kapitel 4.2 erläutert. Zur Berechnung des relativen Risikos müssten die genannten aortalen Längenparameter prospektiv evaluiert werden, analog dem Aortendiameter in den Arbeiten von Elefteriades et al (siehe Kapitel 4.4). Dennoch mag aus den vorliegenden Daten konkludiert werden, dass die Länge der Aorta ascendens in ihrer Zentrallinie gemessen von der STJ bis zum BCT sowohl in frontaler wie auch in sagittaler Projektion im Gesunden eine Länge von 100 mm sicherlich nicht überschreitet, größere Werte dürfen aus unserer Sicht als pathologisch betrachtet werden.

Die Hypothese H4 dieser Arbeit lautete „Die Aortnelongation ist ein Risikofaktor für eine Dissektion“. Diese Aussage kann aufgrund des retrospektiven Studiendesigns also nicht abschließend beantwortet werden, hierfür wäre eine prospektive Untersuchung notwendig. Die erhobenen Daten bestärken jedoch diese Hypothese, und können als Grundlage, weitere Motivation und Legitimation zur aufwändigeren Erhebung von Prospektiven Daten gesehen werden.

4.6 Probleme der morphologischen Diskrimination zwischen Aorten mit hohem und niedrigem Dissektionsrisiko

Die Risikoeinschätzung hinsichtlich des Auftretens einer TAD im Rahmen einer CTA im Sinne einer Screeninguntersuchung ist mit verschiedenen Problemen konfrontiert:

Aus den prospektiven Längsschnittstudien von Elefteriades et al. [27, 28, 54] geht ein sprunghafter Risikozuwachs bei einem Diameter der Aorta ascendens von 60 mm hervor. Entsprechend besteht eine elektive prophylaktische Operationsindikation ab 55 mm [8, 9]. Zwar ist das relative Risiko eine Dissektion zu erleiden bei einem Aortendurchmesser von 40-50 mm deutlich geringer als bei einem Diameter >60 mm, in der Gesamtbevölkerung überwiegt aber die Anzahl der Personen mit Aortendiametern zwischen 40-50 mm um ein vielfaches verglichen mit jenen >60 mm. Aus diesem Grunde geschehen auch die absolut meisten Dissektionen bei Diametern deutlich <55 mm. Somit bleibt die Früherkennung und Prophylaxe ineffizient. Abbildung 20a stellt die Absolutwerte der Diameter der Aorta ascendens auf Höhe der PA Kontrollgruppen-Aorten (blau) und in dissezierten (TAD) Aorten (rot) unserer Studie in Histogrammform dar. Es wird eine relevante Überlappungsregion beider Histogramme offensichtlich, diese ist mitverantwortlich für die mangelnde diagnostische Trennschärfe des Aortendiameters in der Erkennung von Patienten mit dem Risiko einer TAD. In der Kontrollgruppe sind die Aortendiameter praktisch normalverteilt und überschneiden sich im rechten Kurventeil, also den hoch-normalen Aortendiametern mit den Werten, die bei TADs gemessen werden. Erst in den Kohorten mit Aortendiametern >50 mm

