

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

**Patienten-adjustierte Normwerte der
Aortenmorphologie: Entwicklung und Validierung eines
prädiktiven Modells**

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

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

vorgelegt von

Hamdoun, Hasan

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. T. Krüger

2. Berichterstatter: Professor Dr. O. Borst

Tag der Disputation: 09.09.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Einleitung	4
1.1 Gegenstand der Arbeit	4
1.2 Die Aortendissektion	5
1.3 Klassifikationssysteme der Aortendissektion	6
1.4 Risiken des Spontanverlaufes der Typ A Dissektion.....	8
1.5 Diagnose der Typ A Dissektion	9
1.6 Therapie der Typ A Dissektion	10
1.6.1 Die operative Behandlung der akuten Typ A Dissektion:.....	10
1.6.2 Chirurgie der Aorta Ascendens.....	11
1.6.3 Chirurgie der Aortenwurzel und der Aortenklappe.....	11
1.6.4 Chirurgie des Aortenbogens	12
1.6.5 Chirurgie der Aorta descendens	13
1.7 Bekannte Risikofaktoren für das Auftreten einer Typ A Dissektion	13
1.8 Rationale für eine Prophylaxe der Typ A Dissektion	15
1.9 Hypothesen der Arbeit.....	18
2 Material und Methoden	19
2.1 Studiendesign.....	19
2.2 Patienten Rekrutierung.....	19
2.3 Ausschlusskriterien.....	19
2.4 Ethikvotum.....	20
2.5 Patientengruppen	20
2.5.1 Die Kontrollgruppe:	20
2.5.2 Die Validierungsgruppe (externe Validierung):	20
2.5.3 Die präTAD Gruppe:	21
2.5.4 Die TAD Gruppe:	21
2.5.5 Die Aorta ascendens Ektasie Gruppe:.....	21
2.5.6 Die Aorta ascendens Aneurysma Gruppe:	21
2.6 Bilderstellung.....	22
2.7 Bildbearbeitung.....	22
2.8 Statistische Methoden	26
2.8.1 Deskriptive und Induktive Statistik:	26
2.8.2 Multiple lineare Regression:.....	27
2.8.3 Validierung der Regressionsgleichungen aus der Multiplen Linearen Regression:	28
3 Ergebnisse	31

3.1	Demographische und anthropometrische Parameter in den Studiengruppen.....	31
3.2	Aortale Dimensionen in den Studiengruppen.....	33
3.3	Aortenmorphologie in der Kontrollgruppe: Korrelation aortaler Dimensionen mit Demographie und Anthropometrie	38
3.4	Aortenmorphologie in der Kontrollgruppe: Modellerstellung durch multiple Regressionen	41
3.5	Aortenmorphologie in der Kontrollgruppe: Validierung des Modells, interne Validierung	44
3.6	Aortenmorphologie in der Kontrollgruppe: Validierung des Modells, externe Validierung	47
3.7	Pathologische Aortenmorphologie: Ektasie und Aneurysma.....	52
3.8	Pathologische Aortenmorphologie: Stanford Typ A Dissektion	53
3.9	Pathologische Aortenmorphologie: die bikuspidale Aortenklappe	56
4	Diskussion.....	58
4.1	Diameter und Längen in den Studiengruppen.....	58
4.2	Patientenrekrutierung und Repräsentativität der Daten	60
4.3	Abhängigkeit der Aortenmorphologie von der Anthropometrie und Demographie.....	61
4.4	Vergleich der Aortenmorphologie in der Kontrollgruppe und den Gruppen mit pathologisch veränderten Aorten	64
4.5	Vergleich der eigenen Prädiktionsalgorithmen mit experimentellen Parametern aus der Literatur	67
4.6	Schlussfolgerung und Zukunftsausblick	73
5	Zusammenfassung	75
6	Literatur.....	77
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	84
8	Wissenschaftliche Veröffentlichung	85
9	Danksagung.....	86
10	Lebenslauf	87

Abkürzungsverzeichnis

Ao	Aorta
AV	Aortenklappe (aortic valve)
BAV	Bikuspide Aortenklappe
BCT	Truncus brachiocephalicus (brachiocephalic trunk)
BMI	Body-Mass-Index, Körpermassenindex
BSA	Body-Surface-Area, Körperoberfläche
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
TAD	Stanford Typ A Aortendissektion
MFS	Marfansyndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert, Arithmetisches Mittel
Q	Quartil
R ²	Bestimmtheitsmaß, Determinationskoeffizient
RMSE	Root Mean Square Error; Wurzel der mittleren Fehlerquadratsumme
SD	Standardabweichung
STJ	Sinotubuläre Junktion, Sinotubulärer Übergang

