

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

**Die Elongation der Aorta als potentieller Risikofaktor der
Aortendissektion: morphologische Evaluation in
dreidimensional rekonstruierten Computertomographien.**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Oikonomou, Alexandre Ilias

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter Professor Dr. C. Schlensak

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. G. Grözinger

Tag der Disputation: 14.11.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung.....	2
1.1. Definition und Epidemiologie.....	2
1.2. Der Pathomechanismus, die resultierenden Symptome und Komplikationen.....	2
1.3. Die Klassifikation der Aortendissektion	4
1.4. Die Indikationsstellung und die Therapie der Aortendissektion	6
1.5. Etablierte Risikofaktoren und Pathogenese.....	7
1.6. Prognose der TAD im Spontanverlauf und unter Therapie	13
1.7. Fragestellung und Zielsetzung	15
2. Material und Methoden.....	17
2.1. Art der Studie und Patientenrekrutierung	17
2.2. Ethikkommission.....	17
2.3. Patientengruppen und Ausschlusskriterien	18
2.3.1. TAD-Gruppe und präTAD-Gruppe:	18
2.3.2. Kontrollgruppe:	19
2.4. Klinische und Demographische Daten	20
2.5. Computertomographie	20
2.6. Bildverarbeitungsprogramm und Messablauf.....	20
2.7. Statistische Analyse	26
3. Ergebnisse.....	28
3.1. Studienpopulation:	28
3.1.1. Kontrollgruppe	28
3.1.2. TAD-Gruppe.....	28
3.1.3. präTAD-Gruppe	28
3.1.4. Strukturgleichheit.....	29
3.2. Demographische und anthropometrische Einflüsse auf die Morphologie der Aorta 30	
3.2.1. Altersassoziierte Veränderungen der Aortenmorphologie	30
3.3. Der Einfluss der arteriellen Hypertonie auf die Aortenmorphologie	33
3.4. Die Morphologie der Aorta im Vergleich zwischen den Gruppen	35
3.5. Die Aortenbogenmorphologie.....	38
3.6. Der prognostische Wert der Variablen	39
4. Diskussion.....	42
4.1. Limitationen der vorliegenden Studie	42
4.1.1. Computertomographie und technische Aspekte	42
4.1.2. Studiendesign und Analyse der erhobenen Daten.....	43
4.1.3. Statistische Methoden	44
4.2. Die Zusammenhänge von Lebensalter, anthropometrischen Parametern und der Aortenmorphologie.....	45
4.3. Arterieller Hypertonus und Morphologie der Aorta.....	49
4.4. Pathologische Aortendimensionen.....	50
4.5. Der prädiktive Wert der Elongation und der Durchmesserzunahme	54
4.6. Schlussfolgerung	57
5. Zusammenfassung	58

6.	Literaturverzeichnis	60
7.	Abbildungsverzeichnis.....	64
8.	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	66
9.	Veröffentlichung	67
10.	Danksagung	68

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme – Inhibitoren
aHT	Arterielle Hypertonie
ANOVA	Analysis of variance = Varianzanalyse
AV	Aortic valve = Aortenklappe
BCT	Brachiocephalic trunk = Truncus brachiocephalicus
BMI	Body Mass Index = Körpermasseindex
Bzw.	Beziehungsweise
Bzgl.	Bezüglich
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
Et al.	Et alii (lateinisch) = und andere
KOF	Körperoberfläche
Kontroll	Kontrollgruppe
Lat.	Lateinisch
PräTAD	Patientengruppe vor Auftreten einer Stanford Typ A Dissektion
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
ROC-AUC	Receiver Operating Characteristic – Area Under the Curve
STJ	Sinotubular junction = Sinotubulärer Übergang
TAD	Stanford Typ A Dissektion
TBD	Stanford Typ B Dissektion
u.a.	Unter anderem
z.B.	Zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Definition und Epidemiologie

Eine Aortendissektion (lat. *dissecare*, „zerschneiden“) beschreibt eine durch Einblutung in die Tunica media hervorgerufene Aufspaltung der einzelnen Wandschichten der Aorta. Das Krankheitsbild stellt aufgrund seiner hohen Mortalität einen akuten Notfall dar. Bis zu 22% der Patienten versterben beim Auftreten einer akuten Aortendissektion vor dem Eintreffen in ein Krankenhaus [1, 2]. Die Inzidenz wird je nach Studienlage auf etwa 2,9/100.000/Jahr [2] bis 6/100.000/Jahr [3, 4] beziffert. Aufgrund der hohen präklinischen Mortalität und einer dementsprechend hohen Dunkelziffer nicht diagnostizierter Aortendissektionen ist jedoch von einer höheren Inzidenz auszugehen [5, 6]. Generell sind mehr Männer als Frauen betroffen und die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter [3].

1.2. Der Pathomechanismus, die resultierenden Symptome und Komplikationen

Eine Einblutung in die Tunica media kann prinzipiell durch zwei Pathomechanismen hervorgerufen werden. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle, bei etwa 90 - 96% der Aortendissektionen [7-9], kommt es zu einem Einriss der Tunica intima, der innersten Schicht der Aortenwand, mit darauffolgender Einblutung in die darüber liegende Tunica media. Seltener kommen auch primäre Blutungen der Vasa vasorum in der Tunica media als Pathomechanismus für die Entstehung einer Dissektion zwischen der Intima und der äußeren Tunica adventitia in Betracht. So entstandene intramurale Hämatome sind für etwa 10-30% der auftretenden Aortendissektionen verantwortlich [3, 8]. Begünstigt durch den hohen aortalen Druck gelangt das Blut aus dem Aortenlumen durch die Eintrittspforte in der Intima, auch Entry genannt, zwischen die Membrana elastica interna der Intima und die Adventitia. In der Folge breitet sich die Dissektion, durch eine Wühlblutung longitudinal entlang der Aorta aus. Dabei entsteht eine Dissektionsmembran, die auch „Intima - Flap“ genannt wird. So bildet sich parallel zum eigentlichen Lumen der Aorta ein zweites „falsches“ Lumen, welches lediglich durch die Adventitia auf der einen Seite und die Dissektionsmembran auf der anderen Seite begrenzt ist [10]. Dieses falsche Lumen steht in einigen Fällen an mehreren Stellen der Dissektionsmembran, den „Reentries“, mit dem ursprünglichen Gefäßlumen in Kontakt. Das wahre Aortenlumen kann durch das falsche Lumen komprimiert werden. Dabei ist eine Kompression sowohl

durch eine Thrombosierung des Blutes im falschen Lumen als auch eine druckbedingte Kompression durch fehlenden Reentry des falschen Lumens möglich. Generell kann die Dissektion sowohl retrograd als auch anterograd expandieren, wobei ein anterograder Verlauf häufiger zu beobachten ist [10].

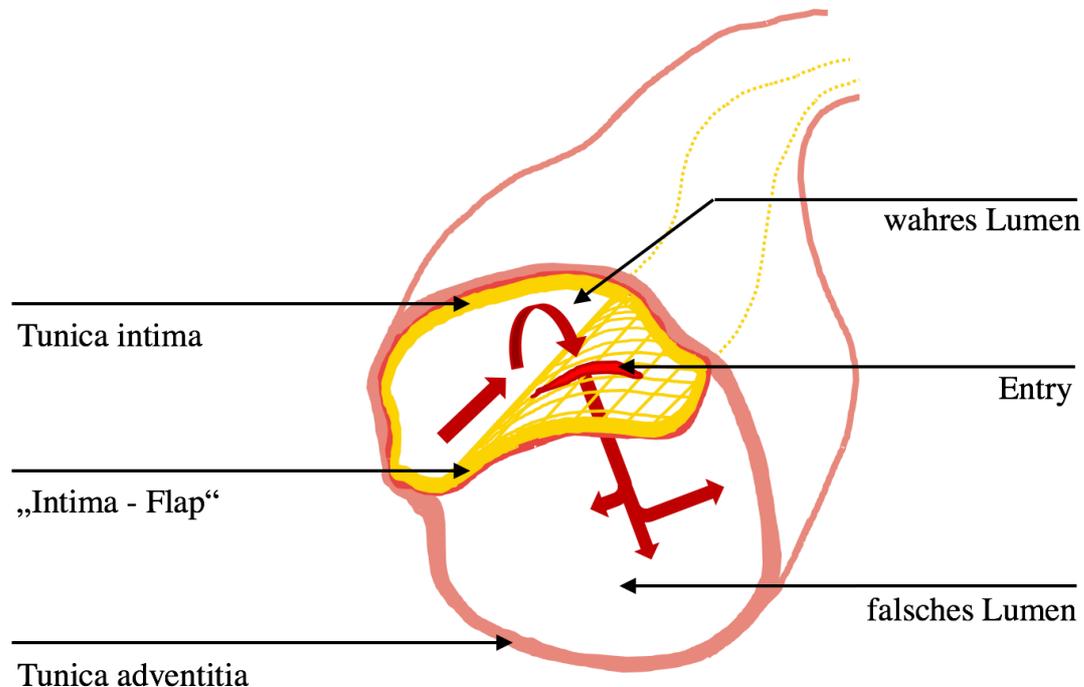


Abbildung 1: Schematische Darstellung einer Aortendissektion im Querschnitt (oben); CTA-Aufnahmen einer Stanford Typ A Aortendissektion aus dem Studienkollektiv (unten).

Das Vorliegen zweier getrennter Lumen der Aorta ermöglicht nun das Auftreten einer Vielzahl von Komplikationen. Je nach anatomischer Ausbreitung der Dissektion, Grad der Kompression des Aortenlumens oder Beteiligung abweigender Gefäße sind diese Komplikationen unterschiedlich stark ausgeprägt.

Eine bereits in der Aortenwurzel aufgetretene Dissektion kann bei Mitbeteiligung der Aortenklappe zu einer hämodynamisch relevanten Klappeninsuffizienz führen oder eine

Verlegung und/oder Dissektionsbeteiligung der Koronararterien hervorrufen. Letztere kann eine akute Myokardischämie bedingen, so in eine manifeste Herzinsuffizienz münden und bis hin zu einem kardiogenen Schock führen. Eine Minderperfusion kann prinzipiell jedes von der Aorta abzweigende Gefäß betreffen. Dabei ist das Auftreten von der anatomischen Lage der Dissektion abhängig und führt dementsprechend beispielsweise zu neurologischen, abdominellen oder renalen Symptomen einer Ischämie. Ursächlich dafür ist die Ausbreitung der Dissektion mit resultierender Lumeneinengung in das jeweils abzweigende Gefäß, die Verlegung des Gefäßabgangs durch das falsche Lumen oder eine Abzweigung aus diesem. Neben den genannten vielfältigen Minderperfusionssyndromen kann die instabile Begrenzung des falschen Lumens zu einer weiteren Komplikation führen. Die vergleichsweise schwache Adventitia, als alleinige Begrenzung des falschen Lumens, begünstigt das Auftreten einer Ruptur der Aorta, die je nach Lokalisation zu einer Perikardtamponade oder freien Blutung beispielsweise in das Mediastinum oder das Spatium retroperitoneale mit hämodynamischen Komplikationen bis hin zum hypovolämischen Schock führen kann [3]. Klinisch auffällig wird eine Aortendissektion in der Regel durch meist plötzlich einsetzende Brust- (72%) und/oder Rückenschmerzen (53%), gelegentlich auch Abdominalschmerzen (29,6%) [11]. Langfristig geht die Aortendissektion mit einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysmen einher [12], die insbesondere aus dem falschen Lumen entstehen. Diese Aneurysmen wiederum bergen das Risiko einer Ruptur. Eine weitere Langzeitfolge stellt die fortschreitende Aortenklappeninsuffizienz dar, die unter Umständen in eine valvuläre Herzinsuffizienz münden kann.

1.3. Die Klassifikation der Aortendissektion

Üblicher Weise werden Aortendissektionen anhand ihrer Lokalisation und Ausbreitung eingeteilt. Dabei sind zwei Klassifikationssysteme üblich. Während die Stanford-Klassifikation Dissektionen lediglich nach ihrem Beginn in der Aorta ascendens oder Aorta descendens unterscheidet, bezieht die DeBakey - Klassifikation zusätzlich auch die Ausbreitung der Dissektion mit ein. So sind Aortendissektionen mit Beginn in der Aorta ascendens nach Stanford als „Stanford Typ A Dissektion“ (TAD) und solche mit Beginn jenseits des Abgangs der Arteria subclavia sinistra, also mit Ursprung in der Aorta descendens, als „Stanford Typ B Dissektion“ (TBD) definiert. Die Einteilung nach

DeBakey macht eine weitere Unterscheidung, sodass drei Unterformen der Aortendissektion resultieren: bei einer DeBakey-I-Dissektion liegt der Ursprung in der Aorta ascendens und die Dissektion setzt sich bis in die Aorta descendens fort. Die DeBakey-II-Dissektion betrifft ausschließlich die Aorta ascendens ohne Ausbreitung in die absteigenden Aortenanteile. DeBakey-III-Dissektionen betreffen im Gegensatz dazu lediglich die Aorta descendens distal der Arteria subclavia sinistra. In *Abbildung 2* sind die beiden Klassifikationssysteme schematisch dargestellt. In einigen klinischen Fällen ist die Klassifizierung dieser beiden Systeme nicht präzise genug, so wird zum Beispiel eine auf den Aortenbogen und die Aorta descendens begrenzte Dissektion von keinem der beiden Systeme erfasst. Dies führt gelegentlich zu einer Unterteilung in proximale und distale Dissektionen in Bezug auf die Arteria subclavia sinistra [7]. In der hier vorliegenden Arbeit soll es im Weiteren um Stanford Typ A Dissektionen gehen, die die beiden Unterformen DeBakey I und DeBakey II zusammenfassen. Neben der Einteilung nach Lokalisation und Ausbreitung können Aortendissektionen zusätzlich anhand ihres zeitlichen Verlaufs unterschieden werden. Innerhalb der ersten 14 Tage nach Auftreten gelten Aortendissektionen als akut, zwischen dem 15. und 90. Tag als subakut und bei Bestehen über 90 Tage als chronisch [3].

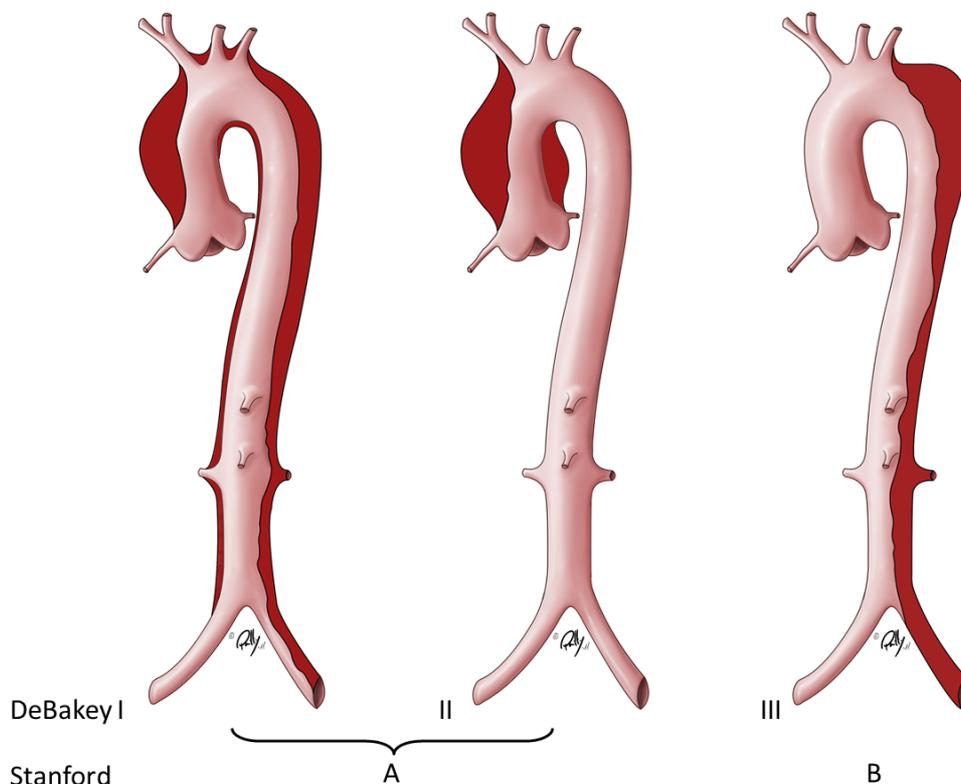


Abbildung 2: Stanford- und DeBakey- Klassifikation [10]

1.4. Die Indikationsstellung und die Therapie der Aortendissektion

Im klinischen Alltag werden die Klassifikationssysteme nach Stanford und DeBakey zur Therapieentscheidung herangezogen. Dabei hat sich die Stanford-Klassifikation aufgrund ihrer etwas simpleren Einteilung lediglich nach Dissektionsursprung durchgesetzt. Bei Vorliegen einer Stanford Typ A Dissektion wird in den aktuellen Leitlinien immer eine operative Therapie empfohlen. Stanford Typ B Dissektionen können bei unkomplizierten Verläufen konservativ und intensivmedizinisch behandelt werden. Dabei steht eine medikamentöse Senkung des Blutdrucks und der Herzfrequenz, eine adäquate Schmerztherapie, sowie die engmaschige Verlaufskontrolle im Vordergrund [3, 7]. Eine operative oder interventionelle Therapie mittels Endovaskularprothese oder Aortenstentimplantation ist hier nur bei Malperfusionssyndromen oder Fortschreiten der Dissektion indiziert [3]. Außerhalb der akuten Notfallsituation wird in den europäischen und amerikanischen Leitlinien ausschließlich anhand des Durchmessers der Aorta die prophylaktische elektive Operation eines Aortenaneurysmas zur Vermeidung einer akuten Aortendissektion klar empfohlen. Dabei wird in der europäischen Leitlinie für die Aorta ascendens und den Aortenbogen ein Durchmesser von über 55mm angesetzt. Die elektive Operation eines thorakalen Aortenaneurysmas bei asymptomatischen Patienten wird im deszendierenden thorakalen Aortenabschnitt sogar erst ab einem Durchmesser über 60mm empfohlen [3, 13]. Die amerikanische Leitlinie dagegen unterscheidet in ihrer Therapieempfehlung nicht zwischen den einzelnen thorakalen Aortenabschnitten und setzt überall einen Durchmesser von über 55mm voraus, um ein asymptomatisches Aneurysma operativ zu versorgen. Zusätzlich wird hier jedoch empfohlen, ab einer Zunahme des Aneurysmas von mehr als 5mm pro Jahr, eine operative Versorgung in Betracht zu ziehen [7, 13]. Die Werte der beiden Leitlinien folgen dabei alle den Klasse 1 Empfehlungen mit Evidenzgrad C, d.h. es handelt sich um evidenzbasierte Empfehlungen beziehungsweise eine allgemeine Übereinkunft, die sich auf übereinstimmende Expertenmeinungen stützt. Die genannten Richtwerte gelten nicht für Patienten mit hereditären Bindegewebserkrankungen (bspw. Marfan-Syndrom). Für diese Patienten existieren abweichende Empfehlungen [13]. Da in dieser Studie alle Patienten mit hereditären Bindegewebserkrankungen exkludiert wurden, wird auf die entsprechenden Leitlinien hier nicht weiter eingegangen.

1.5. Etablierte Risikofaktoren und Pathogenese

Die arterielle Hypertonie wird als Hauptrisikofaktor bei der Entstehung einer Aortendissektion angesehen. So weist ein Großteil (65-75%) aller Dissektionspatienten einen Bluthochdruck auf [3, 11]. Durch das Auftreten einer Aortendissektion und die dadurch oft resultierende hämodynamische Instabilität, wird bei vielen Patienten bei Klinikaufnahme kein erhöhter Blutdruck diagnostiziert, trotz des Verdachts auf einen manifesten Hypertonus in der Vorgeschichte. So muss diesbezüglich mit einer hohen Dunkelziffer gerechnet werden und die genannten Prozentsätze dürften eher unter der tatsächlichen Inzidenz der Hypertonie bei einer Aortendissektion liegen [14]. Weiterhin begünstigend für das Auftreten einer Aortendissektion ist die Degeneration der Tunica media und die damit einhergehende Versteifung der Aorta. Die Tunica media besteht unter anderem aus Kollagenfasern und Elastin, den beiden Komponenten, die hauptsächlich für die Elastizität und Stabilität der Aorta zuständig sind [15]. Versorgt wird diese Schicht der Gefäßwand auf der einen Seite durch das Blut im Lumen der Aorta und auf der anderen Seite durch die Vasa vasorum. Durch arteriosklerotische Prozesse (bspw. Fibrosierung und Kalzifizierung) nimmt der Durchmesser der Tunica intima zu [16]. Durch die verlängerte Diffusionsstrecke resultiert eine Unterversorgung der Tunica media, die ihre Ausdünnung und den fibrotischen Umbau elastischer Fasern zur Folge hat. Die dadurch abnehmende Elastizität begünstigt eine Gefäßversteifung. Die Arteriosklerose der Intima zum einen und die Versteifung der Media zum andern begünstigt das Auftreten einer Dissektion in zweierlei Hinsicht. Auf der einen Seite ist die Aorta durch die erhöhte Gefäßsteifheit anfälliger für Scherkräfte, was aneurysmatische Ausweitungen und Dissektionen hervorrufen kann. Auf der anderen Seite begünstigt die Arteriosklerose einen Einriss der Intima und schafft so ein in der überwiegenden Mehrheit der Aortendissektionen vorliegendes Intima-Entry [16]. Weitere etablierte Risikofaktoren neben der Hypertension und Arteriosklerose sind unter anderem Vorerkrankungen der Aorta (bspw. Aortenaneurysmen), eine positive Familienanamnese hinsichtlich Aortendissektionen, erbliche Erkrankungen (bspw. das Marfan-Syndrom), Rauchen, intravenöser Drogenkonsum, Pathologien der Aortenklappe und Thoraxtraumata [3, 11]. In *1.4. Indikation und Therapie der Aortendissektion* wurde bereits geschildert, dass eine Dilatation maßgeblich an der Indikationsstellung zur präventiven operativen Therapie einer TAD beteiligt ist. Daher nimmt sie eine besonders

wichtige Stellung unter den Risikofaktoren ein. Mit zunehmendem Durchmesser steigt das Risiko für das Auftreten einer Aortendissektion. Der größte Risikozuwachs für eine Aortendissektion in der Aorta ascendens liegt dabei bei einem Durchmesser über 60 mm. In der Aorta descendens liegt die größte Risikozunahme bei Durchmessern über 70 mm [17]. *Abbildung 3* veranschaulicht diesen Risikoanstieg in Abhängigkeit vom aortalen Durchmesser. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass aortengesunde Menschen Aortendurchmesser deutlich unter den genannten Risikogrößen aufweisen. In der Literatur finden sich Angaben zum „gesunden Aortendiameter“ bei Werten von etwa 32mm [18]. Dabei ist eine unterschiedliche Bewertung der Messwerte zwischen den beiden Geschlechtern sinnvoll, da sie sich geringfügig unterscheiden. Demnach betragen die Durchmesser der Aorten im weiblichen Geschlecht durchschnittlich 31,1mm ($\pm 3,9$ mm), während männliche Aorten mit 33,6mm ($\pm 4,1$ mm) etwas volumenstärker sind [19]. Der Schwellenwert für die Indikationsstellung eines elektiven prothetischen Aortenersatzes liegt bei Erreichen eines Durchmessers von 55mm.