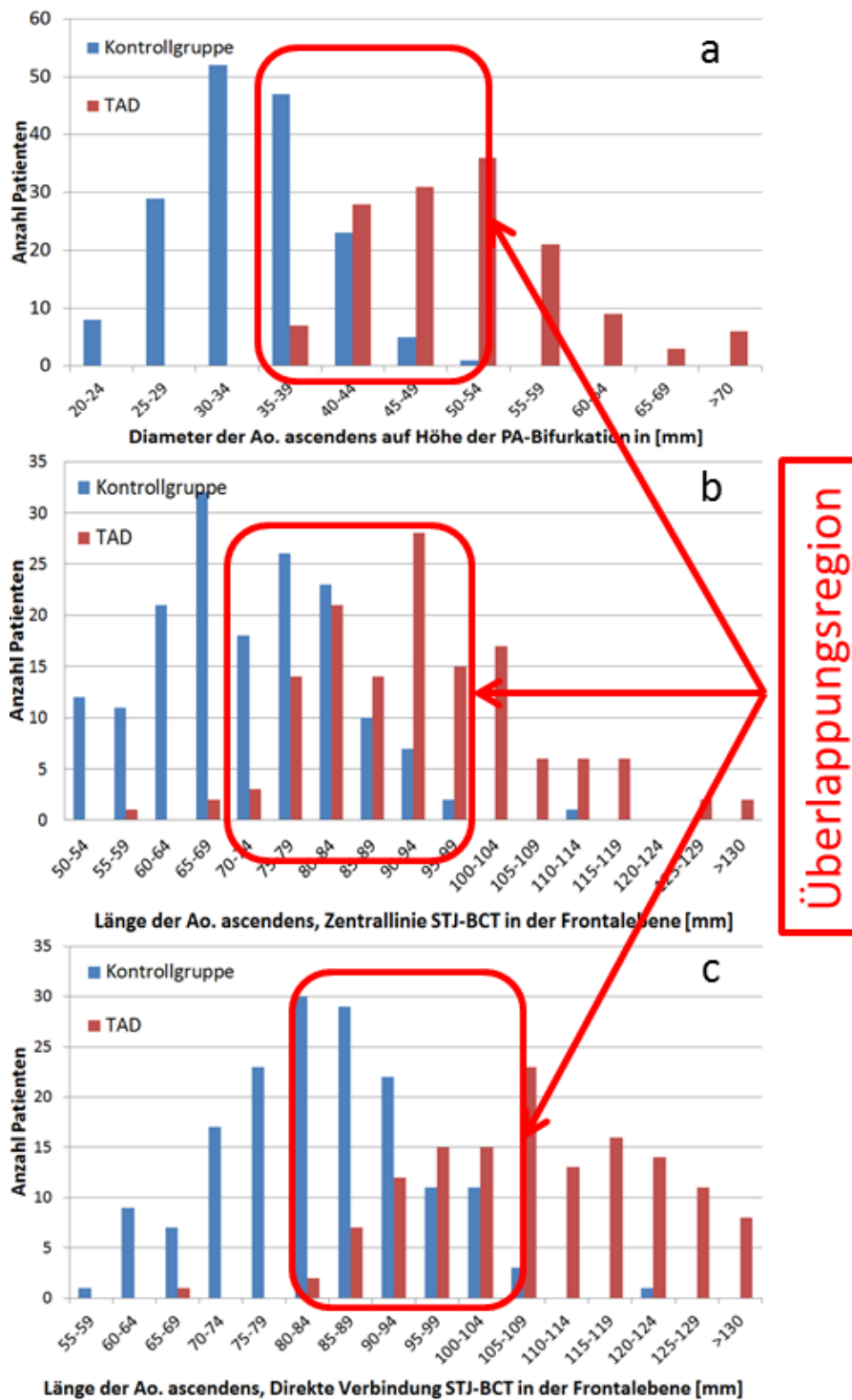


Abbildung 20: Darstellung der Absolutwerte der Diameter und der Längenparameter der Aorta ascendens in der Kontrollgruppe- und TAD-Aorten in Histogrammen. A) Diameter auf Höhe der PA; b) Länge Zentrallinie STJ-BCT in der Frontalebene; c) Länge der Aorta ascendens in der Frontalebene, direkte Distanz STJ – BCT. Es wird eine relevante Überlappungsregion der Histogramme von Kontroll- und TAD-Gruppe offensichtlich, diese ist Mitverantwortlich für die mangelnde prophylaktische Wertigkeit der Parameter.

fanden sich nur noch sehr wenige bis keine Kontrollgruppen Patienten mehr. Dies entspricht sehr gut den Werten der Literatur und ist ja auch die Grundlage zur Angabe des Grenzdiameters zur prophylaktischen Operation in den Leitlinien mit 55 mm. Bei diesem Diameter kann man sich praktisch sicher sein, dass keine „gesunden“ Patienten dem Risiko einer prophylaktischen Operation ausgesetzt werden. Allerdings treten in dem Diameterbereich 40-50 mm schon eine relevante Anzahl von Dissektionen auf. Diese Tatsache führt zur Insuffizienz der diameterbasierten TAD Prophylaxe.

Unsere Daten lassen wie beschrieben auch die aortalen Längenparameter als Prädiktor einer TAD und damit als prophylaktisch nutzbaren Parameter erscheinen. In den Abbildung 20b und c sind beispielhaft die Werte der Zentrallinienlänge und der direkten Distanz zwischen STJ und BCT der Aorta ascendens in der Frontalebene für die Kontrollgruppe und die TAD-Gruppe in Histogrammform dargestellt. Es wird deutlich, dass gesunde Aorten nur sehr selten eine Länge von 100 mm überschreiten. Allerdings ergeben sich auch bei den gezeigten Längenparametern der Aorta ascendens relevante Überlappungsbereiche der gesunden Aorten mit den TAD-Aorten. Es ist also wahrscheinlich, dass die aortalen Längenparameter eine ähnlich schlechte diagnostische Trennschärfe aufweisen wie der Aortendiameter. Diese Problematik macht eine suffiziente Prophylaxe auf Basis einzelner morphologischer Parameter zum aktuellen Zeitpunkt unmöglich: selbst bei einer flächendeckenden Vorsorgeuntersuchung würde eine große Anzahl jener Patienten, die in Zukunft eine Dissektion erleiden werden, unerkannt bleiben. Ziel zukünftiger Früherkennungsstrategien von TAD-Risikopatienten muss es sein, wennmöglich mehrere morphologische Kriterien wie Aortendiameter, Längenparameter, Bogenkonfigurationen usw. zu kombinieren, z.B. in Form eines Scores, um diese diagnostische Präzision zu erhöhen. Die Entwicklung eines solchen Scores wäre also die logische Konsequenz der hier skizzierten diagnostischen Problematik.

4.7 Biomechanische Überlegungen zum Zusammenhang zwischen Aortnelongation und –dissektion

Auch aus pathophysiologischer und mechanischer Perspektive erscheint das Konzept der Aortnelongation als Risikofaktor für eine Aortendissektion konklusiv. Die physiologische Funktion der Aorta ascendens, der *Windkesselleffekt*, beruht auf der elastischen Reaktion (Compliance) der Aortenwand auf den Wandstress. Der Wandstress wiederum hängt vom Blutdruck, dem Aortendiameter und der Wandstärke ab. In der Mechanik und den Ingenieurwissenschaften wird der Zusammenhang zwischen dem Innendruck eines Zylinders und der Wandspannung durch Zylinder-Stress-Modelle bzw. durch die sogenannte Kesselformel beschrieben. Letztere unterscheidet zwischen dem zirkumferenziell und dem axial einwirkenden Stress bei gegebenem Innendruck:

Kesselformel zirkumferenzieller Stress:

$$\sigma_{\text{zirkum.}} = \frac{P \times D}{2S}$$

Kesselformel axialer Stress:

$$\sigma_{\text{axial}} = \frac{P \times D}{4S}$$

Wobei σ für den Wandstress [kPa]; P für den Innendruck [kPa]; S für die Wanddicke [mm]; D den Diameter [mm] stehen.