1 Einleitung

1.1 Gegenstand der Arbeit

Bei der Aortendissektion Stanford Typ A (TAD) handelt es sich um ein akutes und lebensbedrohliches Krankheitsbild. Es wird davon ausgegangen, dass ein großer Prozentsatz der Patienten noch vor Diagnosestellung verstirbt. Wird die Diagnose gestellt und eine notfallmäßige Operation durchgeführt, so beträgt die perioperative Letalität immer noch ca. 20% [1-3]. Unterbleibt eine chirurgische Therapie so wird in klassischen Arbeiten [4] von einer rund 50%igen Letalität innerhalb der ersten 48 Stunden-, und in moderneren Arbeiten von einer 90%igen Mortalität in den ersten 14 Tagen nach Krankheitsauftreten ausgegangen [5-7].

Auf Grund der hohen Mortalität des akuten Krankheitsbildes und der Vielzahl der potenziellen Folgeprobleme (Morbidität), wie z.B. Herzinsuffizienz und neurologische Defizite, wäre eine wirkungsvolle Prophylaxe der Typ A Aortendissektion die optimale Situation. Hierfür allerdings wäre es wichtig einen zuverlässigen Prädiktor zu finden, welcher diese fatale Erkrankung prognostizierbar- und damit prophylaktisch behandelbar und vermeidbar machen würde. Die aktuelle Prophylaxe der Aortendissektion basiert auf dem Aorta ascendens Diameter. Bisher wird für Patienten ohne zusätzliche genetische Risikofaktoren und ohne eine bikuspidale Aortenklappe eine prophylaktische Aorta ascendens Ersatzoperation ab einem Diameter der Aorta ascendens von 55 mm empfohlen [2, 3]. Diese Risikoerkennungsstrategie erweist sich jedoch als ineffizient: zahlreiche Studien konnten zeigen, dass die allermeisten Typ A Aortendissektionen in Aorten deutlich unter dem Grenzdiameter von 55 mm entstehen [8-11]. Dennoch ist es grundsätzlich richtig, dass das Dissektionsrisiko mit dem Aortendiameter korreliert ist [12-14], dass jedoch in der Population sehr viel mehr Patienten mit nur mäßiggradig dilatierten Aorten vorhanden sind [10]. Den Grenzdiameter für einen prophylaktischen Aorta ascendens Ersatz einfach zu erniedrigen würde zwangsläufig dazu führen, dass eine deutlich größere Anzahl von Patienten eine Indikation zur prophylaktischen Aortenoperation hätte. Jeder einzelne Patient hätte somit ein niedrigeres Risiko für eine TAD als die zurzeit operierten Patienten mit 55 mm, würde aber dennoch dem nicht

unerheblichen Risiko einer Aortenoperation von rund 5% perioperativer Mortalität [2] ausgesetzt werden.

Vor diesem Hintergrund wurde in den letzten Jahren umfassend zu der Frage geforscht, inwieweit andere Prädiktoren der Typ A Dissektion neben dem Diameter bestehen, die eine wirkungsvollere Prophylaxe ermöglichen.

In diesem Zusammenhange konnte in unserem- [9, 15], und folgend in mehreren anderen Zentren [16-18], gezeigt werden, dass auch die Länge der Aorta ascendens in Patienten nach- und vor allem auch vor einer Typ A Dissektion verändert ist. Die Aortenelongation wurde also als weiterer Risikofaktor und möglicher Prädiktor einer Typ A Aortendissektion diskutiert. Vorhersagemodelle aus einer Kombination der Risikofaktoren Aortendiameter und -länge wurden evaluiert [15, 18, 19].

Wesentlich ist, dass bislang zu jedem Zeitpunkt, sowohl in den geltenden Leitlinien [2, 3] als auch in der wissenschaftlichen Diskussion der Aortendiameter und die Aortenlänge immer als Absolutwert unabhängig von demographischen und anthropometrischen Faktoren des Patienten betrachtet wurde. Dies, obwohl eine Korrelation zwischen Alter und Aortendiameter [20, 21] etabliert ist, und die Aortenmorphologie auch als abhängig von Geschlecht und Körpergröße berichtet wird [22, 23].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, alters-, geschlechts- und anthropometrie-indizierte, und somit letztlich patientenadjustierte Normal- und Referenzwerte für Aortendiameter und -länge zu etablieren.