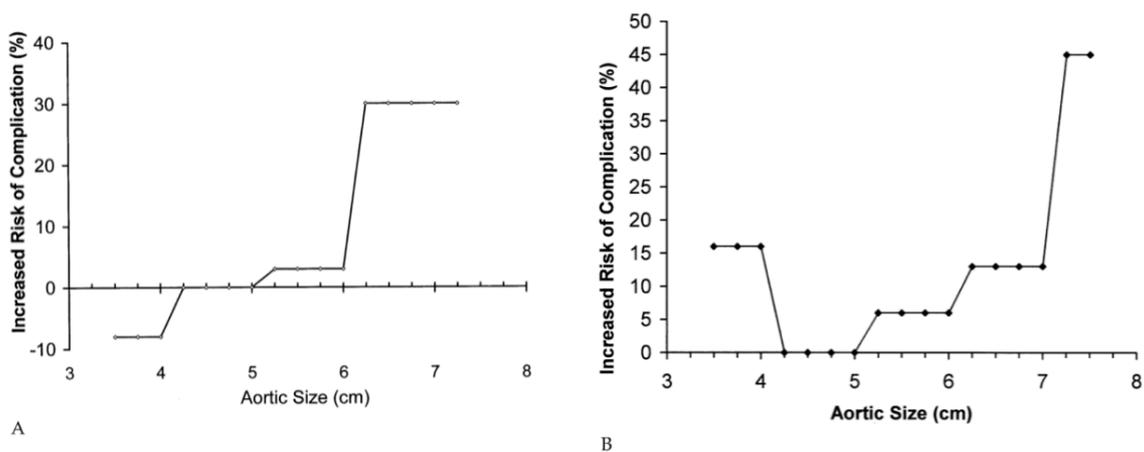


Fig 1. (A) Influence of aortic size on cumulative, lifetime incidence of natural complications of aortic aneurysm. On the y-axis is plotted the incidence of natural complications (rupture or dissection). On the x-axis is plotted the aortic size. This plot is for the ascending aorta. Note the hinge point at 6 cm. (B) The same plot, for the descending aorta. Note the hinge point at 7 cm.

Abbildung 3: Risikozunahme für das Auftreten von Aortendissektionen in Abhängigkeit des Aortendurchmessers in der Aorta ascendens (A) und Aorta descendens (B) [17].

Aortendiameter gesunder Menschen liegen nachweislich deutlich darunter. Doch auch die Durchmesser der Patienten direkt vor oder nach Auftreten einer TAD unterschreiten diesen Grenzwert häufig. In der Literatur finden sich Studien, die dieses Phänomen

quantifizieren. So wurden Durchmesser in der mittleren aufsteigenden Aorta bei Patienten kurz vor der Dissektion von durchschnittlich 40,1mm gemessen. Im selben Studienkollektiv betrug der Aortendurchmesser nach der Dissektion jedoch auch nur 52,9mm; somit lag der Wert, genau wie vor der Dissektion, unter der Grenze von 55mm [20]. Überhaupt betrug der Durchmesser der dissezierten Aorten in der genannten Studie nur in 44% der Fälle mehr als 55mm. Damit lagen über die Hälfte der Patienten auch noch nach der Dissektion unter dem Schwellenwert für eine elektive operative Therapie. Insgesamt wird deutlich, dass die Dilatation als Testparameter nur einen unzureichend geringen prädiktive Wert für die Entstehung einer Aortendissektion darstellt. In der hier vorliegenden Studie bestätigte sich dieser Trend. Im Mittel betrug der Durchmesser der mittleren Aorta ascendens vor Dissektion 43mm, nach der Dissektion 50mm; 68% der Patientenwerte lagen unter 55mm. In Kapitel 1.2. *Pathomechanismus, resultierende Symptome und Komplikationen* wurde bereits die Rolle des Intima-Einrisses in der Pathophysiologie der Aortendissektion geschildert. Dieses Entry ist in der überwiegenden Mehrheit der Fälle an der Entstehung einer Aortendissektion beteiligt. Dabei verläuft der Riss in der Regel horizontal oder schräg zum Gefäßverlauf [6, 9, 21]. Der Verlauf des Intimaeinrisses in Kombination mit der Vermutung, die Dilatation der dissezierten Aorta wäre für diesen verantwortlich, führt zu folgender Problematik:

Eine wichtige Funktion der Aorta ist die Windkesselfunktion, die die Umwandlung des pulsierenden in einen kontinuierlichen Blutstrom bewerkstelligt. Vereinfacht gesagt kommt es durch das vom Herzen ausgeworfene Blut zur Volumenbelastung in der Aorta und daher zu einem intravasalen Druckanstieg. Die elastischen Fasern der Aorta ermöglichen die Dehnung des Gefäßes und dessen vorübergehende Diameterzunahme. In der Diastole übersteigen bei sinkender Volumenbelastung in der Aorta die Retraktionskräfte der Aortenwand den aortalen Innendruck. Es kommt zur Kompression der Flüssigkeitssäule und somit zum Weitertransport des Blutes. Im nächsten Gefäßsegment wiederholt sich das oben vereinfacht dargestellte Prinzip (Volumenbelastung > Diameterzunahme > Retraktion > Bluttransport). Zusammengefasst kann die Windkesselfunktion als Antwort der Gefäßwand auf erhöhten Wandstress beschrieben werden. Die Höhe des Wandstresses wird durch die folgenden drei Komponenten beeinflusst: den Gefäßinnendruck, den Aortendurchmesser und die Wandstärke der Aorta. Das LaPlace-Gesetz wird in der Physiologie zur Erklärung der

Wandspannung eines Zylinders herangezogen (in diesem Fall ist die Aorta der zylindrische Körper). Aus der technischen Mechanik ist dieser Zusammenhang unter der Kesselformel bekannt, die die Spannung druckbelasteter Körper beschreibt. Dabei wird zwischen tangentialer und axialer Wandspannung unterschieden. Dabei meint „axial“ die Kraft, die in Flussrichtung des Gefäßes wirkt, während „tangential“ die zirkulär auf die Gefäßwand wirkende Kraft beschreibt (vergleiche *Abbildung 4*). Die tangentielle und axiale Wandspannung wird durch folgenden Formeln beschrieben (σ = Wandstress [N/m²]; p = Innendruck [N/m²]; D = Durchmesser [mm]; S = Wanddicke [mm]):

$$\sigma_{\text{tangential}} = \frac{p * D}{2 * S} \qquad \sigma_{\text{axial}} = \frac{p * D}{4 * S}$$

Anhand der Formeln wird deutlich, dass sich der axiale und tangentielle Wandstress lediglich hinsichtlich der Höhe der Faktoren im Nenner unterscheiden. Der auf die Aortenwand wirkende Wandstress in axialer Richtung ist demnach stets halb so groß wie der tangentielle Wandstress. Die Tatsache, dass bei steigendem Druck der Wandstress tangential viel höher ist als der axiale, erklärt, warum beispielsweise Metallrohre bei Überdruck in longitudinaler Richtung reißen oder platzen. In gleicher Weise führt eine Diameterzunahme, wie sie bei einer Aortendissektion vorkommt, ebenfalls zu einer deutlich höheren tangentialen Belastung auf die Gefäßwand. Den geschilderten physikalischen Überlegungen zufolge müsste der Intimaeinriss einer TAD longitudinal zum Gefäß, also in Flussrichtung, verlaufen, wenn eine Dilatation und damit eine erhöhte tangentielle Wandspannung die Ursache für den Riss wären. Der tatsächliche Verlauf des Intima-Risses steht aber, wie bereits geschildert, rechtwinklig zum erwarteten Verlauf. Die naheliegende Vermutung, die Aortenwand reiße während einer TAD allein aufgrund der Diameter-Zunahme, ist demnach als Erklärung so nicht ausreichend. Der horizontal oder schräge Verlauf lässt sich am ehesten mit einer longitudinal zum Gefäß wirkenden Kraft erklären, also beispielsweise durch eine Elongation. *Abbildung 4* verdeutlicht schematisch dargestellt die Kesselformel und ihre Auswirkung auf die Aorta. Der physikalische Zusammenhang zwischen dem Verlauf des Entry und der Richtung der wirkenden Kraft wurde bereits 1999 von Thubrikar et al. beschrieben [21]. Die Studie untersuchte die physikalischen Grundlagen eines Aortenaneurysmas und den dabei

vermehrt auftretenden longitudinalen und zirkumferentiellen Wandstress, der die Entstehung einer Dissektion begünstigt. Thubrikar et al. kamen zu dem Schluss, dass der tangential (= zirkumferentielle) Stress zwar insgesamt höher als der axiale Stress, die Compliance (Elastizität und Dehnbarkeit) der Aorta in tangentialer Richtung aber ebenfalls deutlich höher als in axialer (= longitudinaler) Richtung ist. Dies habe zur Folge, dass die axiale Kraft zwar quantitativ nicht so hohe Werte erreiche, die Intima jedoch aufgrund schlechterer axialer Kompensation schneller in dieser Richtung reiße. Diese Beobachtung, dass die Reißfestigkeit in longitudinaler Richtung niedriger als in tangentialer Richtung ist, wird in der Literatur auch an anderer Stelle bestätigt [22-24]. Thubrikar et al. erklärten somit, warum longitudinale Kräfte in Aneurysmen eine größere Belastung für die Aortenwand darstellen als tangentiale. Im Gegensatz dazu untersucht die vorliegende Arbeit, inwieweit eine schon vorbestehende Elongation ursächlich für eine TAD ist, noch bevor ein Aneurysma in der Aorta ascendens auftritt, und ob diese Elongation bei einem Patientenkollektiv vor Auftreten einer Dissektion tatsächlich vermehrt nachgewiesen werden kann.

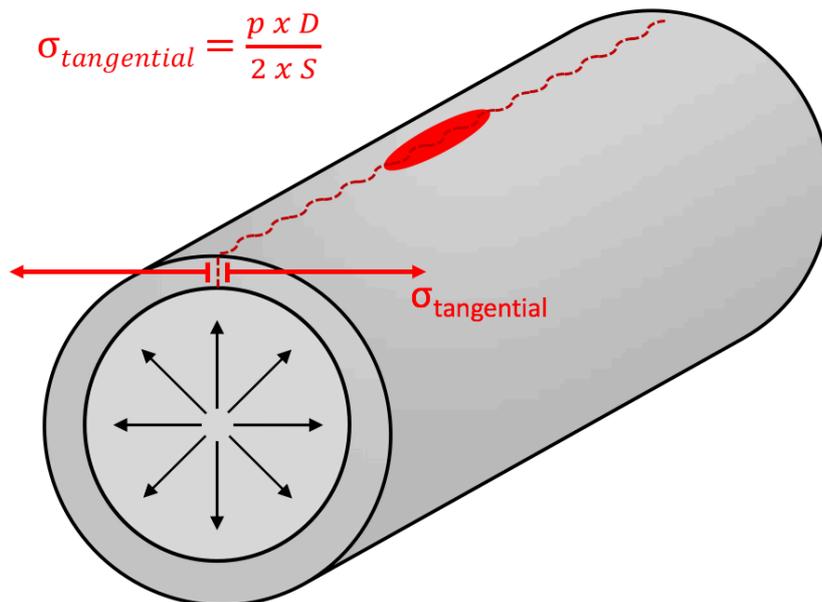
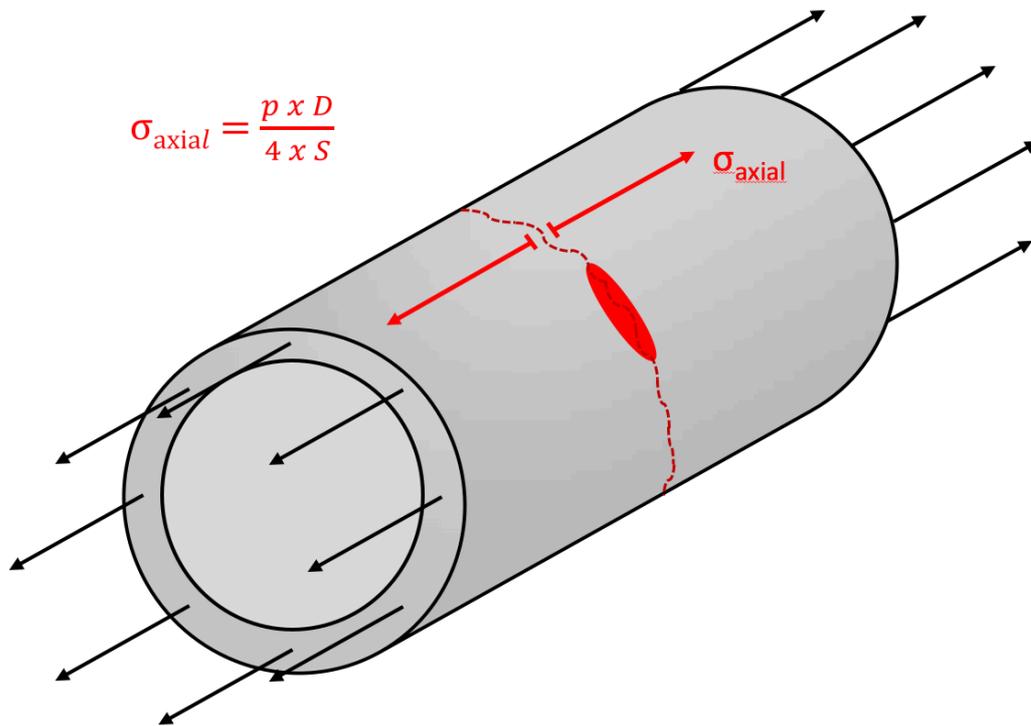


Abbildung 4: Die Kesselformel beschreibt die axiale (oben) und tangentiale (unten) Wandspannung in zylindrischen Körpern (wie der Aorta). Die roten Vektoren zeigen die Richtung, in der die Kraft auf die Wand wirkt. Dadurch bedingte potentielle Bruchstellen sind als rote gestrichelte Linie eingezeichnet. Dementsprechend passt sich auch der Entry-Verlauf einer TAD an: die erhöhte axiale Spannung führt zu einem horizontalen Einriss der Intima. Eine mögliche Ursache dieser axial wirkenden Kraft ist eine Elongation (oben; schwarze Pfeile). Bei einer tangential wirkenden Kraft hingegen resultiert eher ein longitudinaler Riss.

1.6. Prognose der TAD im Spontanverlauf und unter Therapie

Aortendissektionen haben aufgrund ihrer meist schwerwiegenden Komplikationen eine hohe Mortalitätsrate, weswegen sie zu den herz- und gefäßchirurgischen Notfällen gehören. Etwa 22% der Patienten erreichen nach Auftreten der ersten Symptome nicht mehr rechtzeitig ein Krankenhaus und versterben bereits vor Aufnahme [1, 2]. Unbehandelte akute Aortendissektionen gehen mit einer Mortalität von bis zu 91% innerhalb der ersten sieben Tage nach Diagnose einher [25]. Die kritischste Zeit liegt dabei unmittelbar nach Auftreten der Dissektion. Bis zu 35% der Patienten versterben unbehandelt innerhalb der ersten 15 Minuten [25], die Mortalität der ersten 48 Stunden liegt bei etwa 2% pro Stunde [9, 16, 25]. Im weiteren Verlauf ist die Prognose abhängig vom gewählten Therapieregime und den Subtypen der Dissektionen. Die Stanford Typ A Dissektion weist dabei nach Krankenhausaufnahme, unabhängig von der gewählten Therapie, eine deutlich höhere Gesamt-Sterblichkeit auf als die Typ B Dissektion (34,9% gegenüber 14,9%) [11]. Während die Mortalität bei Stanford Typ A Dissektionen durch eine operative Therapie innerhalb des ersten Monats von 90% auf 30% gesenkt werden kann und der konservativen Therapie überlegen ist [3], geht die konservative Therapie bei Typ B Dissektionen mit einer besseren Prognose einher. Medikamentös therapierte Patienten mit Typ B Dissektionen weisen demnach eine 30 - Tage - Mortalität von etwa 8% auf, während die 30-Tage-Mortalität der operativ Versorgten mit 25% deutlich darüber liegt [11]. Der Grund für die insgesamt so ungünstige Prognose der Aortendissektion liegt unter anderem darin, dass die Patienten bei Aufnahme meist bereits eine Vielzahl schwerwiegender Komplikationen mitbringen. Etwa die Hälfte der Patienten ist bei Aufnahme hämodynamisch instabil, etwa ein Drittel leidet an einem Malperfusionssyndrom [26] oder zeigt ein Pulsdefizit [27], bei 20-25% liegt bereits eine Perikardtamponade vor [26-28]. 15% sind bewusstseins eingeschränkt oder komatös [27] und 6,9% wurden bereits kardiopulmonal reanimiert [28]. Die häufigsten letalen Komplikationen stellen die freie Ruptur, die Perikardtamponade (zusammen etwa 41%) und viszerale Ischämien (13%) dar [11]. Ein weiterer Grund für die hohe Mortalitätsrate der Aortendissektionen sind unklare Ergebnisse initialer Diagnostik. Unspezifische Symptome der TAD, wie beispielsweise der Thoraxschmerz oder die Vigilanzminderung, ähneln oft den Symptomen eines Myokardinfarkts oder Schlaganfalls [11]. Eine zügig eingeleitete Therapie ist dringend notwendig, unterscheidet sich jedoch grundlegend in

den genannten Differentialdiagnosen. Eine unter Zeitdruck ermittelte Fehldiagnose zieht eine unsachgemäße Therapie nach sich und erhöht somit die Sterblichkeit. So ist es zum Beispiel nachvollziehbar, dass eine aufgrund einer vermuteter kardialen Ischämie eingeleitete Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Thrombinhemmern dem Patienten im Falle einer rupturierten Aortendissektion eher schadet [7]. Etwa 38% der Dissektionen werden daher initial übersehen und bis zu 28% der Fälle werden sogar erst post mortem diagnostiziert [11, 29]. Darüber hinaus ist auch die notfallmäßig durchgeführte operative Therapie der Dissektionen mit einem großen Risiko behaftet. So beziffern nationale (GERAADA) und internationale (IRAD) Register das Risiko der perioperativen Sterblichkeit auf Werte von 17% beziehungsweise 28% [26, 28, 30]. Die hohe Mortalität wurde trotz moderner Verfahren in den vergangenen Jahrzehnten nicht wesentlich verbessert. So liegt die intraoperative Mortalität der Typ A Dissektionen je nach Zentrum relativ konstant zwischen 15% und 35% [30]. Bei Betrachtung der Sterblichkeit muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass es je nach Alter signifikante Unterschiede im Outcome der Patienten gibt. So steigt die Sterblichkeit einer Typ A Dissektion mit zunehmendem Alter an. Während im Alter von 70 bis 74 Jahren die Mortalität bei operativer beziehungsweise medikamentöser Therapie etwa 32% bzw. 50% beträgt, liegt sie bei Patienten jenseits des 85. Lebensjahrs bei 50% bzw. 63%. Dies zeigt sich auch in der Gesamtsterblichkeit, die bei den unter 70-jährigen Patienten deutlich niedriger ist (28%) als bei den über 70-jährigen Patienten (43%) [27]. Im Gegensatz zur akuten Phase der Aortendissektionen ist die Langzeitprognose der Patienten, die eine erfolgreiche Therapie erhielten, deutlich besser. Die Ein-Jahres- beziehungsweise Drei-Jahres-Überlebensrate liegt bei einer erfolgreichen operativen Therapie einer Typ A Dissektion bei 96,1% und 90,5%. Die langfristige Prognose der TAD bei einer konservativen Therapie ist mit Werten von 88,6% und 68,7% deutlich unterlegen [30]. Unabhängig von der gewählten Therapie überleben TAD - Patienten nach ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus das erste Jahr in etwa 90% der Fälle. 72-78% erreichen das fünfte Jahr und etwa 53- 66% sogar das zehnte Jahr nach einer Dissektion [31-33]. 15 Jahre nach ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus leben noch knapp die Hälfte der Patienten [31].

Die frühzeitige Diagnosestellung der Aortendissektion ist insofern wichtig, als dass elektive Eingriffe zu ihrer Behebung mit einer wesentlich besseren Prognose einhergehen

als notfallmäßige Operationen oder gar eine unbehandelte TAD. Verschiedene Studien geben bei elektiven Eingriffen eine perioperative Letalität zwischen 1% und 5% an. So beziffern Kallenbach et al. die Letalität bei elektiven Operationen von Aneurysmen in der Aorta ascendens mit einem Durchmesser > 50mm bei 548 Patienten je nach Zeitpunkt der Operation zwischen 1,6% und 4,8% [34]. Perreas et al. untersuchten das Outcome von Patienten mit einer Aorta ascendens - und einem proximalen Aortenbogensersatz und verglichen elektive mit notfallmäßigen Operationen. Die 30-Tage-Mortalität lag bei den elektiven Eingriffen bei 2,4%, während Notfälle im gleichen Zeitintervall eine Mortalität von 7,2% aufwiesen [35]. Auf diese Risikoreduktion bei elektiven Operationen wird auch in den aktuellen Leitlinien hingewiesen und im Einklang mit den genannten Studien in der amerikanischen Leitlinie eine Letalität von 1-5% bei elektiven Eingriffen der Aorta ascendens angegeben [7]. Des Weiteren ist darauf hinzuweisen, dass die perioperative Sterblichkeit eng mit dem Alter der Patienten verbunden ist. So zeigten Achnek et al. 2007, dass Patienten unter 55 Jahren bei elektiven Eingriffen lediglich eine perioperative Sterblichkeit von 1,2 % aufwiesen, während Patienten zwischen 55 und 64 Jahren in 3,3% und Patienten über 65 Jahren sogar in 4,5% der Fälle perioperativ verstarben. In jedem Fall jedoch lag die Sterblichkeit eines elektiven Eingriffs deutlich unter der einer Notfalloperation. Hier betrug die Sterblichkeit in den drei genannten Altersgruppen 9,6%, 22,1% und 27,3% [36].

1.7. Fragestellung und Zielsetzung

Die Vielzahl der genannten Komplikation, die risikoreiche Notfallversorgung und die bessere Risikokonstellation der elektiven operativen Therapie der Stanford Typ A Dissektion machen deutlich, weshalb ein sensitives Screening unerlässlich ist. Das Ziel ist, einer möglichst großen Patientengruppe eine risikoärmere Therapie anzubieten, bevor der Notfall einer akuten Dissektion eintritt. Zudem sollte das gewählte Screening möglichst spezifisch sein, um Patienten nicht grundlos dem nicht unerheblichen Risiko elektiver Operationen auszusetzen (perioperative Letalität 1-5%). Die vorhergehenden Kapitel legen dar, dass eine Aortendilatation in den verschiedenen Leitlinien momentan der Screening-Parameter der Wahl ist, jedoch nur ein Teil der Dissektionen die Richtwerte erreichen, die eine elektive Operation indizieren. Eine Verbesserung des Tests, hin zu einer höheren Sensitivität und Spezifität, scheint also wünschenswert und

war Ursprung dieser Studie. Mehrere Punkte lassen nun die Vermutung zu, dass in der Pathogenese der Dissektion auch die Elongation eine entscheidende Rolle spielt. Klinische Beobachtungen führen zu der Annahme, dass dissezierte Aorten neben einer Dilatation auch verlängert sind. Eine vorangehende Studie bestätigte diese Beobachtung in zweidimensionaler Ansicht herkömmlicher CT-Diagnostik [37]. Diese These unterstützend finden sich in der Regel horizontale Entrys, die mit einer longitudinal wirkenden Kraft, also einer Kraft in Flussrichtung, vereinbar sind [21]. Diese Konstellation führte nun zu folgender Fragestellung:

- Ist eine Elongation der Aorta ascendens als morphologischer Risikofaktor einer Dissektion auch tatsächlich in einer TAD-Patientengruppen nachweisbar?