Hierbei wird ersichtlich, dass bei gegebenem Innendruck eines Zylinders die zirkumferenzielle Wandspannung immer doppelt so hoch ist wie die axiale. Dies ist im Übrigen die physikalische Grundlage für die Alltagsbeobachtungen, dass unter Druck stehende Zylinder und Röhren immer der Länge nach aufreißen, so z.B. Dampfkessel, Geschützläufe oder Weißwürste. Im Gegensatz hierzu reißt die Intima der Aorta ascendens bei der TAD zu allermeist horizontal ein [10, 31, 33]. Diese Beobachtung führt unsererseits zu der Annahme, dass das wesentliche zur Dissektion führende Trauma in longitudinaler Richtung erfolgen muss.

Es ist bekannt, dass die longitudinale Compliance der Aorta die zirkumferenzielle übersteigt und damit den wesentlichen Faktor des *Windkessel-effektes* darstellt [61]. Dabei existieren allerdings regionale und direktionale Unterschiede in der Compliance [49, 61, 62]. Analog dem Verlust der zirkumferenziellen Compliance bei der Ausbildung eines Aneurysmas [50, 63] ist es sehr wahrscheinlich, dass die Aortenelongation zur Verlust der longitudinalen Compliance führt [37]. Diese Veränderungen wiederum würden die gesteigerte Steifigkeit der Aorta im alten Patienten und im Hypertoniker [51] erklären. Es ist bekannt, dass die Reißfestigkeit der Aorta (failure stress) in longitudinaler Richtung deutlich geringer ist als in zirkumferenzieller [61, 63, 64]. Darüber hinaus existieren Unterschiede in den mechanischen Eigenschaften der unterschiedlichen histologischen Wandschichten der Aorta [49]. Die Elongation der Aorta mit konsekutiver Ausdünnung der Wand, reduzierter Reißfestigkeit und reduzierter longitudinaler Compliance würde eine Risikokonstellation zur Entstehung einer TAD ergeben. Diese Materialeigenschaften und ihre Veränderungen im Zusammenhang mit einer Aortenelongation würden den typischen horizontalen Verlauf des Dissektionsentries einerseits und die Entstehung der TAD in den Patienten mit nicht aneurysmatisch erweiterter Aorta andererseits erklären.

Ein weiterer morphologischer Effekt erscheint erwähnenswert: durch den Prozess der Dissektion oder zumindest damit assoziiert scheint es zu einer asymmetrischen Änderung der Konfiguration der Aorta ascendens zu kommen - in der Frontalebene nahm die Länge der äußeren Krümmung von im median 93 mm bei den Kontrollgruppenaorten auf 126 mm bei den TAD-Aorten um 37% zu, während im Falle der inneren Krümmung die Länge in der Kontrollgruppe von 50 mm nur auf 59 mm, also um lediglich 16% zunahm. Eine solche asymmetrische Längenzunahme würde zwangsläufig zu einer stärkeren Angulation der Aorta ascendens (siehe Abbildung 21) und damit zu einer Erhöhung des longitudinalen Stress im Bereich der großen Krümmung führen [61]. Die genannten biomechanischen Überlegungen wurden in anderen, unabhängigen Untersuchungen der Arbeitsgruppe bereits beginnend analysiert [65, 66]. In der vorliegenden Arbeit konnte die statistische Assoziation der

Aortenelongation mit der TAD eindeutig nachgewiesen werden, allerdings kann aus den vorliegenden Daten methodenbedingt nicht auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Elongation und TAD geschlossen werden. Das Konzept der Aortenelongation als kausaler Risikofaktor einer Aortendissektion erscheint jedoch konklusiv und wird in Zukunft weiter untersucht werden.