Für den Fall, dass eine Korrelation zwischen Aortenelongation und TAD nachgewiesen wird, schließt sich daran im nächsten Schritt die folgende Frage an:

- Kann mit Hilfe der Elongation ein prognostischer Score ermittelt werden, der eine größere Vorhersagekraft für das Auftreten einer Aortendissektion hat als das momentan etablierte Screening-Verfahren?

Zur Beantwortung dieser Frage wird überprüft, ob mit einem neuen Screening, das in einem Diagnose-Score die etablierte *Aortendilatation* um den Parameter *Aortenelongation* ergänzt, eine höhere Testsensitivität unter maximaler Spezifität erreicht wird.

2. Material und Methoden

2.1. Art der Studie und Patientenrekrutierung

In der vorliegenden Studie wurden computertomographische Aufnahmen von Patienten der Universitätsklinik Tübingen analysiert. Es handelt sich dabei um eine retrospektiv deskriptive Arbeit. Die computertomographischen Angiographien aller in der Studie berücksichtigten Patienten wurden in der Thorax-Herz-Gefäßchirurgie und dem Schockraum des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Es wurden also ausschließlich bereits bestehende computertomographisch-angiographische Aufnahmen verwendet. Die Analyse dieser Bilder fand nach der Therapie der Patienten statt und hatte daher keine diagnostische oder therapeutische Konsequenz. Eine Aufklärung der Patienten über Form, Inhalt und Teilnahme an der Studie war aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht notwendig.

2.2. Ethikkommission

Die vorliegende Arbeit baut auf eine 2015 ebenfalls in der Thorax-, Herz-, Gefäßchirurgie der Universität Tübingen durchgeführte Studie mit dem Namen „Die Elongation der thorakalen Aorta als Risikofaktor der Aortendissektion“ auf. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden in der hier vorliegenden Studie aufgegriffen und mittels der im Folgenden beschriebenen, dreidimensionalen Rekonstruktion der Aorta präzisiert und umfassender analysiert. Die vorangegangene Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen umfassend begutachtet und im Februar 2015 zustimmend beurteilt (Antrag 076/2015R). Im April 2016 wurde die Planung der vorliegenden Arbeit der Ethikkommission gemeldet und ebenfalls durch diese gestattet. Da es sich um ein der Vorgängerstudie ähnliches Studiendesign handelt und die zugrundeliegenden CT-Aufnahmen - wie im Antrag 076/2015R beschrieben - größtenteils identisch sind, wurde von Seiten der Ethikkommission auf einen neuen Antrag verzichtet und die Genehmigung dieser Studie als Fortführung der vorangegangenen Arbeit erteilt.

2.3. Patientengruppen und Ausschlusskriterien

In dieser Studie wurden die CT-Aufnahmen von insgesamt 380 Patienten des Universitätsklinikums Tübingen vermessen und anschließend analysiert. Dabei wurden insgesamt drei statistisch voneinander unabhängige Patientengruppen gebildet:

2.3.1. TAD-Gruppe und präTAD-Gruppe:

In der ersten Patientengruppe wurden alle Patienten, die im Zeitraum Januar 2006 bis Dezember 2015 in der Thorax-, Herz-, Gefäßchirurgie der Universität Tübingen mit der Diagnose „Stanford Typ A Aortendissektion“ therapiert wurden, zusammengefasst. Pathophysiologisch im Zuge von Bindegewebserkrankungen, wie beispielsweise dem Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom, auftretende Aortendissektionen und -aneurysmen manifestieren sich in der Regel in jüngerem Lebensalter. Um ein Patientenkollektiv zu generieren, welches vergleichbare Entstehungsmechanismen der Aortendissektion aufweist, wurden daher Patienten unter 40 Jahren exkludiert (n = 3). So wies keiner der analysierten Patienten eine diagnostizierte oder vermutete syndromale Bindegewebserkrankung auf. Aus der so selektierten Kohorte wurden 19 Patienten identifiziert, die in der Vergangenheit vor der nun aufgetretenen Aortendissektion ein CTA erhalten hatten. Diese Patienten bildeten eine separate, präTAD-Gruppe. Sowohl in dieser Arbeit als auch in der Literatur wurde nachgewiesen, dass der Durchmesser und die Länge der Aorta mit steigendem Alter zunehmen [3, 38]. Um das Auftreten der Dissektionen in der präTAD-Gruppe durch physiologische Alterungsprozesse so gut wie möglich auszuschließen, wurden diejenigen Patienten aus der präTAD-Gruppe exkludiert, deren CTA über zwei Jahre vor Auftreten der Aortendissektion durchgeführt wurde (n = 4). Diese Selektion soll dazu dienen, die Dissektion auf anatomische Entstehungsmechanismen (Elongation) zu begrenzen und den Einflussfaktor „Alterungsprozess“ in der Ätiologie der Dissektion zu eliminieren oder wenigstens so gering wie möglich zu halten. Die mittlere Zeit der verbliebenen Patienten zwischen CTA und Dissektion betrug im Median 3,8 Monate (Q1-Q3: 1,7 - 8,4; Range: 0,6 – 21,7 Monate). Die ersten beiden statistisch voneinander unabhängigen Patientengruppen sind also die TAD-Gruppe mit 150 Patienten und die 15 Patienten umfassende präTAD-Gruppe.

2.3.2. Kontrollgruppe:

Um einen Vergleich der beiden oben genannten Gruppen anstellen zu können, wurde als drittes eine Kontrollgruppe aus aortengesunden Patienten gebildet. Hierzu wurden die CTA-Aufnahmen von 247 Patienten, die im Zeitraum März 2014 bis Dezember 2015 im Schockraum der Universitätsklinik Tübingen aufgrund von nicht-aortalen Notfällen eine CT-Diagnostik erhielten, ausgewertet. Naturgemäß ist der Altersdurchschnitt der Schockraumpatienten niedriger als in der TAD- bzw. präTAD-Gruppe. Um dennoch für eine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen zu sorgen, wurden die Gruppen hinsichtlich ihrer Altersstruktur homogenisiert. Die schon in der TAD- und der präTAD-Gruppe gesetzte Altersgrenze von 40 Jahren wurde auch auf dieses Patientenkollektiv angewandt. Folglich wurden alle Patienten unter 40 Jahren ($n = 32$) aus der Studie ausgeschlossen. Die verbleibenden Patienten ($n = 215$) bilden die aortengesunde Kontrollgruppe. Bei Untersuchungen altersassoziierter Veränderungen der Aorta, wurden jedoch auch die CTA-Aufnahmen derjenigen Patienten analysiert, die jünger als 40 Jahre alt waren. So konnten Aortenmorphologien untersucht werden, die aus einem Kollektiv mit einer größeren Altersspanne stammten. Diese Gesamtgruppe, inklusive der jüngeren Patienten, wird im Folgenden als Schockraumgruppe ($n = 247$) bezeichnet.

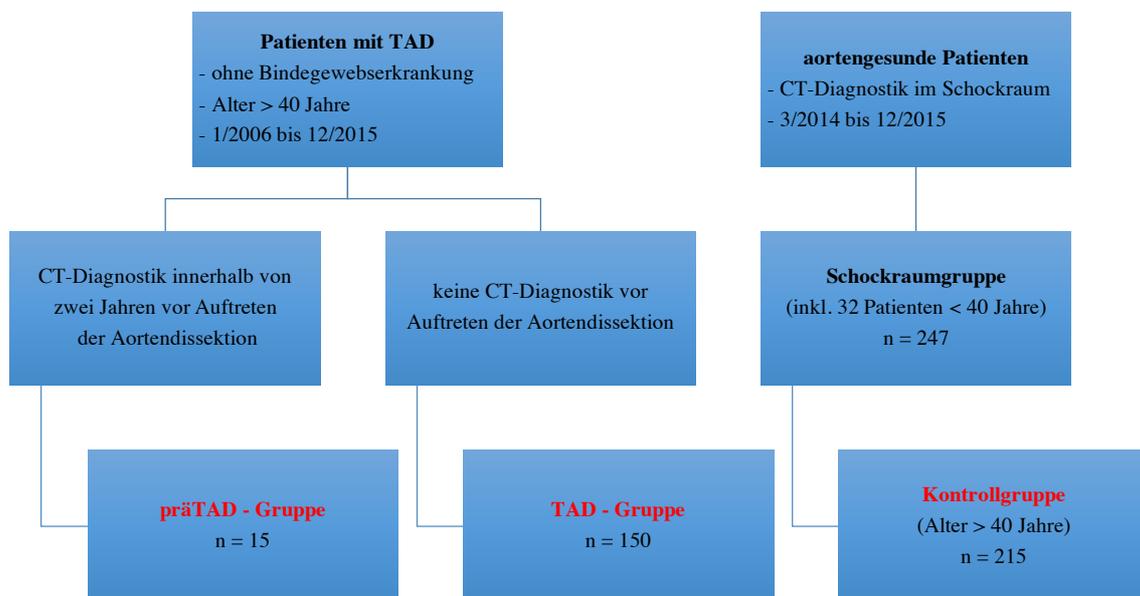


Abbildung 5: Studienpopulation und Gruppenzusammensetzung

2.4. Klinische und Demographische Daten

Zusätzlich zu den Aortenparametern wurden von allen Patienten Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht, sowie der Body Mass Index [39] und die Körperoberfläche bestimmt. Zusätzlich wurde ermittelt, ob bei den Patienten eine arterielle Hypertonie vorlag. Anschließend wurde eine Schweregradeinteilung der Hypertonie vorgenommen. Dazu wurde die Medikation der Hypertoniker auf folgende Antihypertensiva durchsucht: Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten, Vasodilatoren und Kalziumkanalblocker. Patienten mit drei oder mehr dieser Medikamente wurden in die Kategorie „massiver Hypertonus“ eingeordnet, jene mit weniger als drei Antihypertensiva in die Kategorie „Hypertonus“. Bei dieser Einteilung wurden Diuretika als antihypertensive Medikation nicht berücksichtigt, um eine Überschneidung mit Herzinsuffizienzmedikationen zu verhindern.

2.5. Computertomographie

Die computertomographische Angiographie aller Patienten wurde im Universitätsklinikum Tübingen mit einem 2nd Generation Dual Source CT Scanner (SOMATOM Definition Flash, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) aufgenommen. Dabei wurde den Patienten intravenös mit hoher Flussgeschwindigkeit (> 4-5ml/Sekunde) jodhaltiges Kontrastmittel (100ml; 400mg/ml Jod) und anschließend ein Bolus isotonisches Kochsalz injiziert. Es folgte der CTA-Scan der arteriellen Phase in der Aorta ascendens (region of interest). Patienten, bei denen Kontraindikationen für die Durchführung der genannten Untersuchung vorlagen, wie zum Beispiel bei einer Niereninsuffizienz, Hyperthyreose oder Kontrastmittelallergie, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Bei allen verwendeten computertomographischen Aufnahmen lag die maximale Schichtdicke bei 3mm.

2.6. Bildverarbeitungsprogramm und Messablauf

Die CTA-Aufnahmen wurden unter Zuhilfenahme des OsiriX MD PACS-Viewers (PIXMEO, Bernex, Schweiz) vermessen und analysiert. Durch dieses Programm konnte die Aorta mittels multiplanarer Reformationen (curved- multiplanar reformats (cMPR)) der CTA-Daten dreidimensional rekonstruiert werden, um die genaue Messung von verschiedenen Aortenparametern zu ermöglichen. In den klassischen zweidimensionalen

Schnittbildebene wurden zentral in die Aorta Messpunkte gesetzt, die anschließend untereinander, im Sinne einer Zentrallinie durch die Längsachse der Aorta, verbunden wurden. *Abbildung 6* zeigt exemplarisch wie ein solcher „3D-Bezier-Pfad“ erstellt wurde. Jeder Messpunkt lag sowohl in der Transversal-, als auch in der Frontal- und Sagittalebene jeweils genau im Zentrum des Aortenlumens.

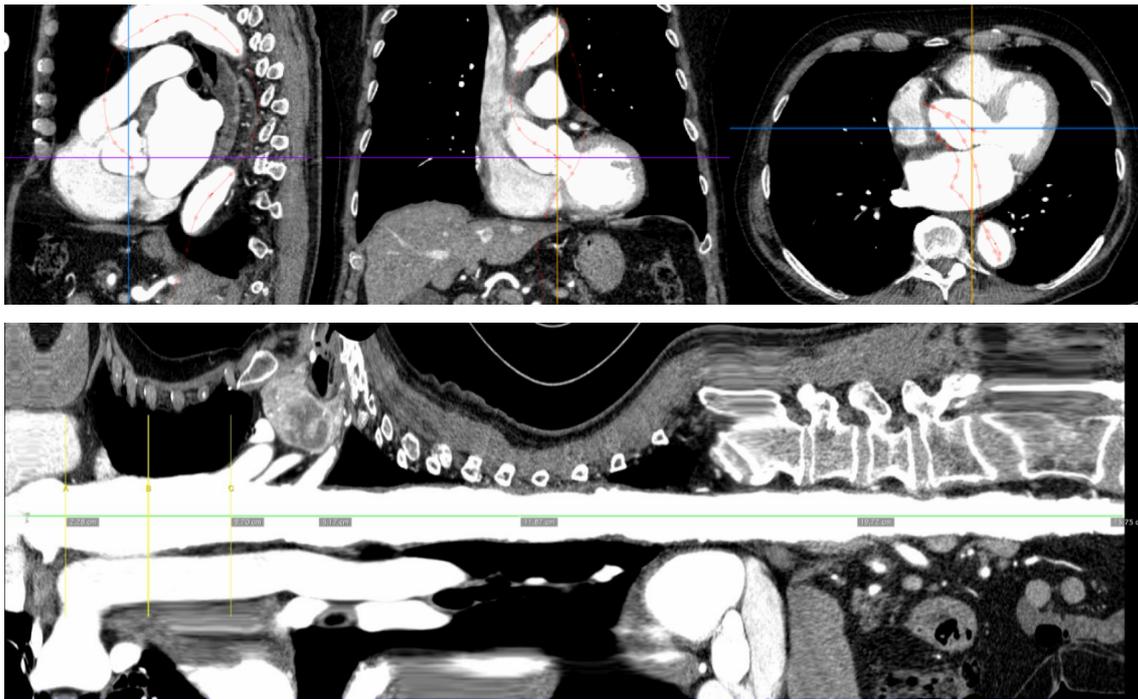


Abbildung 6: Konstruktion des 3D-Bezier-Pfades durch Setzen von Messpunkten mittig in der Sagittal-, Frontal- und Transversalebene der Aorta (oben). Jedes der drei Fadenkreuze markiert ein und denselben Punkt, aber jeweils in einer anderen Schnittebene. Durch die verbundenen Punkte entsteht eine Zentrallinie entlang der Längsachse des Gefäßes, anhand derer die „gestreckte Rekonstruktion der Aorta“ (unten) erstellt wird (Quelle: Abbildung aus der eigenen Studie).

Der Vorteil dieser exakten Bestimmung der zentralen Längsachse der Aorta liegt darin, dass orthogonal zur Längsachse verlaufende Schnittbilder den korrekten Querschnitt durch das Gefäß zeigen. In herkömmlichen zweidimensionalen Bildern bildet der Transversalschnitt eine Horizontalebene zur Körperlängsachse, welche nicht zwangsläufig mit der Längsachse der Aorta übereinstimmt. Durch die Konstruktion einer Längsachse durch die Aorta, wird jedoch gewährleistet, dass ein nun dargestellter

Transversalschnitt keinen „Schräganschnitt“ der Aorta zeigt (siehe auch *Abbildung 7a*). Dadurch ist die Bestimmung des Umfangs und Durchmessers der Aorta wesentlich genauer [40, 41]. An im Vorfeld definierten anatomischen Landmarken wurden solche Querschnittsrekonstruktionen durchgeführt. Anhand dieser wurde im Anschluss der Durchmesser der Aorta an den einzelnen Punkten gemessen bzw. berechnet. Dazu wurde das Lumen der Aorta, gegebenenfalls einschließlich des falschen Lumens oder Thrombus, mit dem Messinstrument umfahren. Aus dem so ermittelten Umfang wurde, unter Zuhilfenahme der Kreisformel, der idealisierte Durchmesser errechnet (siehe exemplarisch *Abbildung 7b*).



Abbildung 7a (links): Mögliche Fehlerquelle einer Durchmesserbestimmung anhand zweidimensionaler CTA-Aufnahmen [40]

Abbildung 7b (rechts): Umfangsmessung in der zur Längsachse der Aorta orthogonal stehenden Ebene (CTA aus der eigenen Studie). In diesem Fall beträgt der Umfang 11,27cm. Durchmesser = Umfang/ π also: $11,27/\pi = 3,59$ cm.

Dieses Vorgehen bot die Möglichkeit, den Durchmesser nicht genau zirkulär geformter Aorten dennoch exakt zu bestimmen. Die Auswahl der anatomischen Messpunkte orientierte sich grundsätzlich an den internationalen Leitlinien und teilt die Aorta in ihrem Verlauf in unterschiedliche Abschnitte ein [3, 40]. Da diese standardisierte Unterteilung teilweise anhand von Landmarken erfolgt, die mit CTA-Aufnahmen nicht genau zu

erfasst sind, wurden die Messpunkte geringfügig modifiziert. Dadurch wurde eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen CTAs erreicht. Zum Beispiel wurde anstatt der nicht punktgenau definierbaren Höhe des Zwerchfells der deutlich leichter identifizierbare Abgang des Truncus coeliacus als Landmarke gewählt. Folgende Messpunkte wurden schlussendlich zur Bestimmung der Aortenmaße verwendet:

- 1) D1 = Aortenklappenannulus (AV)
- 2) D2 = Sinus von Valsalva (auf halber Strecke zwischen D1 und D3)
- 3) D3 = Sinotubulärer Übergang (STJ sinotubular junction)
- 4) D4 = Mitte der Aorta ascendens (halbe Strecke zwischen D3 und D5)
- 5) D5 = Abgang des Truncus brachiocephalicus (BCT)
- 6) D6 = Mitte des Aortenbogens (halbe Strecke zwischen D5 und D7)
- 7) D7 = distaler Aortenbogen (unmittelbar nach Abgang der A. subclavia sinistra)
- 8) D8 = mittlere Aorta descendens (auf Höhe der Bifurcatio trunci pulmonalis)
- 9) D9 = Abgang des Truncus coeliacus (thorakoabdomineller Übergang)
- 10) D10 = mittlere Aorta abdominalis (halbe Strecke zwischen D9 und D11)
- 11) D11 = distale Aorta abdominalis (unmittelbar proximal der Bifurcatio aortae)

Anhand dieser Messpunkte D1 – D11 wurde die Aorta in folgende Segmente unterteilt:

- 1) L1 = Aortenwurzel (D1 bis D3)
- 2) L2 = Aorta ascendens (D3 bis D5)
- 3) L3 = Aortenbogen (D5 bis D7)
- 4) L4 = distaler Aortenbogen (D7 bis D8)
- 5) L5 = Aorta descendens (D8 bis D9)
- 6) L6 = Aorta abdominalis (D9 bis D11)

Diese Aortenabschnitte wurden mit Hilfe einer virtuell gestreckten Rekonstruktion der Aorta entlang ihrer Längsachse ausgemessen (*Abbildung 6*). Nach diesem Prinzip wurden die Längen L1 bis L6 und die Durchmesser an den Punkten D1 bis D11 ermittelt. Die definierten Messpunkte, die durch sie erfassten Aorten-Abschnitte und das Vorgehen der

Messung sind exemplarisch in *Abbildung 9* dargestellt. Durch Addition der Längen L1 – L6 wurden zusätzlich folgende Gesamtlängen errechnet:

- 1) $L1 + L2 =$ Gesamtlänge Aorta ascendens
- 2) $L3 + L4 =$ Gesamtlänge Aortenbogen
- 3) $L5 + L6 =$ Gesamtlänge Aorta descendens
- 4) Summe L1 bis L6 = Gesamtlänge der Aorta

Abgesehen von den oben beschriebenen Längen und Durchmessern wurde ebenfalls die Bogenmorphologie jedes Patienten ermittelt. Dazu wurde der Umschlagpunkt der Aorta in sagittaler Ebene betrachtet. Lag der höchste Punkt der Aorta im Aortenbogen, also zwischen dem Abgang des Truncus brachiocephalicus und dem Abgang der Arteria subclavia sinistra, so wurde die Morphologie der Aorta als „Typ I Bogen“ bezeichnet. Lag der Scheitelpunkt des Aortenbogens distal der linken A. subclavia, so wurde der Bogen als „Typ II Bogen“ bezeichnet [38, 42]. *Abbildung 8* zeigt exemplarisch die beiden unterschiedlichen Aortenbogenmorphologien.



Abbildung 8: links: „Typ I Bogen“ mit Umschlagpunkt zwischen BCT und A. subclavia sinistra; rechts: „Typ II Bogen“ mit Umschlagpunkt distal der A. subclavia sinistra [38]

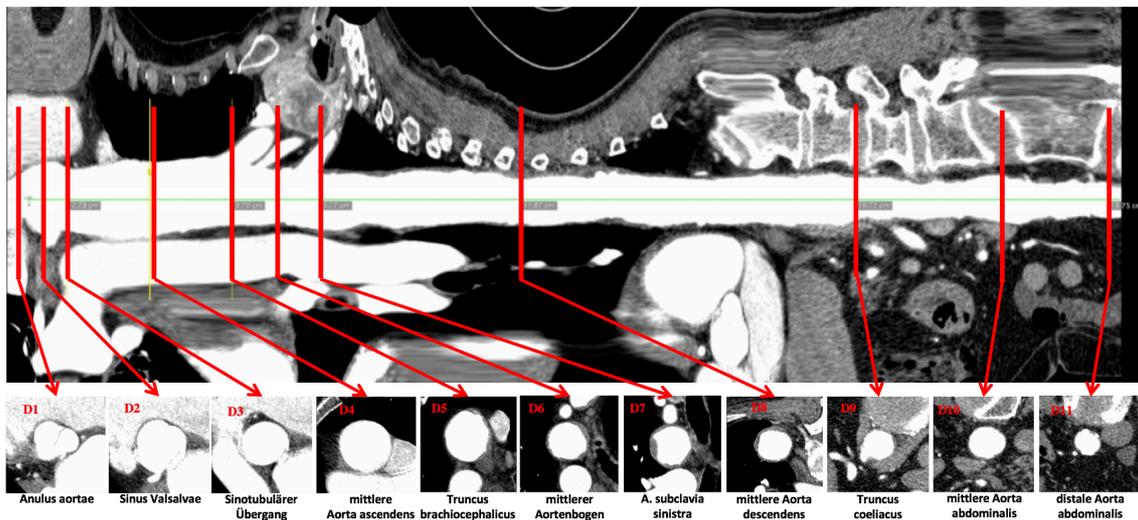
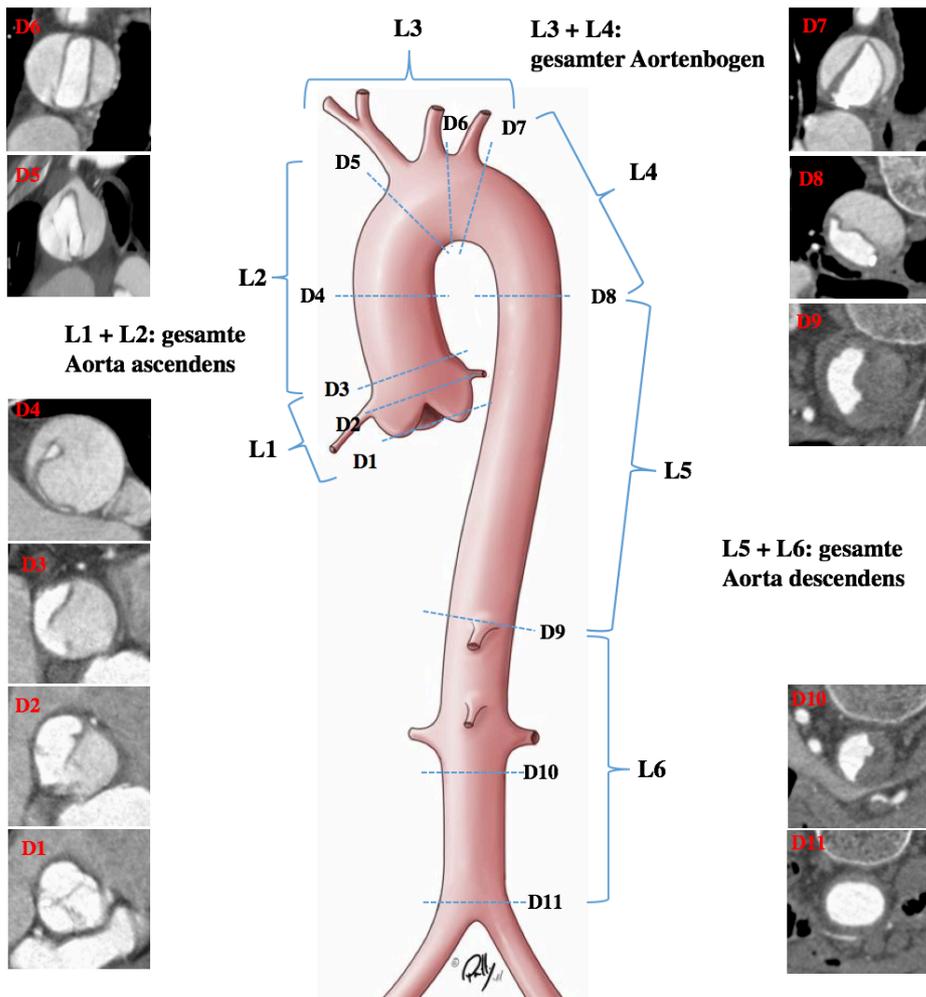


Abbildung 9: Schematische Einteilung der Aorta anhand anatomischer Landmarken, sowie exemplarische Darstellungen der Messpunkte D1-D11. Darunter: CTA-Rekonstruktion der Aorta mit Darstellung der Aortenabschnitte zur Verdeutlichung des Messablaufes. (CTA-Aufnahmen aus der vorliegenden, eigenen Studie)

2.7. Statistische Analyse

Durch Analyse der Schiefe und Kurtosis und unter Zuhilfenahme des Shapiro-Wilk- und Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden die Daten hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. In der deskriptiven Statistik wurden kontinuierliche Daten mit dem Median, dem ersten und dritten Quartil (Q1; Q3) und der Spannweite (Minimum; Maximum) beschrieben und Box-und-Whisker-Plots zur Darstellung derselben genutzt. Nominal skalierte Daten wurden in Prozent angegeben. Um Zusammenhänge und Abhängigkeiten kontinuierlicher Daten zu prüfen, wurde der Spearmans Rangkorrelationskoeffizient ermittelt. Vergleiche einzelner nicht normalverteilter Variablen zwischen den drei Gruppen wurden mit Hilfe eines Abschlusstestprinzips („closed-testing-procedure“) angestellt. Zeigte der vorangehende Kruskal-Wallis-Test hierbei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, folgte im Anschluss ein Mann-Whitney-U-Rangsummentest, um im Sinne eines paarweisen Vergleichs die Unterschiede zu determinieren. Waren hingegen die Bedingungen einer Normalverteilung erfüllt, wurde eine Varianzanalyse (ANOVA; analysis of variance) der drei Gruppen durchgeführt. Ergab diese Analyse ein signifikantes Ergebnis, folgte darauf ein t-Test unabhängiger Stichproben jeweils zweier Gruppen. Der Vergleich kategorial-skalierten Variablen erfolgte durch den Chi-Quadrat-Test nach einem ähnlichen Prinzip: zu Beginn stand der Vergleich zwischen allen drei Gruppen hinsichtlich einer kategorialen Variable (3-mal-2 Test). Bei signifikantem Ergebnis folgte darauf die Untersuchung jeweils zweier Gruppen (2-mal-2 Test). Die in der Auswertung angegebenen p-Werte waren stets zweiseitig. Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$, wurden p-Werte $< 0,05$ als statistisch signifikant definiert. Spearman- Korrelationskoeffizienten von $r = 0,3$ bis $0,5$ wurden definiert als moderate Korrelation, Koeffizienten $r > 0,5$ zeigten eine starke Korrelation der Variablen an. Um im letzten Schritt der Datenanalyse Grenzwerte zur Vorhersage für das Auftreten einer Typ-A-Dissektion definieren zu können, bewerteten wir Receiver Operating Characteristic (ROC) – Kurven der präTAD- und Kontrollgruppe [43]. Dabei war das Ziel, die Parameter der Aorta (Länge und Durchmesser) vor dem Hintergrund zu analysieren eine zuverlässige Prognose hinsichtlich des Auftretens einer Typ-A-Dissektion bei einem präTAD-Patienten aufzustellen. Dazu wurden der prädiktive Wert der einzelnen Parameter überprüft und Grenzwerte definiert, die mit möglichst hoher Spezifität bei guter Sensitivität eine Differenzierung zwischen prä-TAD und

Kontrollgruppe erreichten. Die statistische Analyse und Erstellung aller Diagramme wurde mit IBM SPSS Statistics Premium 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) und Microsoft Excel 2016 (Version 15.26; Microsoft Corporation, Redmond, WA 98052-6399, USA) durchgeführt. Bei der statistischen Auswertung wurde entsprechend der Empfehlung der Europäischen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie vorgegangen [44].

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation:

In dieser Studie wurden die computertomographischen Aufnahmen der Aorta von 380 Patienten ausgewertet, die jeweils entweder der TAD-Gruppe, der präTAD-Gruppe oder der Kontrollgruppe zugeteilt wurden. Die größte Gruppe, die Kontrollgruppe, setzte sich aus 215 Patienten zusammen; die TAD-Gruppe enthielt 150 Patienten und die präTAD-Gruppe 15 Patienten.

3.1.1. Kontrollgruppe

Die 215 Patienten der Kontrollgruppe waren zu 65,1% männlich (n = 140) und 34,9% weiblich (n = 75). Ihr Alter lag zwischen 41 und 96 Jahren (Median = 65,60 Jahre). Die Körpergröße lag im Median bei 171 cm, der kleinste Patient war 152 cm und der Größte 196 cm groß. Das Körpergewicht der Kontrollgruppe schwankte bei einem Minimum von 50 kg und dem Maximum von 140 kg um den Median von 80 kg. Der aus diesen Angaben errechnete BMI lag zwischen 18,37 kg/m² und 45,71 kg/m². Der Median des BMI war in dieser Gruppe 26,12 kg/m². Die Körperoberfläche der Patienten in der Kontrollgruppe lag zwischen 1,5 m² und 2,6 m² (Median = 2,0 m²).

3.1.2. TAD-Gruppe

Der TAD-Gruppe wurden 100 männliche (66,7%) und 50 weibliche Patienten (33,3%) zugeordnet. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der CTA 41 Jahre, der älteste 92 Jahre alt (Median = 67,20 Jahre). Der Median der Körpergröße betrug 175 cm, das Minimum 145 cm, das Maximum 196 cm. Der Median des Körpergewichts betrug, wie schon in der Kontrollgruppe, 80 kg. Die Patienten wogen zwischen 50 kg und 132 kg. Der BMI der Patienten betrug im Median 25,95 kg/m² (Minimum = 18,45 kg/m²; Maximum = 50,3 kg/m²). Die Körperoberfläche entsprach einem Median von 2,0 m² (Minimum = 1,5 m², Maximum = 2,6 m²).

3.1.3. präTAD-Gruppe

In der nur 15 Patienten umfassenden präTAD-Gruppe waren 73,3% der Studienteilnehmer männlich (n = 11) und 26,7% weiblich (n = 4). Das Patientenalter lag zwischen 41 und 85 Jahren (Median = 60,80 Jahre). Die Körpergröße in der präTAD-

Gruppe bewegte sich zwischen 160 cm und 181 cm, der Median lag bei 175 cm. Der leichteste Patient der Gruppe wog 54 kg, der schwerste 115 kg. Der Median des Körpergewichts lag bei 75 kg und der BMI zwischen 20,20 kg/m² und 35,49 kg/m² (Median = 25,83 kg/m²). Die Körperoberfläche in der präTAD-Gruppe betrug im Median 1,9 m² und lag damit leicht unter den Werten der beiden anderen Gruppen. Die niedrigste Körperoberfläche in der Gruppe betrug 1,6 m², die größte lag bei 2,4 m².

3.1.4. Strukturgleichheit

In *Tabelle 1* werden die Altersverteilung und die erhobenen anthropometrischen Daten (Körpergröße, Körpergewicht, BMI, KOF) zwischen den Gruppen miteinander verglichen. Statistisch wurde kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Parametern festgestellt. Weder in Bezug auf die Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen ($p = 0,793$), noch in Bezug auf das Alter ($p = 0,468$), die Körpergröße ($p = 0,384$), das Gewicht ($p = 0,563$), die Verteilung des BMI ($p = 0,458$) oder der Körperoberfläche ($p = 0,675$) unterschritt der p-Wert das Signifikanzniveau von 0,05. Daher wurde im Folgenden von einer Strukturgleichheit der Gruppen hinsichtlich der demographischen und anthropometrischen Daten ausgegangen.

Tabelle 1: Die Verteilung der demographischen und anthropometrischen Daten in den drei Gruppen

	Kontrollgruppe	präTAD-Gruppe	TAD-Gruppe	p - Werte
Gruppengröße	215	15	150	
Anteil Männer	65,1% (n = 140)	73,3% (n = 11)	66,7% (n = 100)	0,793
	Median (Q1-Q3 / Range)	Median (Q1-Q3 / Range)	Median (Q1-Q3 / Range)	
Alter (Jahren)	65,6 (55,0-77,9 / 41-96)	60,8 (52,2-72,4 / 41-85)	67,2 (57,7-75,2 / 41-92)	0,468
Größe (cm)	171 (168-180 / 152-196)	175 (170-178 / 160-181)	175 (168-180 / 145-196)	0,384
Gewicht (kg)	80 (70-90 / 50-140)	75 (69-85 / 54-115)	80 (70-86,5 / 50-132)	0,563
BMI (kg/m²)	26,1 (24,2-29,0 / 18,4-45,7)	25,8 (22,8-27,7 / 20,2-35,5)	26,0 (23,7-28,7 / 18,5-50,3)	0,458
KOF (m²)	2,0 (1,8-2,1 / 1,5-2,6)	1,9 (1,8-2,0 / 1,6-2,4)	2,0 (1,8-2,1 / 1,5-2,6)	0,675

3.2. Demographische und anthropometrische Einflüsse auf die Morphologie der Aorta

Um Veränderungen in der Morphologie der Aorta durch physiologische Alterungsprozesse und die Abhängigkeit der Aortenbeschaffenheit von anthropometrischen Daten, wie beispielsweise Körpergröße und Gewicht, zu ermitteln, wurden die unterschiedlichen Aortenparameter aller erwachsenen Patienten (≥ 18 . Lebensjahr), die im Schockraum der CRONA-Kliniken des Universitätsklinikums Tübingen eine entsprechende CTA-Diagnostik erhalten hatten, analysiert. Dabei wurden auch jene Patienten eingeschlossen, die jünger als 40 Jahre alt waren und dadurch nicht den Einschlusskriterien der Kontrollgruppe entsprachen (Schockraumgruppe). Genauer wurde die lineare Korrelation zwischen den demographischen (Patientenalter) und anthropometrischen Größen (Körpergröße, Gewicht, BMI, KOF) auf der einen Seite und dem Aortendurchmesser, der Länge der einzelnen Aortenabschnitte und der Aortenbogenmorphologie auf der anderen Seite untersucht.

3.2.1. Altersassoziierte Veränderungen der Aortenmorphologie

Bei der Betrachtung der Korrelation zwischen dem Aortendurchmesser und dem Patientenalter, zeigte die Aorta ascendens am Messpunkt D4 eine signifikante ($p < 0,001$) aber nur mäßig starke lineare Korrelation ($r = 0,509$). Die übrigen anthropometrischen Parameter Körpergröße ($p = 0,42$; $r = 0,05$), Körpergewicht ($p < 0,001$; $r = 0,23$), Körpermasseindex (BMI) ($p < 0,001$; $r = 0,24$) und Körperoberfläche ($p = 0,002$; $r = 0,20$) korrelierten hingegen nicht wesentlich mit dem Messpunkt D4. Wie auch in der aufsteigenden Aorta wurde an den folgenden zwei Messstellen eine positive lineare Korrelation des Aortendurchmessers mit dem Alter nachgewiesen: am Truncus brachiocephalicus (D5; $r = 0,523$; $p < 0,001$) und am mittlerer Aortenbogen (D6; $r = 0,519$; $p < 0,001$). An den übrigen Messpunkten wurde hinsichtlich des Durchmessers weder in der Aortenwurzel, noch in der absteigenden thorakalen Aorta eine nennenswerte, signifikante Korrelation mit dem Alter nachgewiesen. An keinem der Messpunkte D1 bis D11 wurde eine signifikante und gleichzeitig starke Korrelation ($r \geq 0,5$) zwischen dem Durchmesser der Aorta und der Größe, dem Gewicht, BMI oder der KOF beobachtet. Auch die bereits genannten positiven Korrelationen zwischen den Punkten D4, D5 und D6 mit dem Patientenalter liegen nur geringfügig über dem Schwellenwert für eine nennenswerte

Korrelation ($r \geq 0,5$). Tabelle 2 zeigt die Korrelationskoeffizienten nach Spearman der Aortendiameter mit dem Alter und den anthropometrischen Daten im Detail.

Tabelle 2: Spearman-Korrelationskoeffizienten der Aortendiameter mit dem Alter und den anthropometrischen Parametern. Die signifikanten Korrelationen sind mit * markiert (Voraussetzung: $p < 0,05$), die relevante Korrelationen sind zusätzlich unterstrichen (Voraussetzung: $r \geq 0,5$).

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11
Alter	0,036	0,273*	0,231*	<u>0,509*</u>	<u>0,523*</u>	<u>0,519*</u>	0,479*	0,480*	0,409*	0,339*	0,231*
Größe	0,256*	0,266*	0,294*	0,052	0,059	0,052	0,086	0,065	0,084	0,143*	0,155*
Gewicht	0,198*	0,234*	0,293*	0,229*	0,235*	0,229*	0,247*	0,263*	0,284*	0,229*	0,261*
BMI	0,099	0,142*	0,191*	0,243*	0,248*	0,237*	0,230*	0,281*	0,297*	0,192*	0,239*
KOF	0,219*	0,249*	0,310*	0,200*	0,208*	0,203*	0,225*	0,232*	0,255*	0,216*	0,252*

Tabelle 3: Spearman-Korrelationskoeffizienten der Längen der Aortensegmente mit dem Alter und den anthropometrischen Parametern. Die signifikanten Korrelationen sind mit * markiert (Voraussetzung: $p < 0,05$), die relevanten Korrelationen sind zusätzlich unterstrichen (Voraussetzung: $r \geq 0,5$).

	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L1 + L2	L3 + L4	L5 + L6	L1 - L6
Alter	0,013	0,331*	0,326*	<u>0,636*</u>	-0,227*	0,097	0,304*	<u>0,641*</u>	-0,099	0,275*
Größe	0,231*	0,131*	-0,024	-0,106	0,384*	0,180*	0,185*	-0,088	0,382*	0,234*
Gewicht	0,083	0,182*	0,168*	-0,083	0,356*	0,133*	0,197*	-0,011	0,309*	0,226*
BMI	-0,018	0,138*	0,213*	-0,006	0,191*	0,043	0,131*	0,064	0,137*	0,141*
KOF	0,116	0,181*	0,144*	-0,100	0,396*	0,154*	0,205*	-0,032	0,352*	0,243*

Bei Betrachtung der Länge der Aorta und ihrer einzelnen Abschnitte fiel eine signifikante positive Korrelation zwischen der Länge des distalen Bogens (L4) und dem Patientenalter auf ($r = 0,636$; $p < 0,001$). Signifikant korrelierte somit auch die gesamte Bogenlänge (L3 + L4) mit dem Alter ($r = 0,641$; $p < 0,001$), die ja ebenfalls den genannten distalen Bogenabschnitt (L4) beinhaltet. Deutlich geringer fiel die lineare Korrelation zwischen den Längenparametern der Aorta ascendens (L2) und des Aortenbogens (L3) mit dem Patientenalter aus. Hier wurde zwar ebenfalls eine signifikante lineare Korrelation

beobachtet (jeweils $p < 0,001$), jedoch waren die Korrelationskoeffizienten mit $r = 0,331$ und $r = 0,326$ deutlich niedriger als im distalen Bogenabschnitt und es lag somit keine starke Korrelation vor. Keine signifikante oder relevante Korrelation wurde zwischen der Aortenwurzel (L1) und der absteigenden thorakalen und abdominellen Aorta (L5; L6) mit dem Patientenalter nachgewiesen. Ebenso korrelierte die Länge der Aorta in fast keinem Segment signifikant mit der Körpergröße oder dem Körpergewicht, dem BMI oder der KOF. Die einzige Ausnahme bildete die Länge der absteigenden thorakalen Aorta (L5). Hier lag eine signifikante jedoch lediglich moderate Korrelation zwischen der Länge und Körpergröße ($p < 0,001$; $r = 0,384$), sowie der Länge und dem Körpergewicht ($p < 0,001$; $r = 0,356$) vor. Die *Tabelle 3* stellt den Überblick über die Korrelationskoeffizienten (Spearman) zwischen der Länge der einzelnen Aortensegmente mit dem Patientenalter sowie den verschiedenen anthropometrischen Daten im Detail dar. Zur weiteren Veranschaulichung der altersbedingten Veränderungen der Aorta zeigt *Abbildung 10* die Zusammenhänge zwischen dem Alter und einigen ausgewählten Aortenparametern. Hier lag das besondere Augenmerk auf der Darstellung der Länge und des Durchmessers der aufsteigenden Aorta (L1 + L2 und D4), sowie der Länge des Aortenbogens (L3 + L4). Neben den Punktwolken sind die linearen Regressionen mit den entsprechenden Geradengleichungen und die jeweiligen 95%-Perzentilen zu sehen. Pro Lebensdekade wuchs der mittlere Durchmesser der aufsteigenden Aorta (D4) im Durchschnitt um 1,4mm. Die Länge der gesamten Aorta ascendens (L1 + L2) nahm in den gleichen Zeitintervallen durchschnittlich um 2,1mm zu. Im Aortenbogen (L3 + L4) wurde sogar eine mittlere Längenzunahme von 7,1mm pro Lebensdekade beobachtet.

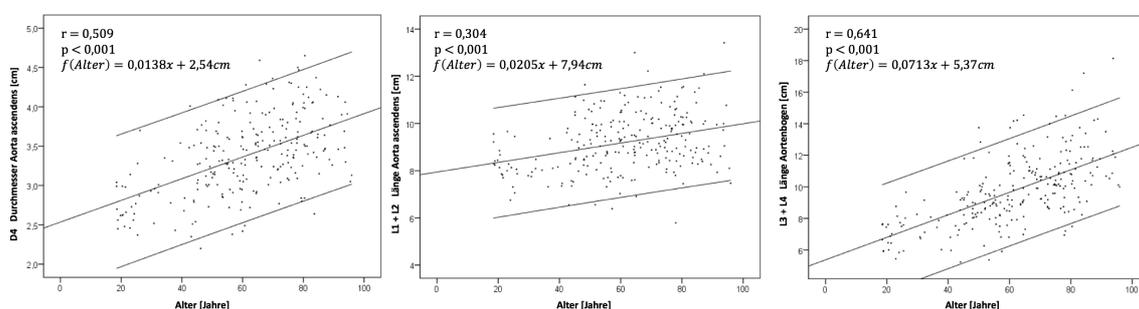


Abbildung 10: Das Patientenalter und ausgewählte morphologische Parameter der Aorta: die linearen Regressionen mit den geeigneten Geradengleichungen und den jeweiligen 95%-Perzentilen

3.3. Der Einfluss der arteriellen Hypertonie auf die Aortenmorphologie

Die drei Studiengruppen wurden auf das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie überprüft. Zur weiteren Unterscheidung wurde dabei die Einnahme von drei oder mehr antihypertensiven Medikamenten als ein „massiver Hypertonus“ definiert (siehe *1.3 Klinische und Demographische Daten*). Im nächsten Schritt wurde ein Vergleich zwischen den Gruppen angestellt, und schließlich mittels linearer Korrelation der Einfluss der arteriellen Hypertonie auf die Aortenmorphologie analysiert.