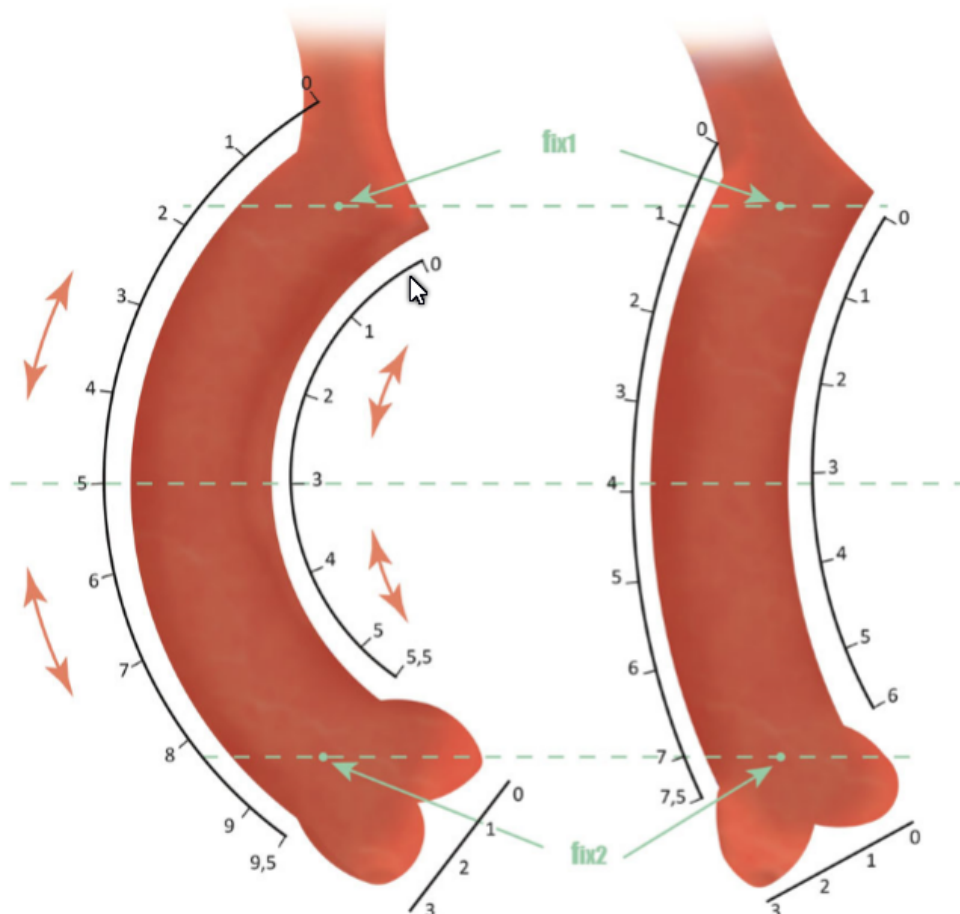


Abbildung 21: Vermehrte Angulation der Aorta ascendens mit konsekutiver Erhöhung des longitudinalen Wandstress im Bereich der großen Kurvatur der Aorta ascendens bei asymmetrischer Elongation der ascendierenden Aorta [61]

4.8 Ausblick und Zukunftsperspektive

Die weitere Evaluation und ggf. Etablierung der Längenparameter der ascendierenden Aorta und des Aortenbogens als Risikofaktor der TAD könnte die differenziertere und wirkungsvollere Vorsorgeuntersuchung hinsichtlich potentiell fataler aortaler Komplikationen ermöglichen. Ggf. könnten weitere morphologische Risikokonstellationen und Risikokollektive über den reinen

Aortendiameter hinaus definiert werden und einer prophylaktischen Operation zugeführt werden.

Neben den Längenparametern der Aorta und dem aortalen Durchmesser könnten auch weitere Parameter, wie z.B. das Volumen der ascendierenden Aorta, Kuspinität und Vitien der Aortenklappe, Aortenwurzel- und Aortenbogenmorphologie sowie aortale Angulationen (Kinking) hinsichtlich ihrer Assoziation mit einer späteren TAD weiter evaluiert werden.

Diese bessere Definition von Risikokollektiven der TAD könnte zur Etablierung eines integrativen Scores führen, welcher die Reliabilität der Diagnostik und Prognoseerhebung deutlich verbessern könnte und damit zur Prophylaxe der TAD bedeutsam beitragen könnte.

Darüber hinaus sollte untersucht werden, inwiefern die Aortenelongation und andere morphologische Veränderungen zur kausalen Pathogenese der TAD beitragen.

Aufbauend auf die hier vorgelegte Arbeit wären konkrete weitere Schritte:

A) Die Etablierung und Standardisierung dreidimensionaler Rekonstruktionen der Aorta im CT und die folgende dreidimensionale Vermessung dieser Rekonstruktionen. Die hier in zweidimensionalen Projektionen der Aorta erhobenen Daten sollten also an dreidimensionalen Rekonstruktionen reproduziert und verifiziert werden.

B) Die prospektive Evaluation der genannten Parameter im Sinne einer Längsschnittstudie: gesunde Probanden mit gegebenen Aortenparametern, auch mit solchen, die in dieser Arbeit als sehr wahrscheinlich pathologisch klassifiziert wurden, müssten über lange Zeiträume, ggf. Jahrzehnte, verlaufskontrolliert werden, um exakte Daten zu den relativen Risiken zu generieren.

C) Experimentelle und pathologische Studien sollten den in Kapitel 4.7 postulierten und detailliert skizzierten Kausalzusammenhang zwischen Aortenelongation und Aortendissektion weiter untersuchen, um weitere Erkenntnisse über die Pathogenese der Erkrankung zu gewinnen, welche dann ggf. auch weitere Implikationen zu Prophylaxe und Therapie ergeben.