In der Kontrollgruppe litten 43,3% der Patienten (n = 93) an einer dokumentierten arteriellen Hypertonie. Dem standen in der TAD-Gruppe 66,0% (n = 99) und in der präTAD-Gruppe sogar 86,7% (n = 13) Patienten mit arterieller Hypertonie gegenüber. Damit lag der Anteil der Patienten mit einer arteriellen Hypertonie in der Kontrollgruppe signifikant unter dem entsprechenden Anteil in den beiden anderen Gruppen (Kontrollgruppe vs. präTAD-Gruppe $p = 0,001$; Kontrollgruppe vs. TAD-Gruppe $p < 0,001$). Die präTAD- und TAD-Gruppe hingegen unterschieden sich diesbezüglich nicht signifikant ($p = 0,103$). Hinsichtlich der Verteilung des massiven Hypertonus zeigte sich ein sehr ähnliches Bild. Während der Anteil der Patienten mit einer massiven Hypertonie in der Kontrollgruppe mit 7,0 % sehr klein war (n = 15), war er in der TAD-Gruppe mit 27,3 % (n = 41) und in der präTAD-Gruppe mit 40% (n = 6) deutlich größer. Erneut wurde ersichtlich, dass sich die TAD-Gruppe und die präTAD-Gruppe bezüglich des Vorkommens der massiven Hypertonie nicht signifikant unterschieden ($p = 0,302$), während der Unterschied zwischen der präTAD-Gruppe bzw. der TAD-Gruppe und der Kontrollgruppe (jeweils $p < 0,001$) hoch signifikant war. In der Kontrollgruppe korrelierte das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie signifikant ($p < 0,001$) aber schwach ($r = 0,295$) mit dem Durchmesser der Aorta ascendens (D4) und des Aortenbogens (jeweils $p < 0,001$; D5 $r = 0,321$; D6 $r = 0,320$; D7 $r = 0,292$). An den übrigen Messpunkten betrug der Korrelationskoeffizient jeweils deutlich unter $r = 0,3$; somit lag hier keine relevante Korrelation zwischen dem Aortendurchmesser und einer Hypertonie vor. Mit Ausnahme des distalen Bogensegments (L4; $r = 0,253$; $p < 0,001$) wiesen die Längenparameter keine nennenswerte Korrelation mit der arteriellen Hypertonie auf. Insbesondere in der aufsteigenden Aorta (L2) wurde keine Korrelation mit einem Bluthochdruck nachgewiesen. Im Altersvergleich wurde deutlich, dass die

Patienten mit einer Hypertonie im Durchschnitt 15 Jahre älter waren als normotensive Patienten (71,6 Jahre gegenüber 56,6 Jahre; $p < 0,001$; $r = 0,398$). Daher wurde davon ausgegangen, dass sich die beiden Variablen „Alter“ und „Hypertonie“ gegenseitig bedingen und beeinflussen. Dieser Zusammenhang wird in *Abbildung 11* verdeutlicht.

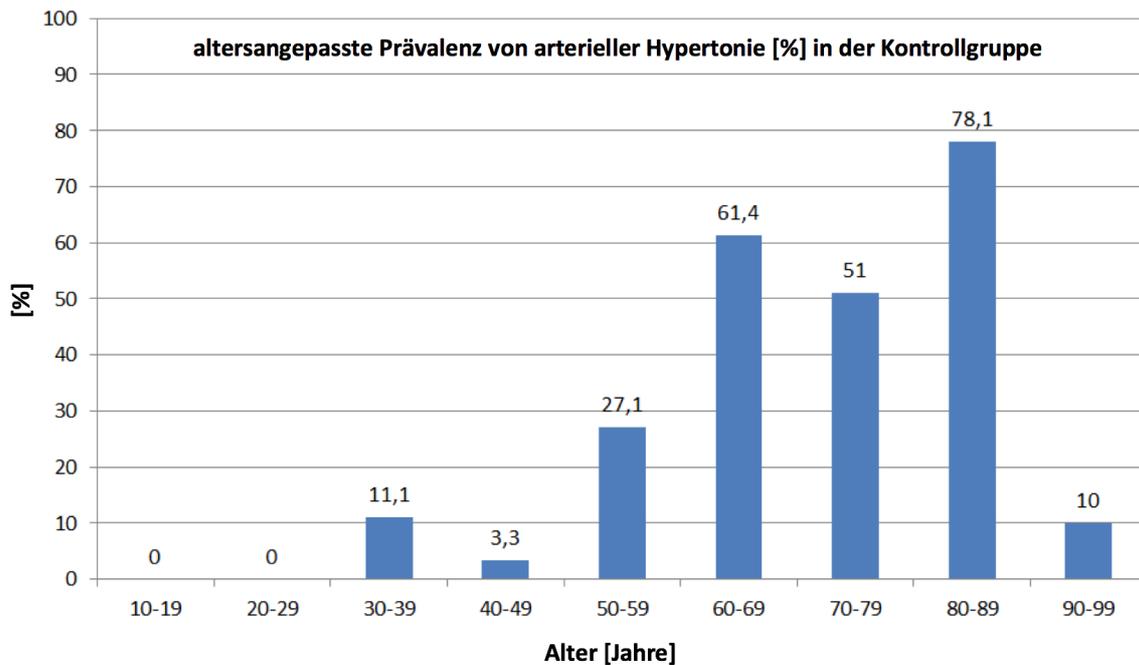


Abbildung 11: Die Prävalenz der Hypertension in Abhängigkeit vom Patientenalter in der Kontrollgruppe

3.4. Die Morphologie der Aorta im Vergleich zwischen den Gruppen

Beim Vergleich der drei Studiengruppen hinsichtlich des Durchmessers der Aorta fiel auf, dass sich die drei Gruppen an jedem der elf Messpunkt D1 bis D11 signifikant unterschieden. Bei der genaueren Betrachtung der Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe in D1 bis D11 ($p \leq 0,002$) und den beiden anderen Gruppen, der präTAD- und TAD-Gruppe, deutlich. Im Vergleich dazu wurden signifikante Unterschiede zwischen der präTAD- und der TAD-Gruppe lediglich an den Messpunkten D3 bis D7 nachgewiesen, also in der aufsteigenden Aorta und dem Aortenbogen (jeweils $p < 0,05$). Dementsprechend gab es keine signifikanten Unterschiede der Aortendurchmesser zwischen der präTAD- und TAD-Gruppe in D1 und D2 (Aortenwurzel), sowie in D8 bis D11 (absteigender Anteil der Aorta). Der p-Wert lag hier jeweils über dem Signifikanzniveau von $p = 0,05$. Die zahlenmäßig größten Unterschiede im Durchmesser fanden sich in der medialen Aorta ascendens (D4). In der Kontrollgruppe lag der mittlere Diameter an dieser Stelle bei 35 mm (Q1-Q3: 31-38 mm; Range: 22-47 mm). In der präTAD-Gruppe betrug der Durchmesser 43 mm (Q1-Q3: 39-46 mm; Range: 37-77 mm) und in den TAD-Aorten 50 mm (Q1-Q3: 45-56 mm; Range: 34-94 mm). Den laut aktuellen Leitlinien [3] geltenden Grenzwert von 55 mm Durchmesser in der Mitte der aufsteigenden Aorta (D4) zur Indikationsstellung einer elektiven prophylaktischen Operation erreichte in der Kontrollgruppe keiner der Patienten. 93% der präTAD- und 67% der TAD-Aorten lagen ebenfalls unter diesem Wert. *Abbildung 12* zeigt die aortalen Durchmesser der drei Gruppen im Vergleich an den elf Messpunkten entlang der Aorta (Box-Whisker-Plots). Die *Tabelle 4* gibt einen Überblick über die Aortendimensionen in den Gruppen entlang der Messpunkte bzw. bezüglich der Aortenabschnitte. Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass der Aortendurchmesser in jedem Messpunkt in der TAD- und präTAD-Gruppe signifikant größer war, als in der aortengesunden Kontrollgruppe. Zudem konnte eine Zunahme des Durchmessers zwischen der präTAD- und der TAD-Gruppe nachgewiesen werden.

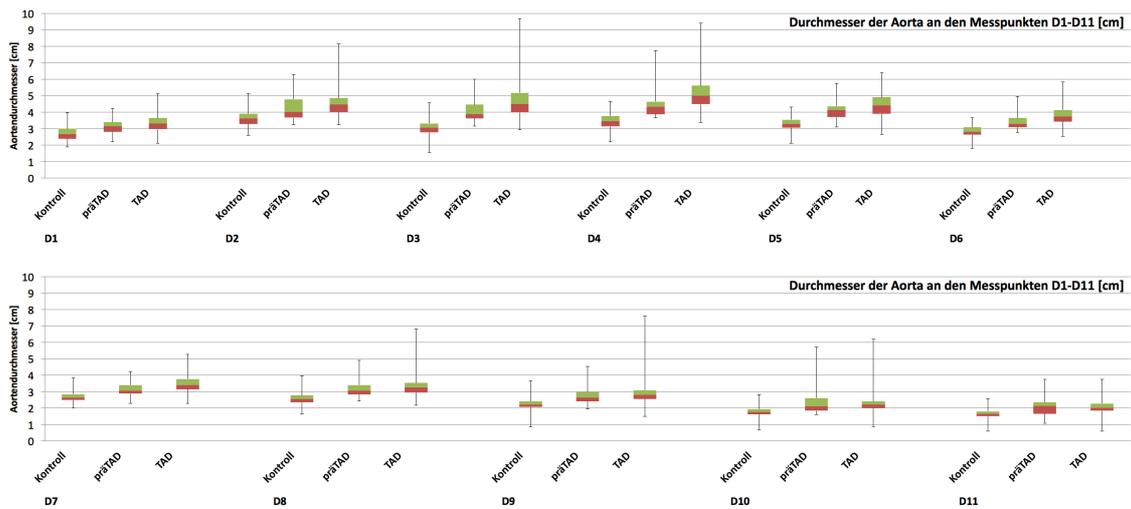


Abbildung 12: Vergleichende Darstellung (Box-Whisker-Plots) der Durchmesser (cm) der Aorta an den Messpunkten D1 - D11 in den drei Studiengruppen

Bezüglich der Länge unterschieden sich die drei Studiengruppen in ähnlicher Weise wie schon zuvor bei der Betrachtung der Durchmesser. Die Varianzanalyse ergab signifikante ($p < 0,001$) Unterschiede hinsichtlich aller Segmentlängen zwischen allen Gruppen. Dabei unterschied sich die Länge jedes einzelnen Abschnitts L1 bis L6 der TAD-Aorten signifikant von denen der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Auch die präTAD-Gruppe unterschied sich signifikant bezüglich der Aorta ascendens (L2; $p < 0,001$), dem Aortenbogen (L3; $p = 0,006$) und dem distalen Bogen (L4; $p = 0,005$) von der Kontrollgruppe. Die Aortenwurzel (L1), die absteigende Aorta (L5) und die Bauchaorta (L6) hingegen wiesen keine signifikanten Längenunterschiede zwischen den beiden genannten Gruppen auf. Die TAD- und die präTAD-Gruppe zeigten hingegen keinerlei signifikante Längenunterschiede. Die deutlichste zahlenmäßige Längenzunahme wurde in der Aorta ascendens (L2) beobachtet. Hier betrug die mittlere Länge in der Kontrollgruppe 70 mm (Q1-Q3: 64-77 mm; Range: 40-107 mm). Mit 86 mm (Q1-Q3: 76-95 mm; Range: 55-102 mm) in der präTAD-Gruppe und 92 mm (Q1-Q3: 82-99 mm; Range: 35-124 mm) in der TAD-Gruppe war die mittlere Länge jeweils signifikant ($p < 0,001$) länger als in der Kontrollgruppe. Der sinotubuläre Übergang, und damit der zur Längenbestimmung wichtige Messpunkt D3 ist bei aneurysmatischen und dissezierten Aorten oft kaum eindeutig zu identifizieren, da er oft durch das geweitete Aortenlumen verstrichen ist (siehe auch 4.1.1. Limitationen – technische Aspekte). Um dadurch hervorgerufene Fehlmessungen bezüglich der Länge der aufsteigenden Aorta zu vermeiden, wurde

zusätzlich die additive Länge der gesamten Aorta ascendens (L1 + L2 = Aortenwurzel + Aorta ascendens), sowie des vollständigen Aortenbogens (L3 + L4 = Aortenbogen + distaler Bogen) analysiert. Die Landmarken Aortenklappe und Truncus brachiocephalicus waren immer eindeutig identifizierbar. In der Kontrollgruppe betrug die Länge der Aorta ascendens (L1 + L2) im Durchschnitt 93 mm (Q1-Q3: 85-101 mm; Range: 58-134 mm). Sowohl die Länge der Aorten in der präTAD- Gruppe mit 111 mm (Q1-Q3: 100-121 mm; Range: 76-129 mm) als auch die in der TAD-Gruppe (117 mm; Q1-Q3: 107-127 mm; Range: 58-150 mm) waren signifikant länger ($p < 0,001$). Ähnlich signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) lagen zwischen den Gruppen auch bezüglich der Länge des gesamten Aortenbogens (L3 + L4) vor. In der Kontrollgruppe betrug die mittlere Länge 99mm (Q1-Q3: 88-114 mm; Range: 52-181 mm), in der präTAD-Gruppe 117 mm (Q1-Q3: 105-132 mm; Range: 87-166 mm) und in der TAD-Gruppe 118 mm (Q1-Q3: 107-130 mm; Range: 70-191 mm). Diesen signifikanten Längenzuwachs von der Kontrollgruppe bis hin zur TAD-Gruppe verdeutlicht die grafische Darstellung in *Abbildung 13*, in der, wie schon zuvor bei den Durchmessern, die einzelnen Längen der drei Gruppen vergleichend nebeneinandergestellt werden. *Tabelle 4* listet die einzelnen Durchmesser und Längen in den drei unterschiedlichen Studiengruppen auf.

Tabelle 4: Überblick über die Aortendurchmesser (D1-D11) in den drei Studiengruppen, sowie die Längen der einzelnen Aortenabschnitte (L1-L6).

Gruppe		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L1 + L2	L3 + L4	L5 + L6	L1 - L6	
Kontroll	Median	2,67	3,64	3,05	3,46	3,29	2,82	2,65	2,57	2,23	1,78	1,66	2,25	7,04	3,64	6,29	17,40	12,83	9,29	9,91	30,34	49,31	
	Minimum	1,90	2,59	1,57	2,20	2,13	1,81	1,43	1,75	1,55	1,11	0,98	1,42	4,04	2,35	2,53	11,55	8,17	5,79	5,23	23,10	40,61	
	Maximum	3,98	5,14	4,57	4,65	4,31	3,66	3,57	3,97	5,73	5,90	5,86	3,20	10,73	8,66	14,24	25,85	19,66	13,42	18,14	39,60	63,52	
	Perzentile	25	2,39	3,30	2,77	3,14	3,05	2,63	2,49	2,35	2,07	1,64	1,51	2,01	6,40	3,26	5,29	15,96	11,83	8,54	8,75	28,37	46,81
		75	3,00	3,92	3,32	3,77	3,55	3,09	2,85	2,77	2,41	1,94	1,80	2,50	7,72	4,04	7,52	18,78	13,89	10,10	11,35	32,34	53,17
präTAD	Median	3,14	4,02	3,87	4,32	4,14	3,29	3,06	3,05	2,63	2,11	2,14	2,41	8,61	3,99	7,71	18,53	14,11	11,12	11,68	31,93	55,25	
	Minimum	2,20	3,26	3,15	3,67	3,12	2,78	2,50	2,51	2,32	1,68	1,51	1,88	5,50	3,04	5,56	13,30	10,17	7,62	8,68	28,23	45,25	
	Maximum	4,22	6,28	6,00	7,74	5,76	4,95	4,59	4,95	3,90	3,48	3,14	3,12	10,15	5,72	11,55	21,70	15,63	12,86	16,61	36,69	64,83	
	Perzentile	25	2,81	3,68	3,63	3,89	3,71	3,08	2,89	2,84	2,43	1,85	1,67	2,07	7,62	3,84	6,57	16,67	12,52	9,97	10,46	30,22	53,01
		75	3,39	4,79	4,46	4,64	4,36	3,65	3,41	3,41	2,99	2,63	2,35	2,61	9,52	4,70	8,33	20,28	14,93	12,07	13,21	34,88	58,71
TAD	Median	3,32	4,46	4,49	5,00	4,42	3,75	3,41	3,26	2,80	2,22	2,02	2,56	9,20	4,42	7,32	18,44	13,75	11,72	11,84	32,50	56,31	
	Minimum	2,11	3,24	2,93	3,38	2,67	2,54	2,32	2,27	2,03	1,29	1,40	1,46	3,46	2,65	3,27	13,85	8,38	5,76	7,04	25,74	46,64	
	Maximum	5,14	8,14	9,68	9,40	6,39	5,83	6,23	5,53	4,58	4,58	3,06	4,80	12,36	8,72	14,54	26,96	18,56	14,99	19,10	40,94	73,27	
	Perzentile	25	2,98	4,01	3,99	4,50	3,91	3,44	3,16	2,94	2,57	2,01	1,85	2,26	8,24	3,80	6,41	17,17	12,77	10,69	10,65	30,50	53,07
		75	3,65	4,86	5,18	5,62	4,91	4,14	3,77	3,54	3,10	2,42	2,28	2,91	9,91	4,96	8,53	19,85	15,15	12,68	12,96	34,21	58,95

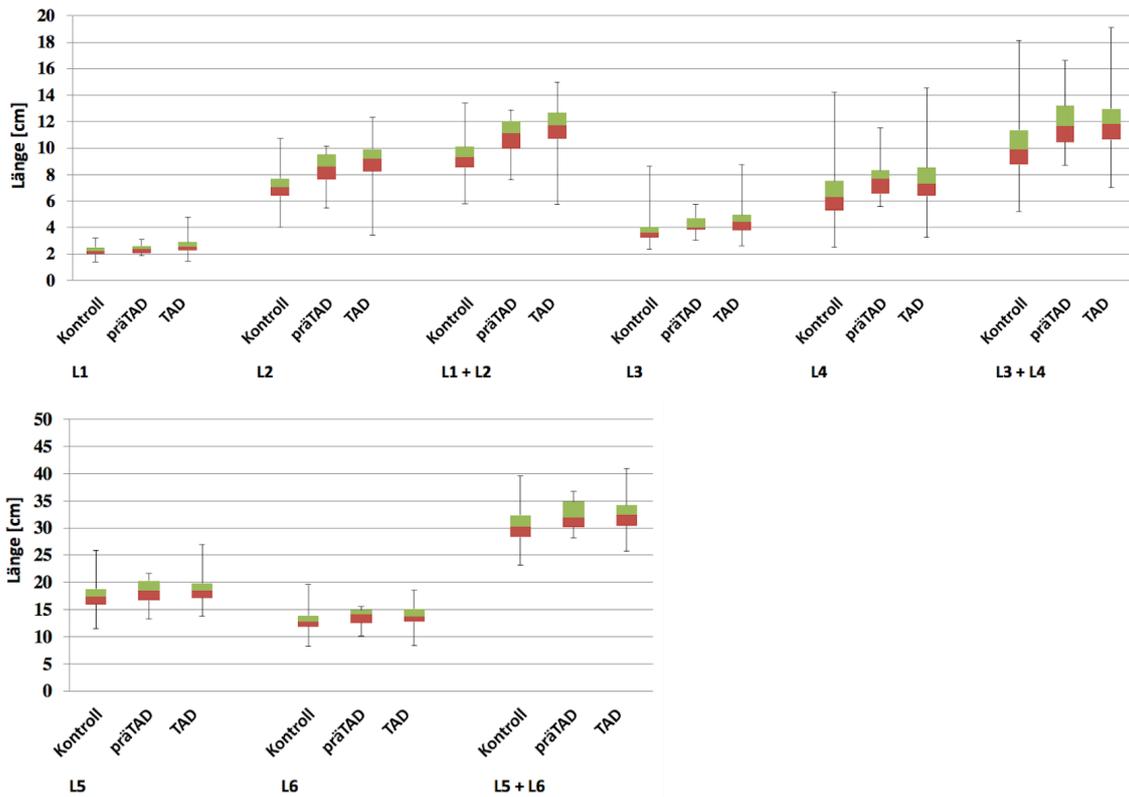


Abbildung 13: Vergleichende Darstellung (Box-Whisker-Plots) der Länge (cm) der einzelnen Aortensegmente L1 bis L6 sowie die additiven Längen in den drei Studiengruppen

3.5. Die Aortenbogenmorphologie

Die signifikanten Unterschiede zwischen der präTAD- und TAD-Gruppe auf der einen Seite und der Kontrollgruppe auf der anderen Seite beschränkten sich nicht nur auf die Aortendurchmesser und Längen. Auch das Bild der Aortenbögen unterschied sich zwischen den Gruppen. Der Scheitelpunkt, also der höchste Punkt des Aortenbogens, lag bei 76,3 % der Patienten der Kontrollgruppe zwischen den supraaortalen Gefäßen. Laut Definition (siehe 2.6 Messablauf) handelte es sich also in der Mehrheit der Fälle in der Kontrollgruppe um einen physiologischen Typ I Bogen. Bei lediglich 23,7 % der Kontrollgruppenpatienten lag der Umschlagpunkt stromabwärts der linken Arteria subclavia, was definitionsgemäß dem Typ II Bogen entspricht. Das Vorhandensein einer solchen Typ II Bogenmorphologie korrelierte signifikant aber nur schwach mit dem Alter der Patienten ($r = 0,419$; $p < 0,001$) und der Diagnose „arterielle Hypertonie“ ($r = 0,301$; $p < 0,001$). Bei den beiden anderen Studiengruppen, der präTAD- und der TAD-Gruppe,

lag signifikant häufiger ein Typ II Bogen vor. In der präTAD-Gruppe betrug der Anteil 60,0% ($p = 0,002$), in der TAD-Gruppe hatten 46,7% ($p < 0,001$) der Patienten eine Typ II Aortenbogenmorphologie. Einmal mehr ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen TAD und präTAD nachweisen ($p = 0,326$).

3.6. Der prognostische Wert der Variablen

Um aus den gewonnenen Daten über die Aortendurchmesser und -länge eine Vorhersage hinsichtlich der Auftrittswahrscheinlichkeit einer Stanford Typ A Dissektion treffen zu können, wurde die Überlegung angestellt, anhand der erhobenen Daten einen möglichst präzisen prognostischen Test zu entwickeln. Dabei war von besonderer Bedeutung, das Risiko einer falsch positiven Testung möglichst gering zu halten, um die Patienten zukünftig nicht unnötig dem Risiko einer elektiven Operation der Aorta ascendens auszusetzen (siehe 1.6. *Prognose der TAD im Spontanverlauf und unter Therapie*). Um dies zu gewährleisten, wurden in der anschließenden ROC-Analyse die Aorten-Parameter ausgewählt, die eine höchstmögliche Spezifität aufwiesen. Die Sensitivität wurde demgegenüber nachrangig behandelt, wobei sie natürlich auch maximiert werden sollte. Wie bereits angesprochen wurde der prognostische Wert der verschiedenen Variablen hinsichtlich der Auftrittswahrscheinlichkeit einer Aortendissektion mittels einer ROC-Analyse untersucht [43]. Die sogenannte „area under the curve“ der ROC-Analyse (kurz: ROC-AUC) trifft eine Aussage über den Unterscheidungswert einzelner Variablen. Dabei zeigt eine ROC-AUC von 0,5 keine Diskriminierung an, während ein Wert von 1,0 für eine optimale Diskriminierung steht. Wir analysierten nach diesem Prinzip die verschiedenen Parameter der Kontrollgruppe und der präTAD-Gruppe. In *Tabelle 5* sind die ROC-AUC-Werte ausgewählter Variablen zu sehen. Die hier nicht dargestellten Variablen zeigten einen niedrigeren ROC-AUC-Wert und wurden daher nicht berücksichtigt.

Der Durchmesser der aufsteigenden Aorta (D4) wies einen hohe ROC-AUC-Wert von 0,912 auf. Beträgt der Durchmesser an diesem Messpunkt 45 mm, unterscheidet er mit einer Spezifität von 0,98 und einer Sensitivität von 0,33 zwischen einem Patienten der Kontrollgruppe und einem Patienten der präTAD-Gruppe. Je größer der Diameter war, desto näher lag die Spezifität bei 1,0; jedoch sank dementsprechend die Sensitivität, sodass eine Unterscheidung zwischen den beiden Gruppen nur noch seltener gelang.