5. Zusammenfassung

Der Durchmesser der Aorta ascendens ist der einzige etablierte Risikofaktor der Aortendissektion Stanford Typ A (TAD) und triggert in den internationalen Leitlinien den prophylaktischen Ersatz der Aorta ascendens. Demgegenüber ist die Rolle der Elongation der Aorta ascendens als Risikofaktor und als Faktor der Pathogenese bislang praktisch nicht untersucht. Die Aortenelongation ist ein im klinischen Alltag häufig beobachtetes Phänomen und ihr Wirken als Risikofaktor muss aufgrund von Voruntersuchungen der Arbeitsgruppe als konklusiv betrachtet werden. Entsprechend formulierten wir folgende Hypothesen als Grundlage dieser Arbeit: H1: Die Aortenelongation ist eine Komponente der altersassoziierten Veränderungen der Aorta. H2: Dissezierte Aorten sind elongiert gegenüber nichtdissezierten Aorten. H3: Aorten zum Zeitpunkt vor einer Aortendissektion sind elongiert gegenüber gesunden Aorten. H4: Die Aortenelongation ist ein Risikofaktor für eine Dissektion. Die genannten Hypothesen wurden in einer retropektiven Beobachtungsstudie an insgesamt 323 Patienten analysiert. Die aortengesunde Kontrollgruppe umfasste 177 Patienten, diese wurden verglichen mit 130 Patienten, die aufgrund einer TAD in der Herzchirurgie Tübingen operiert wurden (TAD-Gruppe) und mit 16 Patienten, die vor einer späteren TAD bereits eine Computertomographie-Angiographie (CTA) der Aorta erhalten hatten (präTAD-Gruppe). Es wurden die zweidimensionalen CTAs der einzelnen Patienten neu ausgewertet. Gemessen wurden verschiedene Parameter des aortalen Durchmessers, der Länge der Aorta ascendens sowie der Aortenbogenmorphologie. Darüber hinaus wurden demographische Parameter und klinische Parameter wie das Vorhandensein der Diagnose Hypertonus ausgewertet. In der gesunden Kontrollgruppe fand sich eine eindeutige lineare Korrelation sowohl des Diameters als auch der Längenparameter der Aorta ascendens mit dem Patientenalter, relevante Korrelationen zu Körpergröße und Gewicht allerdings bestanden nicht. Die Hypothese H1 konnte also bestätigt werden. Der Durchmesser der Aorta ascendens war im Median mit 50 mm in dissezierten Aorten signifikant größer als in Kontrollgruppenaorten (34 mm). In präTAD-Aorten war der Durchmesser der Aorta ascendens ebenso signifikant gegenüber dem der Kontrollgruppe

erweitert. Dies bestätigt einerseits den vorbeschriebenen Sachverhalt, dass dilatierte Aorten disseziieren, andererseits zeigt es aber auch eindrücklich, dass die meisten Aorten deutlich unter dem in der Literatur beschriebenen Grenzwert von 55 mm disseziieren, was als neue Erkenntnis zu werten ist. Die wesentliche neue, und in der Literatur bislang nicht vorbeschriebene Erkenntnis der vorliegenden Arbeit besteht allerdings darin, dass sowohl dissezierte Aorten als auch solche kurz vor der Dissektion wesentlich elongiert sind gegenüber der gesunden Kontrollgruppe. Dies gilt für die Längen der Zentrallinie sowie der großen Krümmung zwischen sinotubulärem Übergang und Truncus brachiocephalicus in der frontalen und sagittalen zweidimensionalen Projektion als auch für die als Surrogatparameter der Aortenlänge evaluierten linearen Distanzen zwischen den genannten Landmarken. Im dem gleichen Sinne zeigte sich die Morphologie des Aortenbogens bei präTAD- und TAD-Aorten elongiert. Die Hypothesen H2 und H3 sind also ebenso anzunehmen: dissezierte Aorten und solche kurz vor einer Dissektion sind wesentlich elongiert gegenüber gesunden Kontrollorten. Inwiefern die aortale Elongation ein kausaler Risikofaktor der Dissektion ist (H4), kann anhand der vorliegenden Daten methodenbedingt nicht abschließend geklärt werden, dennoch dürfen unsere Daten als Bestärkung dieser Hypothese und als Grundlage weiterführender Untersuchungen diesbezüglich dienen. Eine Früherkennung von Patienten mit hohem Risiko für eine TAD allein aufgrund des Aortendiameters ist nicht wirkungsvoll. Die Längenparameter der Aorta ascendens werden als singuläre Parameter ebenso wenig eine optimale Prophylaxe gewährleisten. Mittels der in dieser Arbeit untersuchten Längenparameter der Aorta ascendens könnten aber durch weitere prospektive Evaluation neue Risikokollektive für eine TAD definiert werden. Zukünftig könnte ein integrativer Score aus Aortendiameter, Aortenlänge, Bogenkonfiguration (u.a.) eine bessere Risikoeinschätzung bezüglich einer TAD, und damit eine wirkungsvolle Prophylaxe erlauben. Ebenso verspricht die weitere Evaluation der Aortenelongation ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der Aortendissektion.

6. Literatur

- [1] Meszaros I, Morocz J, Szlavi J, Schmidt J, Tornoci L, Nagy L *et al.* *Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection*. Chest 2000;**117**:1271-8.
- [2] Olsson C, Thelin S, Stahle E, Ekblom A, Granath F. *Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002*. Circulation 2006;**114**:2611-8.
- [3] Nienaber CA, Eagle KA. *Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management: Part II: therapeutic management and follow-up*. Circulation 2003;**108**:772-8.
- [4] Van Arsdell GS, David TE, Butany J. *Autopsies in acute type A aortic dissection. Surgical implications*. Circulation 1998;**98**:II299-302; discussion II02-4.
- [5] Kruger T, Conzelmann LO, Bonser RS, Borger MA, Czerny M, Wildhirt S *et al.* *Acute aortic dissection type A*. The British journal of surgery 2012;**99**:1331-44.
- [6] DeBakey ME, Henly WS, Cooley DA, Morris GC, Jr., Crawford ES, Beall AC, Jr. *Surgical Management of Dissecting Aneurysms of the Aorta*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 1965;**49**:130-49.
- [7] Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB, Wuerflein RD, Shumway NE. *Management of acute aortic dissections*. The Annals of thoracic surgery 1970;**10**:237-47.
- [8] Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H *et al.* *2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)*. European heart journal 2014;**35**:2873-926.
- [9] Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Jr. *et al.* *2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine*. Circulation 2010;**121**:e266-369.
- [10] Hirst AE, Jr., Johns VJ, Jr., Kime SW, Jr. *Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases*. Medicine 1958;**37**:217-79.
- [11] Erbel R, Alfonso F, Boileau C, Dirsch O, Eber B, Haverich A *et al.* *Diagnosis and management of aortic dissection*. European heart journal 2001;**22**:1642-81.
- [12] Anagnostopoulos CE, Prabhakar MJ, Kittle CF. *Aortic dissections and dissecting aneurysms*. The American journal of cardiology 1972;**30**:263-73.
- [13] Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL *et al.* *The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease*. Jama 2000;**283**:897-903.

- [14] Rylski B, Suedkamp M, Beyersdorf F, Nitsch B, Hoffmann I, Blettner M *et al.* *Outcome after surgery for acute aortic dissection type A in patients over 70 years: data analysis from the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA)*. *European journal of cardio-thoracic surgery* 2011;**40**:435-40.
- [15] Kruger T, Weigang E, Hoffmann I, Blettner M, Aebert H, Investigators G. *Cerebral protection during surgery for acute aortic dissection type A: results of the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA)*. *Circulation* 2011;**124**:434-43.
- [16] Tsai TT, Trimarchi S, Nienaber CA. *Acute aortic dissection: perspectives from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)*. *European journal of vascular and endovascular surgery* 2009;**37**:149-59.
- [17] Weigang E, Conzelmann LO, Kallenbach K, Dapunt O, Karck M. *German registry for acute aortic dissection type A (GERAADA)--lessons learned from the registry*. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2010;**58**:154-8.
- [18] Geirsson A, Bavaria JE, Swarr D, Keane MG, Woo YJ, Szeto WY *et al.* *Fate of the residual distal and proximal aorta after acute type a dissection repair using a contemporary surgical reconstruction algorithm*. *The Annals of thoracic surgery* 2007;**84**:1955-64; discussion 55-64.
- [19] Zierer A, Voeller RK, Hill KE, Kouchoukos NT, Damiano RJ, Jr., Moon MR. *Aortic enlargement and late reoperation after repair of acute type A aortic dissection*. *The Annals of thoracic surgery* 2007;**84**:479-86; discussion 86-7.
- [20] Halstead JC, Meier M, Etz C, Spielvogel D, Bodian C, Wurm M *et al.* *The fate of the distal aorta after repair of acute type A aortic dissection*. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2007;**133**:127-35.
- [21] Kallenbach K, Kojic D, Oezsoez M, Bruckner T, Sandrio S, Arif R *et al.* *Treatment of ascending aortic aneurysms using different surgical techniques: a single-centre experience with 548 patients*. *European journal of cardio-thoracic surgery* 2013;**44**:337-45.
- [22] Perreas K, Samanidis G, Dimitriou S, Kalogris P, Balanika M, Antzaka C *et al.* *Outcomes after ascending aorta and proximal aortic arch repair using deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion: analysis of 207 patients*. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2012;**15**:456-61.
- [23] Di Eusanio M, Schepens MA, Morshuis WJ, Dossche KM, Di Bartolomeo R, Pacini D *et al.* *Brain protection using antegrade selective cerebral perfusion: a multicenter study*. *The Annals of thoracic surgery* 2003;**76**:1181-8.
- [24] Achneck HE, Rizzo JA, Tranquilli M, Elefteriades JA. *Safety of thoracic aortic surgery in the present era*. *The Annals of thoracic surgery* 2007;**84**:1180-5.
- [25] Bridgewater B, Kinsman R, Walton P, Gummert J, Kappetein AP. *The 4th European Association for Cardio-Thoracic Surgery adult cardiac surgery database report*. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2011;**12**:4-5.
- [26] D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, Paone G, Rankin JS, Han JM *et al.* *The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2016 Update on Outcomes and Quality*. *The Annals of thoracic surgery* 2016;**101**:24-32.
- [27] Elefteriades JA. *Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks*. *The Annals of thoracic surgery* 2002;**74**:S1877-80; discussion S92-8.