Tabelle 5: Ausgewählte Variablen der ROC-AUC Analyse

Aortenparameter	ROC-AUC	Länge/ Durchmesser (mm)	Sensitivität	Spezifität
Durchmesser Sinotubulärer Übergang	0.924	40	0.27	0.97
(D3)		45	0.20	0.99
		50	0.13	1.0
Durchmesser Aorta ascendens	0.912	45	0.33	0.98
(D4)		50	0.13	1.0
		55	0.06	1.0
Länge Aorta ascendens	0.788	90	0.33	0.96
(L2)		95	0.20	0.98
		100	0.07	0.99
Gesamtlänge Aufsteigende Aorta	0.787	115	0.40	0.96
(L1 + L2)		120	0.27	0.98
		125	0.09	0.99
Gesamtlänge Aortenbogen	0.747	135	0.2	0.94
(L3 + L4)		140	0.07	0.96
		145	0.07	0.98
Bogenmorphologie	0.681	Typ II Bogen	0.60	0.76

Beispielsweise lag bei einem Durchmesser von 55 mm am Messpunkt D4 die Spezifität zwar bei 1,0, die Sensitivität betrug hingegen nur noch 0,06. Einen noch höheren ROC-AUC-Wert als der Messpunkt D4 erreichte nur der Durchmesser am sinotubulären Übergang (D3). Hier lag die ROC-AUC bei 0,924. Die Länge der Aorta ascendens (L2), welche ihren Ursprung in D3 findet, wies eine ROC-AUC von 0,788 auf. Aufgrund der technisch schwierigen Identifikation des Messpunktes D3 (siehe dazu *Limitationen der vorliegenden Studie: 4.1.1. Computertomographie, technische Aspekte*) wurden diese beiden Parameter (D3 und L2) in der weiteren Analyse jedoch weitestgehend außer Acht gelassen. Die einfacher zu bestimmenden additiven Längenparameter der vollständigen Aorta ascendens (L1 + L2) und des vollständigen Bogens (L3 + L4) wiesen ROC-AUC-Werte von 0,787 beziehungsweise 0,747 auf. Die Aorta ascendens (L1 + L2) zeigte bei einer Länge von 115 mm eine Spezifität von 0,96 und eine Sensitivität von 0,40. Eine um 5mm längere aufsteigende Aorta (L1 + L2 = 120 mm) resultierte in einer höheren Spezifität (0,98) dafür jedoch auch in einer geringeren Sensitivität (0,27). Deutlich

ungünstiger stellte sich dahingegen die Beziehung zwischen Spezifität und Sensitivität bei der Analyse der Länge des Aortenbogens (L3 + L4) dar. Bei einer Länge von 140 mm lag die Spezifität zwar bei 0,96, die Sensitivität betrug jedoch lediglich 0,07. Auch eine Erhöhung des Grenzwertes für die Bogenlänge (L3 + L4) auf 145 mm verbesserte diese Situation nicht wesentlich. Zwar stieg die Spezifität auf 0,98, die Sensitivität blieb jedoch bei dem unbefriedigenden Wert von 0,07.

4. Diskussion

4.1. Limitationen der vorliegenden Studie

4.1.1. Computertomographie und technische Aspekte

An die in dieser Studie analysierten CTA-Aufnahmen wurden hinsichtlich der Aufnahmequalität besondere Anforderungen gestellt. Um eine präzise Vermessung der Aorta zu gewährleisten, mussten mögliche Bewegungsartefakte so gering wie möglich gehalten werden. Insbesondere im Bereich der Aortenwurzel, also in unmittelbarer Nachbarschaft zum schlagenden Herzen, stören Bewegungsartefakte die Aufnahme der computertomographischen Bilder, da diese über unterschiedliche Phasen des Herzzyklus hinweg angefertigt werden. Moderne CT-Scanner umgehen dieses Problem, indem sie die Aufnahmen EKG-getriggert anfertigen und die Bilder nur in der Diastole erfassen. Eine weitere Möglichkeit ist die Flash-Technik (siehe 2.5 *Computertomographie*), bei der die Aufnahmegeschwindigkeit derart erhöht wird, dass kardiale Bewegungsartefakte kaum oder gar nicht auftreten. Um jedoch eine möglichst hohe und ausreichende Fallzahl für die Studie zu generieren und statistisch relevante Gruppengrößen (besonders in der TAD- und präTAD-Gruppe) zu erhalten, wurden in dieser Studie CTA-Aufnahmen analysiert, die nicht älter als zehn Jahre waren. Aus diesem Grund entstanden nicht alle CTA-Bilder mit den geschilderten modernsten Techniken. Dennoch waren sämtliche Bilder von ausreichend hoher Qualität, obwohl sie anteilig in kritischen Notfallsituationen entstanden waren und zum Zeitpunkt der CTA-Aufnahme eine hohe diagnostische Dringlichkeit vorgelegen hatte.

Eine weitere grundsätzliche Hürde bei der Vermessung der Aorta lag in der erschwerten Abgrenzbarkeit der Intima vom eigentlichen Lumen des Gefäßes z.B. durch eine suboptimale Kontrastmittelverteilung oder intraluminal gelegenen Thromben. Zudem birgt die Erfassung des Aortendurchmessers mit linearen Messwerkzeugen das Risiko von Fehlmessung. Wie in 2.6 *Bildverarbeitungsprogramm und Messablauf* bereits geschildert, ist die Aorta nicht immer streng kreisförmig, sodass eine lineare Messung des Durchmessers unter diesen Umständen nicht absolut exakt ist. Auch eine dezentrale Positionierung des Messinstruments führt zu Fehlmessungen und Ungenauigkeiten hinsichtlich des Diameters. Daher wurde in dieser Studie der idealisierte Aortendurchmesser unter Zuhilfenahme des einfacher und sicherer zu bestimmenden Umfangs der Aorta mittels der Kreisformel ($\text{Durchmesser} = \text{Umfang} / \pi$) errechnet.

Im Laufe der Datenerhebung stellten wir fest, dass eine sichere Identifizierung des sinotubulären Übergangs (STJ, D3) häufig nicht zweifelsfrei durchzuführen und daher nur sehr begrenzt als anatomische Landmarke zu verwenden war. Dafür lassen sich zwei Gründe nennen. Zum einen liegt der sinotubuläre Übergang in unmittelbarer Nähe zur Aortenwurzel bzw. dem schlagenden Herzen, sodass Bewegungsartefakte die Bildqualität beeinträchtigen. Häufiger beobachteten wir jedoch, dass der sinotubuläre Übergang bei ektatischen, aneurysmatischen oder dissezierten Aorten verstrichen war. Aufgrund der fehlenden Reproduzierbarkeit erwies sich diese Landmarke als unzuverlässig. Die exakte Längenbestimmung entlang der Zentrallinie zwischen dem sinotubulären Übergang (D3, STJ) und dem Truncus brachiocephalicus (D5, BCT) war nur schwer möglich, sodass für zukünftige routinemäßigen Vermessungen der Aorta ascendens andere anatomische Landmarken sinnvoller erschienen. So wurden ebenfalls die additive Länge der Aortenwurzel (L1) und der Aorta ascendens (L2) errechnet, also die Gesamtlänge der aufsteigenden Aorta (L1 + L2) begrenzt durch die einfach und in jedem Falle eindeutig zu identifizierenden und gut reproduzierbaren Landmarken „Aortenklappenannulus“ (D1) und den Abgang des Truncus brachiocephalicus (D5). Im zukünftig routinemäßigen Einsatz minimiert dieses Vorgehen die Wahrscheinlichkeit einer Fehlmessung.

4.1.2. Studiendesign und Analyse der erhobenen Daten

Die vorliegende Studie untersucht drei verschiedene Patientengruppen hinsichtlich der verschiedenen Aortenparameter und versucht im zweiten Schritt, anhand dieser Daten eine Vorhersage zur Auftrittswahrscheinlichkeit einer Aortendissektion zu treffen, beziehungsweise einen Test zu generieren, der einer möglichst großen Patientengruppe vor Auftreten eben dieser Erkrankung eine prophylaktische Operation ermöglicht. Um valide Daten zu erhalten, sollte die Patientenzahl naturgemäß größtmöglich sein. Die präTAD-Gruppe war mit lediglich 15 Patienten recht klein, insbesondere in Hinblick darauf, dass die für die Gesamtauswertung wichtige ROC-Analyse auf dieser Gruppe basierte. Eine entsprechend größere Gruppe hätte hinsichtlich der Vorhersagegenauigkeit einer Typ A Dissektion validere Ergebnisse ergeben. Ein weiterer Vorteil einer größeren Patientenzahl in der präTAD-Gruppe hätte die Möglichkeit eröffnet eine „Lerngruppe“ und eine „Bestätigungsgruppen“ zu bilden („learning and confirming groups“), dadurch

gefundene Zusammenhänge überprüfen zu können und schlussendlich so die Validität der Ergebnisse zu verbessern. Patienten, die den Einschlusskriterien der präTAD-Gruppe entsprechen, sind jedoch selten, da nur ein geringer Anteil der TAD-Patienten vor Auftreten der Aortendissektion eine geeignete CTA-Diagnostik aufgrund nicht-aortaler Erkrankungen erhält. Um dieses Problem zu lösen und eine angemessene Gruppengröße zu erhalten, sind retrospektive multizentrische Patientenrekrutierungen von präTAD-Patienten nötig.

Ein retrospektives Studiendesign gewährleistet jedoch keine methodisch einwandfreie Patientenrekrutierung, da Stichprobenverzerrungen bei nicht zufällig generierten Studiengruppen wahrscheinlich sind („Selection bias“). Statistisch validere Daten hätte ein prospektives Studiendesign mit randomisierter Patientenrekrutierung gewährleistet und eine methodisch hochwertige Bestimmung von Risikofaktoren für die TAD zur Folge gehabt. Eine prospektive Arbeit jedoch war und wird auch in zukünftigen Studien aufgrund erheblicher methodischer und ethischer Probleme schwer möglich sein. Zum einen müsste aufgrund der niedrigen Prävalenz der Stanford Typ A Dissektion eine sehr große Patientenzahl generiert werden, um im zweiten Schritt eine ausreichend große präTAD-Gruppe zu identifizieren und zuverlässige Ergebnisse zu erhalten. Zum anderen wäre zur Datenerhebung bei diesen klinisch gesunden Probanden eine CTA-Diagnostik unvermeidlich und sie würden der hohen Strahlenbelastung dieser Untersuchung zu rein wissenschaftlichen Zwecken ausgesetzt. Darüber hinaus müsste man eine relevante Anzahl von Patienten dem erheblichen Risiko einer manifesten TAD aussetzen, da das Auftreten einer TAD ein Zielkriterium einer solchen Studie wäre. Das in dieser Arbeit angewandte retrospektive Studiendesign wurde als zielführender Kompromiss zwischen einer statistisch und methodisch perfekteren Studie (prospektives Design mit randomisierter großer Patientengruppe) und einer ethisch einwandfreien Patientenbehandlung angesehen, da ein studienbedingtes Risiko vermieden und dennoch statistisch valide Ergebnisse generiert wurden.

4.1.3. Statistische Methoden

Wie im Methodenteil beschrieben wurden die kontinuierlichen Variablen, also vornehmlich der Aortendurchmesser und die Aortensegmentlängen, in allen Fällen auf das Vorliegen von Normalverteilungen beziehungsweise einer Verteilungsfreiheit unter

Zuhilfenahme der Schiefe, Kurtosis und des Shapiro-Wilk-Tests geprüft. In etwa 30-40% der Messpunkte lagen Normalverteilungen vor (nach Schiefe/Kurtosis 30,3%; nach Shapiro-Wilk-Test 39,4%). Jedoch lag an keinem der Messpunkte beziehungsweise an keinem der erhobenen Parameter in allen drei Gruppen (Kontroll-, präTAD- und TAD-Gruppe) gleichzeitig eine Normalverteilung vor. Es wurde an jedem Messpunkt immer in mindestens einer der drei Gruppen oder in mindestens einem der beiden Testverfahren eine Verteilungsfreiheit festgestellt. Aus diesem Grund und zur Wahrung der methodischen Übersichtlichkeit und Nachvollziehbarkeit wurde in der deskriptiven - und entsprechend auch induktiven Statistik - konsequent die Verteilungsfreiheit angenommen. Entsprechend wurden als Lage- und Streumaße nur der Median, die Quartile und nichtparametrische Tests gewählt. Es wurden die linearen Korrelationen zwischen kontinuierlichen Parametern (Alter und anthropometrische Daten) bestimmt. Betrachtet man das Alter und die anthropometrischen Parameter als Prädiktoren für das Kriterium Aortenmorphologie, so lassen sich die genannten Zusammenhänge auch als einfache lineare Regressionen betrachten. Auf die Analyse der multiplen linearen Regressionen wurde aufgrund der Gruppengrößen und der methodischen Übersichtlichkeit in der vorliegenden Studie verzichtet. Ein solches Verfahren wäre jedoch zukünftig auf der Basis noch größerer Datensätze durchaus zielführend, um die Bedeutung einzelner Einflussfaktoren (Alter, Körpergröße etc.) auf die Aortenmorphologie besser bewerten und die gegenseitige Beeinflussung einzelner Parameter, wie beispielsweise Alter und arterielle Hypertonie, kontrollieren zu können.

4.2. Die Zusammenhänge von Lebensalter, anthropometrischen Parametern und der Aortenmorphologie

Um die Aorten der drei Gruppen (Kontroll-, präTAD und TAD Gruppe) aussagekräftig vergleichen zu können, musste in einem ersten Schritt unserer Analysen geprüft werden, welchen physiologischen Alterungsprozessen die Aorta unterliegt und welchen Zusammenhang es zwischen den anthropometrischen Maßen und den Dimensionen der Aorta gibt. Demzufolge wurde die gesamte Schockraumgruppe auf physiologische aortale Veränderungen untersucht, die mit dem steigenden Patientenalter korrelierten. Die Analyse der physiologischen Alterung der Kontrollgruppe zuzüglich der Patienten im Alter zwischen 18 und 40 Jahren ermöglichte die Betrachtung der Aorta über einen

größeren Zeitraum und erhöhte so die Validität der Daten. Die Schockraumgruppe wurde zuerst auf Korrelationen zwischen den Aortendimensionen (Durchmesser und Länge) und den anthropometrischen Daten (Körpergröße, Körpergewicht, BMI und KOF) getestet. Im nächsten Schritt wurde dann der Zusammenhang zwischen den Aortendimensionen und dem Patientenalter untersucht. Dabei wurde deutlich, dass Veränderungen der Aortenmorphologie insbesondere mit dem Alter korrelierten, jedoch kaum mit den anthropometrischen Parametern. Die Korrelation zwischen dem Alter und der Aortenmorphologie steht in Einklang mit den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen [45]. Signifikante lineare Korrelationen wurden insbesondere zwischen dem Patientenalter und dem Durchmesser der medialen Aorta ascendens (D4; $r = 0,509$) nachgewiesen. Auch in den Messpunkten auf Höhe des Truncus brachiocephalicus (D5; $r = 0,523$) und im Aortenbogen (D6; $r = 0,519$) wurde dieser signifikante Zusammenhang aufgezeigt. Die Länge der Aorta korrelierte in einigen Segmenten ebenfalls signifikant mit dem Patientenalter. In der aufsteigenden Aorta (L2) betrug der Korrelationskoeffizient $r = 0,331$ und im distalen Aortenbogen (L4) wurde sogar eine deutliche Korrelation mit $r = 0,636$ nachgewiesen. Auch zwischen der additiven Länge des gesamten Aortenbogens (L3 + L4) und dem Alter gab es einen signifikanten Zusammenhang in der Größenordnung von $r = 0,641$. Um diese Werte besser einordnen zu können, empfiehlt sich die Beschreibung der altersassoziierten Veränderungen der Aortenmorphologie anhand von Wachstumsraten. In der Literatur sind je nach Quelle Wachstumswerte des Aortendurchmessers in der Aorta ascendens von 0,7 bis 0,9 mm pro Lebensdekade beschrieben [45-47]. In unserer Studienpopulation lag die Diameterzunahme hier mit 1,4 mm pro Lebensdekade deutlich über diesen Werten. Auch in Bezug auf die Länge der aufsteigenden Aorta lag unser Wert mit 2,1 mm pro Lebensdekade höher als der in der Literatur angegebene Wert (0,9 mm/ Dekade) [45]. Die Unterschiede lassen sich zumindest teilweise mit voneinander abweichenden Definitionen der anatomischen Messpunkte und unterschiedlicher Messtechniken und Methoden erklären. Dennoch zeigen die in dieser Erhebung gewonnenen Daten deutlich, dass alterskorrelierte Veränderungen hinsichtlich der Elongation besonders im distalen Bogen stattfinden ($r = 0,636$), während eine altersbedingte Zunahme des Aortendurchmessers eher die Aorta ascendens betrifft (D4: $r = 0,509$). Diese Umstände lassen eine Diskussion und kritische Hinterfragung des absoluten diameterbezogenen

Grenzwertes zum prophylaktischen Aortenersatz notwendig erscheinen, da dieser sowohl in den amerikanischen als auch in europäischen Leitlinien unabhängig vom Alter mit 55 mm definiert wird [3, 48]. Da ein Diameter von 45 mm bei einem 80-jährigen Patienten praktisch als Normalbefund zu werten, bei einem 30-jährigen Patienten jedoch definitiv als pathologisch einzustufen ist, da er über der 95%-Perzentile liegt (siehe *Abbildung 10*), erscheint es wesentlich sinnvoller, altersadjustierte Nomogramme zu verwenden, die die körperliche Statur und das Patientenalter in die Bewertung der Aortenmorphologie einfließen lassen. Eine erste Vorlage solcher Nomogramme kann ein Streudiagramm wie jenes in *Abbildung 10* sein. Um jedoch zweifelsfrei verlässliche Nomogramme zu entwerfen, wäre eine größere Querschnittsstudie der Bevölkerung notwendig. Unsere ja prinzipiell aortengesunde Schockraumgruppe kommt einem solchen Querschnitt allerdings auch recht nah.

Bemerkenswert bei der Analyse der Aortenmorphologien in der Schockraumgruppe war, dass diese kaum mit den anthropometrischen Daten korrelierten. Ein statistisch signifikanter linearer Zusammenhang zwischen der Körpergröße und dem Aortendurchmesser wurde lediglich in der Aortenwurzel also an den Messpunkten D1 bis D3 nachgewiesen. Auch dort kann lediglich von einer schwachen Korrelation gesprochen werden, da sich die Korrelationskoeffizienten zwischen den Werten $r = 0,256$ und $r = 0,294$ bewegten. Dass große Menschen einen größeren Aortenklappenannulus und somit auch eine dickere Aortenwurzel haben, erscheint plausibel, entspricht letztlich auch der klinischen Erfahrung und findet dadurch auch Ausdruck in den genannten Korrelationen. Im Umkehrschluss von der Körpergröße auf den Aortendurchmesser zu schließen ist jedoch nicht zulässig, da große Menschen nicht unbedingt diameterstarke Aorten oder gar Aneurysmen haben. Dies zeigt die fehlende Korrelation zwischen dem Durchmesser der aufsteigenden Aorta, des Bogens und der Aorta descendens mit dem Alter. Dieser Sachverhalt wird insbesondere bei Marfan-Syndrom-Patienten deutlich, die nicht aufgrund ihrer überdurchschnittlichen Körpergröße, sondern aufgrund ihrer Bindegewebserkrankung Aneurysmen ausbilden.

Die Länge der Aorta korrelierte in allen Segmenten, außer dem Aortenbogen (L3, L4, L3+L4) wie bereits beschrieben zwar signifikant aber nur gering mit der Körpergröße. Der höchste Korrelationskoeffizient wurde diesbezüglich in der Aorta descendens (L5) gefunden ($r = 0,384$). An allen übrigen Aortensegmenten lag der Korrelationskoeffizient

lediglich bei $r < 0,3$. Diese Korrelation ist, ähnlich wie zuvor bei den Aortendurchmessern, insofern plausibel, als dass großgewachsene Menschen eine entsprechend längere Aorta haben und benötigen. Gerade im absteigenden Anteil erscheint dies aus anatomischer Sicht logisch. Doch wie schon zuvor lassen derart niedrige Korrelationskoeffizienten nur sehr bedingt einen Rückschluss von der Körpergröße auf die Aortenlänge zu. Eine hohe Körpergröße bedingt konsequenter Weise keine ungewöhnlich verlängerte Aorta.

Wie auch die Körpergröße korrelierte das Körpergewicht in ähnlicher Weise mit den Aortenparametern. Signifikant aber nur schwach korrelierte ($r < 0,3$) das Gewicht mit den Aortendurchmessern an den Messpunkten D1 bis D11. Ähnlich verhielt es sich mit der Aortenlänge und dem Körpergewicht. Hier lagen die signifikanten Korrelationskoeffizienten stets unter 0,2. Lediglich die Aorta descendens korrelierte signifikant und mäßig ausgeprägt mit dem Körpergewicht ($r = 0,356$). Die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Körpergewicht und Aortenparametern fiel daher identisch wie zuvor bei der Korrelation mit der Körpergröße aus: die Korrelation war, wenn sie das Signifikanzniveau überhaupt überschritt, derart gering, dass keine Rückschlüsse vom Körpergewicht auf den Aortendurchmesser bzw. die Aortenlänge zulässig erschienen. Die Korrelationen sind auch hier am ehesten damit zu begründen, dass große Menschen tendenziell schwerer sind und eine diameterstärkere und längere Aorta besitzen. Auch die beiden übrigen anthropometrischen Parameter, der BMI und die KOF, verhielten sich hinsichtlich ihrer Korrelation mit den Aortenmaßen gleichsinnig. Keiner der signifikanten Korrelationskoeffizienten überschritt den Schwellenwert von $r \geq 0,5$. Abschließend kann also folgende Aussage über die Korrelation der Aortendurchmesser und -längen mit den anthropometrischen Daten getroffen werden: Kein Messpunkt D1-D11, keine Länge L1-L6 und keine additive Länge zeigten eine signifikante ($p > 0,05$) und relevante Korrelation ($r > 0,5$) mit der Körpergröße, dem Körpergewicht, dem BMI oder der KOF. Alle Zusammenhänge zwischen diesen Parametern waren höchstens schwach positiv ($r < 0,5$). Ein geringer Zusammenhang zwischen der Körpergröße und der Länge des aufsteigenden und absteigenden Abschnitts der Aorta erschien logisch und wurde hier auch nachgewiesen. Es konnte jedoch aufgrund der niedrigen Korrelationen nicht problemlos von der Körpergröße auf die aortalen Dimensionen geschlossen werden; vor allem bedingen sich aneurysmatische und elongierte Aorten nicht einfach durch eine

hohe Körpergröße oder gar ein hohes Körpergewicht. Und dementsprechend scheint eine körpergrößen- oder gewichtsabhängige Interpretation der Aortendimensionen aktuell auch nicht sinnvoll. Anders ist jedoch die Korrelation mit dem Lebensalter zu beurteilen. Hier wurden signifikante Korrelationen nachgewiesen. Der Durchmesser der Aorta ascendens und die Länge des Aortenbogens stieg mit dem Alter an. Daher empfiehlt sich aus unserer Sicht eine altersabhängige Interpretation der jeweiligen Parameter. Die Grundlage für die Erstellung von Nomogrammen zu diesem Zweck können Streudiagramme mit linearer Regression und 95% Perzentilen wie in *Abbildung 10* sein.