- [28] Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS *et al.* *Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size.* The Annals of thoracic surgery 2002;**73**:17-27;
- [29] Rylski B, Blanke P, Beyersdorf F, Desai ND, Milewski RK, Siepe M *et al.* *How does the ascending aorta geometry change when it dissects?* Journal of the American College of Cardiology 2014;**63**:1311-9.
- [30] Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. *Age-associated elongation of the ascending aorta in adults.* JACC Cardiovascular imaging 2008;**1**:739-48.
- [31] Thubrikar MJ, Agali P, Robicsek F. *Wall stress as a possible mechanism for the development of transverse intimal tears in aortic dissections.* Journal of medical engineering & technology 1999;**23**:127-34.
- [32] Robicsek F, Thubrikar MJ. *Hemodynamic considerations regarding the mechanism and prevention of aortic dissection.* The Annals of thoracic surgery 1994;**58**:1247-53.
- [33] O'Rourke M, Farnsworth A, O'Rourke J. *Aortic dimensions and stiffness in normal adults.* JACC Cardiovascular imaging 2008;**1**:749-51.
- [34] Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP *et al.* *Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance.* Journal of the American Society of Echocardiography 2015;**28**:119-82.
- [35] Nathan DP, Xu C, Gorman JH, 3rd, Fairman RM, Bavaria JE, Gorman RC *et al.* *Pathogenesis of acute aortic dissection: a finite element stress analysis.* The Annals of thoracic surgery 2011;**91**:458-63.
- [36] Vriz O, Driussi C, Bettio M, Ferrara F, D'Andrea A, Bossone E. *Aortic root dimensions and stiffness in healthy subjects.* The American journal of cardiology 2013;**112**:1224-9.
- [37] Morrison TM, Choi G, Zarins CK, Taylor CA. *Circumferential and longitudinal cyclic strain of the human thoracic aorta: age-related changes.* Journal of vascular surgery 2009;**49**:1029-36.
- [38] Rosset A, Spadola L, Ratib O. *OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images.* Journal of digital imaging 2004;**17**:205-16.
- [39] Bhatia M, Rosset A, Platon A, Didier D, Becker CD, Poletti PA. *Technical innovation: Multidimensional computerized software enabled subtraction computed tomographic angiography.* Journal of computer assisted tomography 2010;**34**:465-8.
- [40] Hickey GL, Dunning J, Seifert B, Sodeck G, Carr MJ, Burger HU *et al.* *Statistical and data reporting guidelines for the European Journal of Cardio-Thoracic Surgery and the Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* European journal of cardio-thoracic surgery 2015;**48**:180-93.
- [41] Cui J. *Overview of risk prediction models in cardiovascular disease research.* Annals of epidemiology 2009;**19**:711-7.
- [42] Nakas CT, Alonzo TA. *ROC graphs for assessing the ability of a diagnostic marker to detect three disease classes with an umbrella ordering.* Biometrics 2007;**63**:603-9.

- [43] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M *et al.* *Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association.* *Circulation* 2015.
- [44] Lakatta EG. *So! What's aging? Is cardiovascular aging a disease?* *Journal of molecular and cellular cardiology* 2015;**83**:1-13.
- [45] Dotter CT, Roberts DJ, Steinberg I. *Aortic length: angiocardigraphic measurements.* *Circulation* 1950;**2**:915-20.
- [46] Wenn CM, Newman DL. *Arterial tortuosity.* *Australasian physical & engineering sciences in medicine / supported by the Australasian College of Physical Scientists in Medicine and the Australasian Association of Physical Sciences in Medicine* 1990;**13**:67-70.
- [47] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M *et al.* *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).* *European heart journal* 2013;**34**:2159-219.
- [48] Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA *et al.* *Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study.* *Hypertension* 2004;**43**:1239-45.
- [49] Sokolis DP, Kritharis EP, Iliopoulos DC. *Effect of layer heterogeneity on the biomechanical properties of ascending thoracic aortic aneurysms.* *Medical & biological engineering & computing* 2012;**50**:1227-37.
- [50] Iliopoulos DC, Kritharis EP, Giagini AT, Papadodima SA, Sokolis DP. *Ascending thoracic aortic aneurysms are associated with compositional remodeling and vessel stiffening but not weakening in age-matched subjects.* *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2009;**137**:101-9.
- [51] Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. *Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases.* *Circulation* 2003;**107**:2864-9.
- [52] Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L *et al.* *Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients.* *Hypertension* 2001;**37**:1236-41.
- [53] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. *Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis.* *European heart journal* 2010;**31**:1865-71.
- [54] Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Mandapati D, Darr U, Kopf GS *et al.* *What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms?* *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1997;**113**:476-91.
- [55] Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB *et al.* *The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome.* *Journal of medical genetics* 2010;**47**:476-85.
- [56] Halushka MK. *Single gene disorders of the aortic wall.* *Cardiovascular pathology* 2012;**21**:240-4.
- [57] Van Laer L, Dietz H, Loeys B. *Loeys-Dietz syndrome.* *Advances in experimental medicine and biology* 2014;**802**:95-105.

- [58] Loey s BL, Dietz HC. Loey s-Dietz Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, (eds). *GeneReviews(R)*. Seattle (WA), 1993.
- [59] Loey s BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T *et al.* *A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2*. *Nature genetics* 2005;**37**:275-81.
- [60] Albornoz G, Coady MA, Roberts M, Davies RR, Tranquilli M, Rizzo JA *et al.* *Familial thoracic aortic aneurysms and dissections--incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns*. *The Annals of thoracic surgery* 2006;**82**:1400-5.
- [61] Kruger T, Grigoraviciute A, Veseli K, Schibilsky D, Wendel HP, Schneider W *et al.* *Elastic properties of the young aorta-ex vivo perfusion experiments in a porcine model*. *European journal of cardio-thoracic surgery* 2014.
- [62] Sokolis DP. *Passive mechanical properties and structure of the aorta: segmental analysis*. *Acta physiologica* 2007;**190**:277-89.
- [63] Iliopoulos DC, Deveja RP, Kritharis EP, Perrea D, Sionis GD, Toutouzas K *et al.* *Regional and directional variations in the mechanical properties of ascending thoracic aortic aneurysms*. *Medical engineering & physics* 2009;**31**:1-9.
- [64] Choudhury N, Bouchot O, Rouleau L, Tremblay D, Cartier R, Butany J *et al.* *Local mechanical and structural properties of healthy and diseased human ascending aorta tissue*. *Cardiovascular pathology* 2009;**18**:83-91.
- [65] Tobias Krüger, Kujtim Veseli, Henning Lausberg, Luise Vöhringer, Wilke Schneider, Christian Schlensak. *Regional and directional compliance of the healthy aorta – a porcine model ex vivo study*. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2016; **23**(1): 104-11
- [66] Tobias Krüger, Oksana Forkavets, Kujtim Veseli, Henning Lausberg, Luise Vöhringer, Wilke Schneider, Fabian Bamberg, Christian Schlensak. *Ascending aorta elongation and the risk of dissection*. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2016; **50**(2):241-7

7. Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Die folgende Originalarbeit entstand aus dem in dieser Arbeit präsentierten wissenschaftlichen Projekt. Die Verfasserin dieser Arbeit war ursächlich und umfangreich an der Erstellung dieser Arbeit beteiligt:

[66] Tobias Krüger, Oksana Forkavets, Kujtim Veseli, Henning Lausberg, Luise Vöhringer, Wilke Schneider, Fabian Bamberg, Christian Schlensak. *Ascending aorta elongation and the risk of dissection*. European Journal of Cardiothoracic Surgery. European Journal of Cardiothoracic Surgery 2016; **50**(2):241-7

8. Erklärung zum Eigenanteil an der wissenschaftlichen Arbeit

Die Idee zu der vorliegenden Studie hatte Dr. T. Krüger, durch ihn erfolgte auch die wissenschaftliche Betreuung des Gesamtprojektes und der vorliegenden Dissertationsschrift.

Frau O. Forkavets und Dr. T. Krüger konzipierten und planten die Studie, hierbei entfallen relevante Anteile der konkreten Planung des Studienablaufs auf Frau O. Forkavets.

Alle Computertomographien und klinischen Daten dieser Studie wurden im Rahmen der standardmäßigen Krankenversorgung erstellt. Frau O. Forkavets und Dr. T. Krüger werteten die Computertomographien gänzlich neu und eigenhändig aus, wobei auf jede der vorgenannten Personen die Hälfte der CT-Auswertungen entfällt.

Die statistische Auswertung der Arbeit wurde konzipiert von Dr. T. Krüger und durchgeführt von Frau O. Forkavets.

Die Publikation *Ascending aorta elongation and the risk of dissection* [66] wurde geschrieben von Dr. T. Krüger unter Mithilfe von Frau O. Forkavets, hierbei entfallen relevante Anteile des Textes und die Erstellung der Abbildungen auf Frau O. Forkavets

Die vorliegende Dissertation wurde ausschließlich angefertigt von Frau O. Forkavets

Die Literaturrecherche zu vorliegender Dissektion wurde angefertigt von Frau O. Forkavets

Die Abbildungen dieser Arbeit, die Ergebnisse darstellen, wurden entweder für diese Arbeit individuell durch Frau O. Forkavets oder, für die zugehörige Publikation [66] durch Frau O. Forkavets und Dr. T. Krüger erstellt. Weitere Abbildungen sind der Literatur (Abbildungen 1d; 2; 5; 19; 21) entnommen, die entsprechenden Abbildungen sind allesamt mit den zugehörigen Zitaten gekennzeichnet.

Dr. Tobias Krüger hat die vorliegende Dissertationsschrift korrekturgelesen.

Tübingen, den 28.11.2016

9. Danksagung

Ich möchte hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Chr. Schlensak, Leiter der Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Universität Tübingen, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Besonderen Dank an den Herrn Dr. med. T. Krüger für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung der Arbeit sowie seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Der mir sowohl während der Datenauswertung als auch beim späteren Niederschreiben der Studienergebnisse immer und jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Ein weiterer Dank gilt dem Herrn Prof. Dr. med. K. Nikolaou, Universitätsklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Tübingen sowie den entsprechenden Abteilungen der Zuweiserkliniken für die Möglichkeit der Analyse der CTA Datensätze.

Insbesondere möchte ich meiner Mutter danken, der diese Doktorarbeit gewidmet ist. Die mich fortlaufend ermuntert und motiviert hat, meine Dissertation zu vollenden. Zudem danke ich meinem Ehemann, der mir diese Universitätsausbildung ermöglicht hat und mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite gestanden hat und mich liebevoll unterstützt hat.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Forkavets (geb. Matyukhina)
Vorname: Oksana
Geburtsdatum: 18.09.1981
Geburtsort: Ivano-Frankivsk, Ukraine
Staatsangehörigkeit: Ukrainisch
Familienstand: verheiratet, 3 Kinder (11 J., 5 J., 1 J.)

Berufliche Tätigkeit

03/2015 – heute Universität Tübingen, Medizinische Fakultät
Doktorandin
07/2014 -02/2015 Klinikum Sindelfingen - Böblingen GmbH,
Facharztausbildung Innere Medizin

Studium

10/2004 -10/2010 Humanmedizin, Universität Tübingen
12/2010 **Staatsexamen**
09/1998 - 07/2003 Germanistik, Prykarpatsky Universität,
Ivano-Frankivsk, Ukraine
07/2003 **Abschluss: Magister**

Schule

09/1988 – 06/1998 Schule mit erweitertem Deutschunterricht,
Ivano-Frankivsk, Ukraine