4.3. Arterieller Hypertonus und Morphologie der Aorta

Wie in *1.4. Risikofaktoren und Pathogenese* bereits geschildert, ist der arterielle Hypertonus der am besten etablierte erworbene Risikofaktor bei der Entstehung einer Aortendissektion. Dementsprechend wichtig erschien die Analyse der Zusammenhänge zwischen dem Vorkommen einer Hypertonie und der Aortenmorphologie in unseren Studiengruppen. In der Kontrollgruppe litten mit 43% signifikant ($p < 0,001$) weniger Patienten an einer arteriellen Hypertonie als in der präTAD-Gruppe (73,3%) und der TAD-Gruppe (66,0%). Dahingegen unterschieden sich die beiden zuletzt genannten Gruppen nicht signifikant voneinander ($p = 0,103$). Diese deutliche Häufung der Diagnose „arterieller Hypertonus“ in der präTAD- und TAD-Gruppe spiegelt im Einklang mit der Literatur die eingangs beschriebene Rolle des Blutdrucks bei der Pathogenese der Dissektion auch in unserer Studienpopulation wieder. In unserer Studie wurden Patienten mit einem „massiven Hypertonus“ von Patienten mit einem „einfachen Hypertonus“ unterschieden (siehe *2.4 Klinische und demographische Daten*), und die Häufigkeit dieser Diagnose in den unterschiedlichen Gruppen untersucht. Ziel der Analyse war dabei, Patienten zu identifizieren, die an einem therapierefraktären oder schwer einstellbaren langjährigen Hypertonus litten. Da eine retrospektive Einschätzung des Ausmaßes einer Hypertonie und der Dauer ihres Bestehens nur schwer zu treffen ist, wurde die Medikation als korrelierender Parameter gewählt. Eine Dreifach-Kombination antihypertensiver Medikamente wird mit hoher Wahrscheinlichkeit lediglich einem schwer einstellbaren Patienten verordnet und erlaubt so eine retrospektive Einschätzung der Erkrankung. Dabei wurden Diuretika nicht den Antihypertensiva zugeordnet, um eine Überschneidung mit der Medikation einer Herzinsuffizienz zu vermeiden. Bei der

Verteilungsanalyse der massiven Hypertension ergab sich ein dem „einfachen“ Hypertonus sehr ähnliches Bild. In der Kontrollgruppe war das Vorkommen mit 7% signifikant niedriger als in den beiden anderen Gruppen (TAD-Gruppe 27,3%; präTAD-Gruppe 40%), die sich wiederum hinsichtlich der massiven Hypertension nicht signifikant unterschieden. Weiter fiel auf, dass Patienten mit der Diagnose „arterielle Hypertonie“ signifikant ($p < 0,001$) älter waren als normotensive Patienten. In der Schockraumgruppe (Patientenalter zwischen 18 und 99 Jahre) lag das Alter der Hypertoniker im Median bei 71,6 Jahren, während Patienten ohne arterielle Hypertonie im Median nur 56,6 Jahre alt und somit 15 Jahre jünger waren. *Abbildung 11* zeigt diesen Zusammenhang der altersadjustierten Prävalenz des Hypertonus, anhand derer die signifikante Korrelation von Alter und Hypertonie ($r = 0,398$; $p < 0,001$) deutlich wird. Da sich demnach die beiden Variablen Alter und Hypertonie gegenseitig bedingen, war es letztendlich methodisch nicht möglich, den Einfluss des Alters vom Einfluss des Hypertonus auf die Aortenmorphologie zu trennen.

4.4. Pathologische Aortendimensionen

Der Durchmesser der Aorta sowohl bei den Patienten mit einer Aortendissektion (TAD-Gruppe) als auch bei denen kurz vor Auftreten der Dissektion (präTAD-Gruppe) war in allen Messpunkten signifikant größer als der jeweilige Diameter der Kontrollgruppe (p -Werte zwischen $p \leq 0,001$ und $p = 0,02$). Daraus folgt, dass die Aorten der präTAD- und der TAD-Gruppe gegenüber den gesunden Kontrollaorten aneurysmatisch dilatiert waren. Diese Tatsache war zunächst einmal wenig überraschend, gerade bei den Aorten der Gruppe mit Stanford Typ A Dissektionen, die ja durch Wandschädigungen und die Ausbildung eines zweiten „falschen“ Lumens entstehen und somit schon fast zwangsläufig eine aneurysmatische Dilatation aufweisen. Mit Blick auf die präTAD-Gruppe war die Beobachtung der signifikanten Zunahme des Diameters im Vergleich zu den Kontroll-Aorten interessanter. Die Aorten dieser Gruppe wiesen noch keine Dissektion auf, waren aber dennoch bereits erweitert. Der größte Unterschied dieser beiden Gruppen (Kontrollgruppe und präTAD-Gruppe) wurde in der medialen Aorta ascendens nachgewiesen. Die Aorten der Kontrollgruppe durchmaßten hier (D4) im Median 34,6 mm, wohingegen der Durchmesser der präTAD-Gruppe im Median 43,2 mm betrug. Nochmals signifikant größer als in der präTAD-Gruppe war der Durchmesser

der Aorten der TAD-Gruppe und zwar an den Messpunkten der aufsteigenden Aorta und des Aortenbogens (D3 bis D7). In der medialen Aorta ascendens betrug der Diameter in der TAD-Gruppe im Median 50 mm. Die übrigen Segmente (D1; D2; D8 bis D11) waren in den Gruppen präTAD und TAD, also vor und nach Auftreten der Dissektion, nicht signifikant unterschiedlich. Diese Ergebnisse legen nahe, dass es während des akuten Prozesses einer Dissektion zu einem erneuten Diameterzuwachs kommt. Dieses Phänomen wurde bereits 2014 durch Rylski et al. beschrieben [20] und ist mit Blick auf die Pathophysiologie der Dissektion (u.a. Bildung eines zweiten Lumens) nachvollziehbar. Eine Bewertung des Aortendurchmessers muss daher unter Berücksichtigung dieses Aspekts geschehen. Wird bei einem TAD-Patienten eine pathologisch erweiterte Aorta ascendens gemessen, darf nicht zwangsläufig davon ausgegangen werden, dass diese Dilatation kurz vor der Dissektion schon so auffällig gewesen ist, dass eine prophylaktische Operation durchgeführt worden wäre. Die aktuellen Leitlinien gehen hinsichtlich der Indikationsstellung zur prophylaktischen Therapie einer Dissektion bisher lediglich auf den Durchmesser als Screening-Parameter ein und haben ihn als einzigen prädiktiven Wert in ihre Empfehlung aufgenommen [3, 48]. Ein effektives Screening ist erstrebenswert, da die perioperative Morbidität und Mortalität eines elektiven prothetischen Ersatzes der Aorta ascendens weit unter denen einer Notfalloperation während einer akuten Dissektion liegen [34, 48]. Der Grenzwert und indikationsbegründende Durchmesser für einen prophylaktischen Ersatz der Aorta ascendens liegt in den europäischen und amerikanischen Leitlinien bei 55 mm und basiert im Wesentlichen auf den Veröffentlichungen von Elefteriades et al. [17, 49]. Ein Großteil der Aortendissektionen entsteht jedoch weit unter dem genannten kritischen Durchmesser. So lag in unserer Studie der Durchmesser der Aorta ascendens in der präTAD-Gruppe im Median bei 43 mm. Dieser Wert deckt sich mit den Beobachtungen von Rylski et al., die einen mittleren Durchmesser von 40,1 mm in der Aorta ascendens zum Zeitpunkt der Aortendissektion nachwiesen [20]. Man könnte unsere Werte insofern kritisieren, als dass die präTAD-Gruppe bereits einer Selektion unterzogen worden ist, da Patienten mit durchmesserstärkeren Aorten nach entsprechender CT-Diagnostik prophylaktisch operiert worden wären. Diesen möglichen Kritikpunkt entkräften jedoch die Werte der TAD-Gruppe, in der gezeigt wurde, dass die schon dissezierten Aorten auch nur einen Durchmesser von im Median lediglich 50 mm vorwiesen. 67% der TAD-

Aorten lagen unter dem leitliniengerechten Grenzwert von 55 mm Durchmesser. Betrachtet man die ROC-Analyse unserer Studie, ist zu erkennen, dass sich die Kontrollgruppe von der präTAD-Gruppe bei einem Durchmesser der Aorta ascendens von 55 mm mit einer Spezifität von 100% unterscheiden. Die Sensitivität ebendieses Wertes lag jedoch bei nur 6%, sodass ein Großteil der potentiellen Dissektionspatienten nicht erfasst wurde. Eine Verringerung des Grenzwertes von 55mm auf 45mm hätte eine Steigerung der Sensitivität auf 33% zur Folge, gleichzeitig würde die Spezifität von 100% auf 98% sinken. Das Absenken des indikationsbestimmenden Grenzwertes und damit auch der Spezifität des Screenings hätte aber zur Folge, dass die Wahrscheinlichkeit steigen würde, einen Patienten unnötig dem perioperativen Risiko eines prophylaktischen chirurgischen Ersatzes der Aorta ascendens auszusetzen. Diese falsch positive Testung gilt es zu verhindern, weshalb bei der Prognose einer TAD möglichst eine perfekte Spezifität angestrebt wird. Aus den Ergebnissen dieser Studie kann also nicht geschlussfolgert werden, dass der in den Leitlinien beschriebene Grenzwert von 55 mm zu hoch gewählt ist. Dennoch lässt sich sagen, dass ein Screening allein auf der Basis des Aortendurchmessers nicht effizient genug ist. Das Screening würde sich durch die Hinzunahme weiterer morphologischer Risikofaktoren, wie der Aortenelongation, verbessern. Die Feststellung von Elefteriades et al. [17], dass aneurysmatisch erweiterte Aorten ein hohes Dissektionsrisiko aufweisen, ist sicher richtig. Dennoch ist die Prävalenz dieser großen Aneurysmata in der Bevölkerung gering und die meisten Dissektionen entstehen bei Durchmessern weit unter 55 mm. Die Elongation der Aorta erscheint als möglicher ergänzender morphologischer Risikofaktor einer Aortendissektion aus folgenden Gründen plausibel:

- 1) Die Elongation der Aorta wird klinisch häufig beobachtet, jedoch aufgrund der bislang schwierigen eindeutigen Vermessung praktisch nicht untersucht, und hat daher aus technischen Gründen das Nachsehen gegenüber dem einfach zu bestimmenden Diameter.
- 2) Die longitudinale Compliance spielt eine wesentliche Rolle im physiologischen Windkessel-Effekt der gesunden Aorta [24, 50]. Der Verschleiß der longitudinalen elastischen Eigenschaften, die Abnahme der Compliance durch aufeinanderfolgende Dehnungen und Änderungen in der Wandarchitektur, fördern die Vulnerabilität der Aortenwand.

- 3) Der Intimaeinriss „Entry“ der TAD verläuft in der Regel in horizontaler Richtung [9, 51], was darauf schließen lässt, dass das verursachende Trauma bzw. die zugrundeliegende Wandinstabilität senkrecht hierzu, also longitudinal, ausgerichtet ist.

Folglich ist eine Beteiligung der Aortenelongation an der Pathogenese der Typ-A Dissektion aus unserer Sicht schlüssig. In unserer TAD- und präTAD-Gruppe waren die Aorten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verlängert. Dies betraf hauptsächlich die Aorta ascendens und den Aortenbogen. So waren in der präTAD-Gruppe die Segmente Aorta ascendens (L2), Aortenbogen (L3) und distaler Aortenbogen (L4) signifikant länger als in der Kontrollgruppe (jeweils $p < 0,006$). Auf die übrigen Segmente der präTAD-Aorten traf dieser Unterschied nicht zu. Die additiven Längenparameter der kompletten Aorta ascendens (L1+L2), sowie des kompletten Aortenbogens (L3+L4) waren entsprechend der Einzelsegmente ebenfalls signifikant elongiert. Diese Verlängerung der Aorta im Vergleich zur Kontrollgruppe betraf auch die genannten Aortenabschnitte der Patienten der TAD-Gruppe. Anders als beim Durchmesser unterschieden sich die Patienten der präTAD- und die der TAD-Gruppe hinsichtlich der Aortenelongation jedoch nicht signifikant. Während es also, wie oben erläutert, bei der akuten Dissektion zu einem Diameterzuwachs kommt, bleibt eine ähnliche Entwicklung in Form einer relevanten Zunahme der Länge aus. Die Länge der Aorta ascendens vom sinotubulären Übergang bis zum Truncus brachiocephalicus (L2) betrug in der Kontrollgruppe bei 96% der Patienten weniger als 90 mm. In der präTAD-Gruppe wurde diese Länge jedoch von 27% der Patienten überschritten, und in der TAD-Gruppe waren sogar 55% der Aortenabschnitte L2 länger als 90 mm. Diese Messung birgt jedoch, unter anderem aufgrund der technischen Schwierigkeiten bei der Bestimmung der exakten Position des sinotubulären Übergangs, ein hohes Risiko für Messfehler (siehe dazu Kapitel 4.1.1 *Limitationen: Computertomographie, technische Aspekte*). Es stellte sich heraus, dass eine Messung der „kompletten Aorta ascendens“ (L1+L2) wesentlich einfacher zu standardisieren und umzusetzen ist. Betrachtet man diese additiven Längen in den drei Studiengruppen, so zeigt sich, dass 98% der Kontrollpatienten hier eine Länge von unter 120 mm aufwiesen. In der präTAD-Gruppe überschritt die Länge der gesamten aufsteigenden Aorta in 27% der Fälle jene 120 mm. In der TAD-Gruppe waren sogar 45% länger als 120mm. Eine Elongation des Segments L2, vom Sinotubulären Übergang bis

zum Truncus brachiocephalicus, und des Segments L1 + L2, also der Strecke vom Aortenklappenannulus bis hin zum Truncus brachiocephalicus, von >90 mm beziehungsweise >120 mm ist folglich als pathologisch einzuordnen. Ebenfalls Ausdruck der Elongation der thorakalen Aorta scheint die Aortenbogenmorphologie zu sein (Typ-I-Bogen: höchster Punkt zwischen den supraaortalen Ästen; Typ-II-Bogen: höchster Punkt distal der A. subclavia sinistra). Typ-II-Bögen wurden signifikant häufiger in der präTAD- und TAD-Gruppe nachgewiesen als in der Kontrollgruppe. Dies lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass sich der Scheitelpunkt des Aortenbogens, und somit der Umschlag am kranialsten Punkt der Aorta, aufgrund seiner Fixierung durch die supraaortalen Gefäßabgänge bei einer Elongation nach distal, also stromabwärts, verschiebt. Diese Vermutung wurde durch die Beobachtungen in der präTAD- und TAD-Gruppe unterstützt, da hier im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl signifikant mehr als auch entsprechend längere Typ-II-Aortenbögen vorlagen.

4.5. Der prädiktive Wert der Elongation und der Durchmesserzunahme

Wie im letzten Kapitel bereits erläutert, muss ein prognostischer Test zur Vorhersage von Aortendissektionen verschiedene Voraussetzungen erfüllen. Da anhand des Tests eine Operationsindikation zum Ersatz der Aorta ascendens gestellt wird, sollte eine perfekte Spezifität vorliegen, um falsch positive Ergebnisse zu verhindern und den Patienten keinem überflüssigen Risiko auszusetzen. Andererseits ist zudem eine möglichst hohe Sensitivität anzustreben, um eine hohe Anzahl „richtig positiver“ Testungen zu generieren und möglichst vielen Patienten mit einer tatsächlich erhöhten Auftrittswahrscheinlichkeit einer Dissektion eine entsprechende Therapie anbieten zu können. Durch die Analyse unserer Daten wurde ein zweidimensionaler prognostischer Score zur Identifizierung von präTAD-Patienten, also Patienten kurz vor Auftreten einer Dissektion, ermittelt. Dieser Score beinhaltet zum einen, im Einklang mit den aktuellen Leitlinien, den aortalen Diameter in der Aorta ascendens (D4) und darüber hinaus die Länge der gesamten Aorta ascendens (L1 + L2), also die Strecke zwischen dem Aortenklappenannulus und dem Truncus brachiocephalicus. *Tabelle 6* gibt einen Überblick über das System und den Aufbau des Scores. Der Vorteil dieser Methode ist, dass, wie in *Abbildung 14* dargestellt, lediglich der aufsteigende Abschnitt der Aorta dreidimensional rekonstruiert werden muss und anhand eindeutiger anatomischer

Landmarken vermessen wird. Patienten, die in dem Score zwei oder mehr Punkte erreichen, werden als Risikopatienten hinsichtlich der Entwicklung einer Typ-A-Dissektion eingestuft, was zur Folge hat, dass ein prophylaktischer Ersatz der Aorta ascendens zu diskutieren ist. Eine Punktzahl von Zwei erreicht ein Patient, wenn der Durchmesser der aufsteigenden Aorta ≥ 55 mm beträgt. Dies führt zur Empfehlung des operativen Eingriffs und steht somit in Einklang mit den Grenzwerten der aktuellen Leitlinien. Neben einer derart erweiterten Aorta werden zwei Punkte im Score noch durch die Addition zweier anderer Parameter erreicht: so werden eine dilatierte Aorta von ≥ 45 mm und ein 3D-Zentrallinienabstand zwischen dem Aortenklappenannulus und dem Truncus brachiocephalicus von ≥ 120 mm ebenfalls mit je einem Punkt bewertet. Die Kombination dieser beiden Parameter, also eine Dilatation und eine relevante Elongation, führen so zusammen auch zu zwei Punkten und damit zur Indikation des Aortenersatzes. Durch den Einsatz dieses Scores wären in unserer Studienpopulation präTAD-Patienten mit einer optimalen Spezifität von 1,0 und einer Sensitivität von 0,27 ermittelt worden. In Anbetracht der Tatsache, dass das bisher gültige Screening-Verfahren anhand der alleinigen Registrierung des Grenzwerts von 55 mm in unseren Studiengruppen Patienten lediglich mit einer Sensitivität von 0,06 identifizierte, weist der hier vorgestellte Score eine Vervierfachung der Sensitivität bei gleichbleibend optimaler Spezifität auf. Alle Untersuchungen, bei denen versucht wurde die Leistungsfähigkeit des Scores durch Hinzunahme weiterer Parameter, wie bspw. der Bogenlänge oder Bogenmorphologie, zu verbessern, wiesen keine erhöhte Sensitivität und Spezifität in der Erkennung von präTAD-Aorten auf. So finden sich diese Parameter in dem vorgestellten Score nicht wieder, da sie die zukünftige Testung von Patienten lediglich verkomplizieren würden.

Tabelle 6: Risiko-Score für die Auftrittswahrscheinlichkeit einer TAD zur Indikationsstellung eines prophylaktischen Ersatzes der Aorta ascendens.

Parameter	Durchmesser/Länge	Punkte
Durchmesser der Aorta ascendens (D4)	< 45 mm	0
	45 - 54 mm	1
	≥ 55 mm	2
Länge der Aorta ascendens (L1+L2) (Aortenklappe bis Truncus brachiocephalicus)	< 120 mm	0
	≥ 120 mm	1

Prophylaktischer Ersatz der Aorta ascendens bei ≥ 2 Punkten

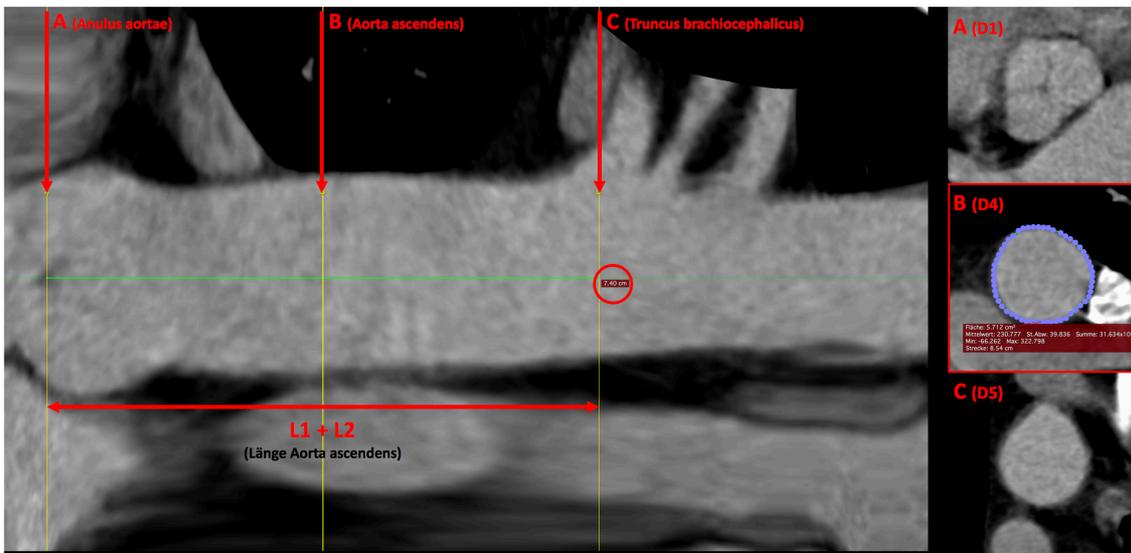


Abbildung 14: 3D-Rekonstruktion der Aorta ascendens mit möglichem standardisierten Messablauf: Längenbestimmung zwischen Anulus aortae („A“) und Abgang des Truncus brachiocephalicus („C“). In der Mitte zwischen diesen beiden Punkten liegt der Messpunkt D4 (mittlere Aorta ascendens; „B“), der im Anschluss zur Umfangsbestimmung mit dem Mauszeiger umfahren wird (rechts im Bild). Aus dieser Messung ergeben sich alle für den Score wichtigen Werte: die Länge der Aorta ascendens „L1 + L2“ (im Bild rot umkreist) und der anhand des Umfangs errechnete Durchmesser der mittleren Aorta ascendens „D4“. (Quelle: Abbildung aus dem Studienkollektiv)

4.6. Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie weist nach, dass die Aorta ascendens von Patienten kurz vor Auftreten einer Stanford Typ A Aortendissektion im Vergleich zu gesunden Aorten signifikant verlängert ist. Diese Elongation ist auch an bereits dissezierten Aorten nachweisbar. Mittels der vorgestellten multiplanaren Rekonstruktion der Aorta ascendens in computertomographischen Angiographien kann die Aortnelongation dargestellt und anschließend vermessen werden. Anhand eines diagnostischen Scores, der neben dem etablierten Risikofaktor „Dilatation“ auch die „Elongation“ miteinbezieht, gelingt eine verbesserte Risikovorhersage bezüglich der Auftrittswahrscheinlichkeit einer TAD. Die Sensitivität des Patienten-Screenings wurde, im Vergleich zum etablierten Test, der allein anhand der Aortendilatation eine Prognose erstellt, in dem Patientenkollektiv dieser Studie bei gleichbleibend hoher Spezifität mehr als vervierfacht. Die Relevanz des Parameters „Elongation der Aorta ascendens“ in der Pathophysiologie der Aortendissektion sollte in Folgestudien weiter untersucht werden. Auch die klinische Anwendbarkeit des vorgestellten Scores, der zur Indikationsstellung eines prophylaktischen Aortenersatzes hinzugezogen werden kann, muss in zukünftigen Studien bestätigt werden. Im Vergleich zur hier vorliegenden Studie sollten diese deutlich größere präTAD-Gruppen aufweisen, um die statistische Aussagekraft und damit die Validität der Ergebnisse zu erhöhen. Das Ziel ist, Patienten durch ein verbessertes Screening bereits vor dem Auftreten einer Aortendissektion zu identifizieren und das operative Risiko durch das Umgehen einer akuten Notfalloperation zu reduzieren.

5. Zusammenfassung

Die Stanford Typ A Aortendissektion zählt aufgrund ihrer hohen Komplikationsrate und damit verbundenen Mortalität zu den herz- und gefäßchirurgischen Notfällen. Neben den klassischen Risikofaktoren, wie z.B. der arteriellen Hypertonie, gilt die Dilatation der Aorta als einziger etablierter *morphologischer* Risikofaktor. Folglich wird bei einer Dilatation von über 55 mm die Indikation zum prophylaktischen Aortenersatz gestellt. Der prophylaktische Therapieansatz ist bzgl. der Mortalität den notfallmäßigen Therapieverfahren in der Akutsituation deutlich überlegen. Nun wurde jedoch nachgewiesen, dass ein Großteil der TAD-Patienten diesen Grenzwert nicht erreicht. Das Screening der Patienten ist demnach ineffizient. Um eine höhere Sensitivität bei der Indikationsstellung zu erreichen, empfiehlt sich eine Erweiterung der Screening-Parameter. In einer vorangehenden Studie wurde die Aufnahme des Parameters „Elongation der Aorta ascendens“ diskutiert. Die Beteiligung der Elongation an der Entstehung einer Dissektion ist insofern plausibel, als dass der meist vorliegende Intimaeinriss in seinem horizontalen Verlauf physikalisch eine axial wirkende Kraft nahelegt. Ferner wird eine Elongation in dissezierten Aorten klinisch häufig beobachtet. In der erwähnten Studie wurde eine solche Elongation bei den TAD-Patienten in einer zweidimensionalen Bildgebung nachgewiesen. Die vorliegende Arbeit überprüft nun, welche Rolle eine Elongation der Aorta ascendens in dissezierten Aorten spielt und ob die Aufnahme des genannten Parameters zu einer Erhöhung der Test-Sensitivität führt. Dazu wurden drei unabhängige Studiengruppen gebildet, in denen anhand von CTA-Aufnahmen die Aortendimensionen dreidimensional vermessen und analysiert wurden: eine aortengesunde Kontrollgruppe (n = 215), eine präTAD-Gruppe mit Patienten kurz vor Auftreten einer Aortendissektion (n = 15) und eine TAD-Gruppe (n = 150). Neben den Aortendimensionen wurden anthropometrische (Körpergröße, -gewicht, BMI, KOF), demographische (Alter und Geschlecht) und klinische (arterielle Hypertonie) Daten erhoben. In der Studienpopulation wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem Patientenalter und den Aortendimensionen nachgewiesen. Dabei fiel eine moderate Korrelation zwischen dem Durchmesser der Aorta ascendens und dem Alter der Patienten auf. Ferner konnte eine signifikante Korrelation des Alters mit der Länge der aufsteigenden Aorta und des distalen Aortenbogens nachgewiesen werden. Die Aortendimensionen korrelierten nicht mit den erhobenen anthropometrischen Daten.

Demnach ist eine altersadjustierte Bewertung der Aortendimensionen sinnvoll, eine größen- oder gewichtsabhängige Interpretation jedoch nicht. In der präTAD- und TAD-Gruppe litten signifikant mehr Patienten an einer arteriellen Hypertonie als in der Kontrollgruppe. Da die Hypertoniker jedoch im Durchschnitt 15 Jahre älter waren als die normotensiven Patienten, war es methodisch nicht möglich, den Einfluss des Alters vom Einfluss der Hypertonie auf die Aortenmorphologie zu trennen. Der Durchmesser der Aorta war in der präTAD- und TAD-Gruppe in jedem Messpunkt signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Am deutlichsten war der Unterschied in der Aorta ascendens. Hier lag der mediane Durchmesser in den drei Gruppen bei 34,6 mm, 43,2 mm und 50,0 mm. Der signifikante Diameterzuwachs von der präTAD- zur TAD-Gruppe legt eine Dilatation im akuten Prozess der Dissektion nahe. Eine nach der Dissektion diagnostizierte deutliche Dilatation ist also ggf. vor der Dissektion noch nicht indikationsstellend für eine prophylaktische Operation. Den Grenzwert des Aortendurchmessers von 55 mm erreichten 0% der Kontrollgruppe, 7% der präTAD-Gruppe und nur 33% der TAD-Gruppe. Die ROC-Analyse zeigte, dass dieser Grenzwert in unserer Studienpopulation nur mit einer Sensitivität von 6% zwischen der Kontrollgruppe und der präTAD-Gruppe unterschied. Die überwiegende Mehrheit der Patienten wäre folglich mit Hilfe des klassischen Screenings nicht erfasst worden. Die Aorten der präTAD- und TAD-Gruppe waren signifikant länger als die in der Kontrollgruppe. Dies betraf hauptsächlich die Aorta ascendens und den Aortenbogen. Anders als beim Durchmesser der Aorta war kein signifikanter Unterschied zwischen der präTAD- und der TAD-Gruppe nachweisbar; ein Längenzuwachs während der akuten Phase der Dissektion ist also unwahrscheinlich. Als Resultat dieser Ergebnisse wird ein zweidimensionaler Risiko-Score für die Auftrittswahrscheinlichkeit einer TAD zur Indikationsstellung der prophylaktischen operativen Therapie vorgestellt, der neben dem Durchmesser auch die Länge der Aorta ascendens zwischen den leicht zu definierenden anatomischen Landmarken „Aortenklappe“ und „Abgang Truncus brachiocephalicus“ über 120mm berücksichtigt. Eine Erweiterung des prädiktiven TAD-Screenings um diesen Parameter hatte in unserer Studienpopulation eine Steigerung der Test-Sensitivität von 6% auf 27% zur Folge. Die Spezifität blieb dabei unberührt bei 100%. Man könnte unter Einbezug dieser Ergebnisse viermal mehr Patienten mit der risikoärmeren Operation therapieren, ohne dabei die Zahl der falsch-positiven Testungen zu erhöhen.

6. Literaturverzeichnis

1. Olsson, C., et al., *Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002*. *Circulation*, 2006. **114**(24): p. 2611-8.
2. Meszaros, I., et al., *Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection*. *Chest*, 2000. **117**(5): p. 1271-8.
3. Erbel, R., et al., *2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J*, 2014. **35**(41): p. 2873-926.
4. Howard, D.P., et al., *Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study*. *Circulation*, 2013. **127**(20): p. 2031-7.
5. Gillum, R.F., *Epidemiology of aortic aneurysm in the United States*. *J Clin Epidemiol*, 1995. **48**(11): p. 1289-98.
6. Robicsek, F. and M.J. Thubrikar, *Hemodynamic considerations regarding the mechanism and prevention of aortic dissection*. *Ann Thorac Surg*, 1994. **58**(4): p. 1247-53.
7. Hiratzka, L.F., 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: executive summary. 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*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010. **76**(2): p. E43-86.
8. Nienaber, C.A. and K.A. Eagle, *Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management: Part I: from etiology to diagnostic strategies*. *Circulation*, 2003. **108**(5): p. 628-35.
9. Hirst, A.E., Jr., V.J. Johns, Jr., and S.W. Kime, Jr., *Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases*. *Medicine (Baltimore)*, 1958. **37**(3): p. 217-79.
10. Kruger, T., et al., *Acute aortic dissection type A*. *Br J Surg*, 2012. **99**(10): p. 1331-44.
11. Hagan, P.G., et al., *The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease*. *JAMA*, 2000. **283**(7): p. 897-903.
12. Lee, J.J., et al., *Existence of abdominal aortic aneurysms in patients with thoracic aortic dissections*. *Journal of Vascular Surgery*, 2003. **38**(4): p. 671-675.
13. Rozado, J., et al., *Comparing American, European and Asian practice guidelines for aortic diseases*. *J Thorac Dis*, 2017. **9**(Suppl 6): p. S551-s560.

14. Roberts, W.C., *Aortic dissection: anatomy, consequences, and causes*. Am Heart J, 1981. **101**(2): p. 195-214.
15. Roy, C.S., *The Elastic Properties of the Arterial Wall*. J Physiol, 1881. **3**(2): p. 125-59.
16. Erbel, R., et al., *Diagnosis and management of aortic dissection*. Eur Heart J, 2001. **22**(18): p. 1642-81.
17. Elefteriades, J.A., *Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks*. Ann Thorac Surg, 2002. **74**(5): p. S1877-80; discussion S1892-8.
18. Elefteriades, J.A., et al., *Indications and imaging for aortic surgery: size and other matters*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **149**(2 Suppl): p. S10-3.
19. Mao, S.S., et al., *Normal thoracic aorta diameter on cardiac computed tomography in healthy asymptomatic adults: impact of age and gender*. Acad Radiol, 2008. **15**(7): p. 827-34.
20. Rylski, B., et al., *How does the ascending aorta geometry change when it dissects?* J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(13): p. 1311-1319.
21. Thubrikar, M.J., P. Agali, and F. Robicsek, *Wall stress as a possible mechanism for the development of transverse intimal tears in aortic dissections*. J Med Eng Technol, 1999. **23**(4): p. 127-34.
22. Kruger, T., et al., *Elastic properties of the young aorta: ex vivo perfusion experiments in a porcine model*. Eur J Cardiothorac Surg, 2015. **48**(2): p. 221-7.
23. Iliopoulos, D.C., et al., *Regional and directional variations in the mechanical properties of ascending thoracic aortic aneurysms*. Med Eng Phys, 2009. **31**(1): p. 1-9.
24. Kruger, T., et al., *Regional and directional compliance of the healthy aorta: an ex vivo study in a porcine model*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2016. **23**(1): p. 104-11.
25. Anagnostopoulos, C.E., M.J. Prabhakar, and C.F. Kittle, *Aortic dissections and dissecting aneurysms*. Am J Cardiol, 1972. **30**(3): p. 263-73.
26. Kruger, T., et al., *Cerebral protection during surgery for acute aortic dissection type A: results of the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA)*. Circulation, 2011. **124**(4): p. 434-43.
27. Mehta, R.H., et al., *Acute type A aortic dissection in the elderly: clinical characteristics, management, and outcomes in the current era*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **40**(4): p. 685-692.
28. Rylski, B., 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)*. Eur J Cardiothorac Surg, 2011. **40**(2): p. 435-40.
29. Spittell, P.C., et al., *Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990)*. Mayo Clin Proc, 1993. **68**(7): p. 642-51.
30. Tsai, T.T., S. Trimarchi, and C.A. Nienaber, *Acute aortic dissection: perspectives from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2009. **37**(2): p. 149-59.

31. Zierer, A., et al., *Aortic enlargement and late reoperation after repair of acute type A aortic dissection*. *Ann Thorac Surg*, 2007. **84**(2): p. 479-86; discussion 486-7.
32. Halstead, J.C., et al., *The fate of the distal aorta after repair of acute type A aortic dissection*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007. **133**(1): p. 127-35.
33. Geirsson, A., et al., *Fate of the residual distal and proximal aorta after acute type a dissection repair using a contemporary surgical reconstruction algorithm*. *Ann Thorac Surg*, 2007. **84**(6): p. 1955-64; discussion 1955-64.
34. Kallenbach, K., et al., *Treatment of ascending aortic aneurysms using different surgical techniques: a single-centre experience with 548 patients*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013. **44**(2): p. 337-45.
35. Perreas, K., et al., *Outcomes after ascending aorta and proximal aortic arch repair using deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion: analysis of 207 patients*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012. **15**(3): p. 456-61.
36. Achneck, H.E., et al., *Safety of thoracic aortic surgery in the present era*. *Ann Thorac Surg*, 2007. **84**(4): p. 1180-5; discussion 1185.
37. Kruger, T., et al., *Ascending aortic elongation and the risk of dissection*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016. **50**(2): p. 241-7.
38. Morrison, T.M., et al., *Circumferential and longitudinal cyclic strain of the human thoracic aorta: age-related changes*. *J Vasc Surg*, 2009. **49**(4): p. 1029-36.
39. Mosteller, R.D., *Simplified calculation of body-surface area*. *N Engl J Med*, 1987. **317**(17): p. 1098.
40. Goldstein, S.A., 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*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015. **28**(2): p. 119-82.
41. Agarwal, P.P., et al., *Multidetector CT of thoracic aortic aneurysms*. *Radiographics*, 2009. **29**(2): p. 537-52.
42. Nathan, D.P., et al., *Pathogenesis of acute aortic dissection: a finite element stress analysis*. *Ann Thorac Surg*, 2011. **91**(2): p. 458-63.
43. Obuchowski, N.A., *Receiver operating characteristic curves and their use in radiology*. *Radiology*, 2003. **229**(1): p. 3-8.
44. Hickey, G.L., et al., *Statistical and data reporting guidelines for the European Journal of Cardio-Thoracic Surgery and the Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015. **48**(2): p. 180-93.
45. Sugawara, J., et al., *Age-associated elongation of the ascending aorta in adults*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008. **1**(6): p. 739-48.
46. Vrız, O., et al., *Aortic root dimensions and stiffness in healthy subjects*. *Am J Cardiol*, 2013. **112**(8): p. 1224-9.
47. Kamenskiy, A., et al., *Patient demographics and cardiovascular risk factors differentially influence geometric remodeling of the aorta compared with the peripheral arteries*. *Surgery*, 2015.

48. Hiratzka, L.F., 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**(13): p. e266-369.
49. Davies, R.R., et al., *Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size.* *Ann Thorac Surg*, 2002. **73**(1): p. 17-27; discussion 27-8.
50. Kruger, T., et al., *Elastic properties of the young aorta: ex vivo perfusion experiments in a porcine model.* *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015. **48**(2): p. 221-7.
51. Kruger, T., et al., *Ascending aortic elongation and the risk of dissection.* *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016.
52. Kruger, T., et al., *Aortic elongation and the risk for dissection: the Tubingen Aortic Pathoanatomy (TAIPAN) project.* *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017. **51**(6): p. 1119-1126.

7. Abbildungsverzeichnis

1. Abbildung 1 (S.3): *Schematische Darstellung einer Aortendisektion im Querschnitt*, Alexandre Oikonomou, Microsoft Office (Excel/ Powerpoint) 2016 (Version 15.26; Microsoft Corporation, Redmond, WA 98052-6399, USA);
CTA-Aufnahme einer Stanford Typ A Dissektion aus dem Studienkollektiv, CTA-Aufnahmen aus der Universitätsklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Tübingen, Ärztl. Direktor Prof. Dr. med. K. Nikolaou, vgl. auch 2.5 Computertomographie
2. Abbildung 2 (S.5): *Standford und DeBaKey Klassifikation*: Kruger, T., et al., *Acute aortic dissection type A*. Br J Surg, 2012. **99**(10): p. 1331-44
3. Abbildung 3 (S.8): *Risikozunahme für das Auftreten von Aortendisektionen in Abhängigkeit des Aortendurchmessers in der Aorta ascendens (A) und Aorta descendens (B)*, Abb. aus: Elefteriades, J.A., *Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks*. Ann Thorac Surg, 2002. **74**(5): p. S1877-80; discussion S1892-8
4. Abbildung 4 (S.12): *erklärende Abbildung „Kesselformel“*, Alexandre Oikonomou, Microsoft Office (Excel/ Powerpoint) 2016 (Version 15.26; Microsoft Corporation, Redmond, WA 98052-6399, USA)
5. Abbildung 5 (S.19): *Studienpopulation und Gruppenzusammensetzung*, Alexandre Oikonomou, Microsoft Office (Excel/ Powerpoint) 2016 (Version 15.26; Microsoft Corporation, Redmond, WA 98052-6399, USA)
6. Abbildung 6 (S.21): *Konstruktion des 3D-Bezier-Pfades und gestreckte Rekonstruktion der Aorta*, CTA-Aufnahmen aus der eigenen Studie, Bildbearbeitung mit OsiriX MD PACS-Viewers (PIXMEO, Bernex, Schweiz)
7. Abbildung 7a (S.22): *Mögliche Fehlerquellen einer Durchmesserbestimmung*, Abb. aus: Goldstein, S.A., 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*. J Am Soc Echocardiogr, 2015. **28**(2): p. 119-82
Abbildung 7b (S.22): *Umfangsmessung anhand einer CTA-Aufnahme aus der eigenen Studie*, Bildbearbeitung mit OsiriX MD PACS-Viewers (PIXMEO, Bernex, Schweiz)
8. Abbildung 8 (S.24): *verschiedene Bogentypen* aus: Morrison, T.M., et al., *Circumferential and longitudinal cyclic strain of the human thoracic aorta: age-related changes*. J Vasc Surg, 2009. **49**(4): p. 1029-36.
9. Abbildung 9 (S.25): *Schematische Einteilung der Aorta und Rekonstruktion und Messablauf*; CTA-Aufnahmen aus der eigenen Studie, schematische Abbildung angelehnt an eine Abbildung der zu dieser Studie gehörigen Veröffentlichung: Kruger, T., et al., *Aortic elongation and the risk for dissection: the Tübingen Aortic Pathoanatomy (TAIPAN) project*. Eur J Cardiothorac Surg, 2017. **51**(6): p. 1119-1126

10. Abbildung 10 (S. 32): *Das Patientenalter und ausgewählte morphologische Parameter der Aorta*, Abb. aus der zu dieser Studie gehörigen Veröffentlichung: Kruger, T., et al., *Aortic elongation and the risk for dissection: the Tübingen Aortic Pathoanatomy (TAIPAN) project*. Eur J Cardiothorac Surg, 2017. **51**(6): p. 1119-1126
11. Abbildung 11 (S.34): *Die Prävalenz der Hypertension in Abhängigkeit vom Patientenalter in der Kontrollgruppe*, Alexandre Oikonomou, Microsoft Office (Excel/ Powerpoint) 2016 (Version 15.26; Microsoft Corporation, Redmond, WA 98052-6399, USA)
12. Abbildung 12 (S.36): *Vergleichende Darstellung (Box-Whisker-Plots) der Durchmesser (cm) der Aorta an den Messpunkten D1-D11 in den drei Studiengruppen*, Abbildung aus der zu dieser Studie gehörigen Veröffentlichung: Kruger, T., et al., *Aortic elongation and the risk for dissection: the Tübingen Aortic Pathoanatomy (TAIPAN) project*. Eur J Cardiothorac Surg, 2017. **51**(6): p. 1119-1126
13. Abbildung 13 (S.38): *Vergleichende Darstellung (Box-Whisker-Plots) der Länge (cm) der einzelnen Aortensegmente L1-L6 sowie die additiven Längen in den drei Studiengruppen*, Abbildung aus der zu dieser Studie gehörigen Veröffentlichung: Kruger, T., et al., *Aortic elongation and the risk for dissection: the Tübingen Aortic Pathoanatomy (TAIPAN) project*. Eur J Cardiothorac Surg, 2017. **51**(6): p. 1119-1126
14. Abbildung 14 (S.56): *3D-Rekonstruktion der Aorta ascendens mit möglichem standardisierten Messablauf*, Alexandre Oikonomou, CTA-Aufnahme aus der eigenen Studie, Markierungen und Vermessung sowie Bildbearbeitung mit OsiriX MD PACS-Viewers (PIXMEO, Bernex, Schweiz) und Microsoft Office (Powerpoint) 2016 (Version 15.26; Microsoft Corporation, Redmond, WA 98052-6399, USA)

8. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Diese Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Tübingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Chr. Schlensak durchgeführt. Die Konzeption und die wissenschaftliche Betreuung der gesamten Studie erfolgte durch Herrn Dr. med. T. Krüger.

Die klinischen Daten wurden im Rahmen des regulären Krankenhausaufenthaltes der einzelnen Patienten erhoben. In diesen Zeitraum fiel auch die Anfertigung der computertomographischen Aufnahmen. Die retrospektive Vermessung der CTA-Bilder und die Auswertung der Daten fiel zu gleichen Teilen auf Herrn Dr. med. T. Krüger und Herrn A. Oikonomou.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig und nach Beratung durch Herrn Dr. G. Blumenstock, stellv. Leiter des Instituts für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Eberhard Karls Universität Tübingen, sowie in Anlehnung an die Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie [44].

Die Publikation *Aortic elongation and the risk for dissection: the Tübingen Aortic Pathoanatomy (TAIPAN) project* [52] wurde unter relevanter Mithilfe von Herrn A. Oikonomou durch Herrn Dr. med. T. Krüger verfasst.

Dieses Dissertationsmanuskript wurde selbstständig durch Herrn Alexandre Oikonomou und ausschließlich unter Verwendung der angegebenen Quellen verfasst. Die darin enthaltenen Abbildungen und Tabellen zur Verdeutlichung der Ergebnisse wurden entweder eigens für diese Dissertationsschrift oder für die zugehörige Publikation [52] durch Herrn A. Oikonomou und Herrn Dr. med. T. Krüger erstellt. Abbildungen, die der Literatur entnommen wurden, sind entsprechend durch die zugehörigen Zitate gekennzeichnet.

Tübingen, den 7. Februar 2019

Alexandre Oikonomou

9. Veröffentlichung

Die nachfolgende Publikation [52] entstand im Zuge des hier beschriebenen Projekts. Der Verfasser dieser Dissertation war maßgeblich und umfangreich an der Erstellung der Arbeit beteiligt:

Tobias Krüger, Alexandre Oikonomou, David Schibilsky, Mario Lescan, Katharina Bregel, Luise Vöhringer, Wilke Schneider, Henning Lausberg, Gunnar Blumenstock, Fabian Bamberg, Christian Schlensak

Aortic elongation and the risk for dissection: the Tübingen Aortic Pathoanatomy (TAIPAN) project. European Journal of Cardiothoracic Surgery 2017; 51(6): p.1119–26

10. Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Chr. Schlensak gilt mein Dank an erster Stelle; er gab mir mit seiner wissenschaftlichen Unterstützung erst die Möglichkeit, unter seiner Leitung diese Dissertation anzufertigen.

Außerdem gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. T. Krüger, der mich in meiner Arbeit mit außergewöhnlichem Engagement betreute und mir in den vergangenen Jahren nicht nur einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete, sondern sich auch mit mir in zahlreichen Gesprächen und mit großer Geduld bereichernd und konstruktiv austauschte und mir jedwede Hilfestellung gab. Ich danke ihm insbesondere für seine exzellente fachliche Anleitung, seine Motivation und vielseitigen Ratschläge und Anregungen, durch die ich so manches Mal mit neuem Elan dem Thema begegnete.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meinen Eltern für ihre Ermutigung, anhaltende Unterstützung und die Durchsicht dieser Arbeit danken, meinen Schwestern für ihre zahlreichen Tipps und den wertvollen Statistik-Crash-Kurs und vor allem meiner Freundin, die mir mit viel Verständnis und Geduld den Rücken freihielt und stets ein offenes Ohr für meine Gedanken behielt.