1.2 Die Aortendissektion

Die Aortendissektion ist eine akute Aufspaltung der Wandschichten der Aorta mit Einblutung in die Media, zwischen Intima und Adventitia. Ausgangspunkt einer Aortendissektion ist typischerweise ein Einriss in der Tunica intima aortae (Entry)

[24]. Selten werden auch Dissektionen ohne Entry beobachtet, hier geht man davon aus, dass rupturierte Vasa vasorum zur Wandeinblutung führen [25]. Ausgehend von einem Entry kreierte die Aufspaltung der Aortenwand zwei Lumina. Das wahre Lumen bleibt von Intima umgeben, und kann vom falschen Lumen komprimiert werden, welches zwischen Intima und Adventitia entsteht (Abbildung 1). Das falsche Lumen ist prinzipiell wandschwächer und rupturgefährdet, es wächst akut oder chronisch mit der Zeit [24]. Die Inzidenz der TAD beträgt je nach Studie zwischen 2,9/100.000/Jahr [26] bis 6/100.000/Jahr [3, 27]. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, das Risiko steigt mit dem Alter, und die Hypertonie ist der hauptsächlichliche erworbene Risikofaktor [3].

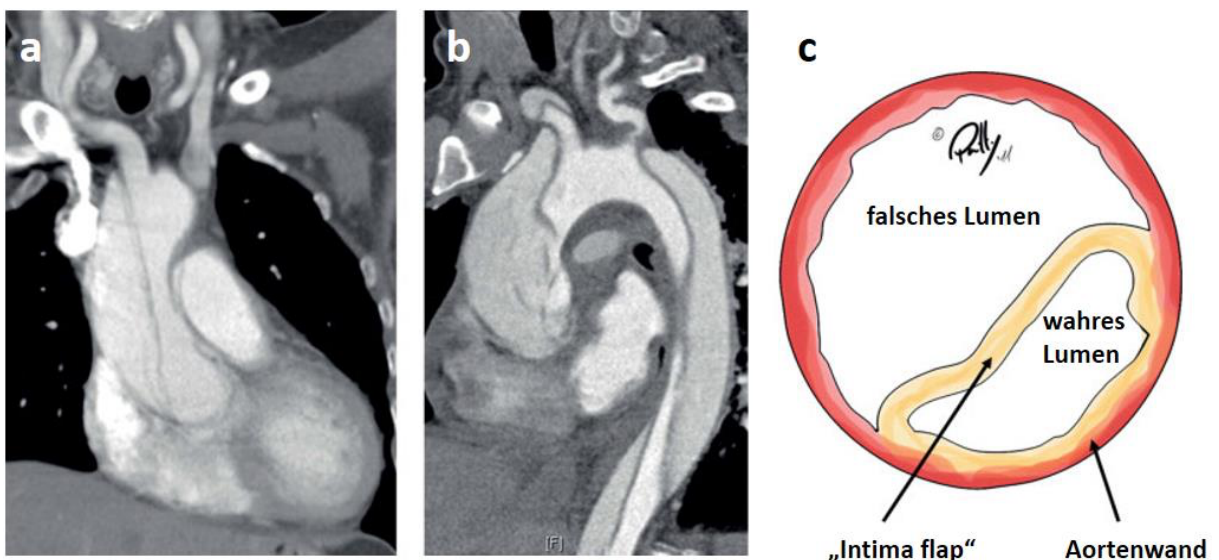


Abbildung 1: a und b: computertomografische Darstellung einer dissezierten Aorta, a) frontale, b) sagittale Darstellung; c) schematische Darstellung der Pathoanatomie einer dissezierten Aorta [24]

1.3 Klassifikationssysteme der Aortendissektion

1955 beschrieb DeBakey die erste Patientenserie, welche aufgrund einer Aortendissektion chirurgisch erfolgreich behandelt wurde [28]. 1965 präsentierte DeBakey sodann das nach ihm benannte Klassifikationssystem der Aortendissektion [29], welches abhängig von der Lokalisation des Intimaeinrisses (Entry), und der Ausdehnung der Dissektion, 3 Typen unterscheidet:

-DeBakey-Typ-1-Dissektion: Der Intimaeinriss ist im Bereich der Aorta ascendens, die Aortendissektion reicht über den Aortenbogen hinaus, und betrifft zumeist die gesamte Aorta.

-DeBakey-Typ-2-Dissektion: Der Intimaeinriss ist im Bereich der Aorta ascendens, und die Dissektion begrenzt sich auf die Aorta ascendens.

-DeBakey-Typ-3-Dissektion: Der Intimaeinriss ist distal der Arteria subclavia sinistra, im Bereich der Aorta descendens, und begrenzt sich auf die Aorta descendens.

Jahre später wurde die DeBakey-Typ-3-Dissektion in 2 Untergruppen subgliedert [30]:

-DeBakey-Typ-3a-Dissektion: hier begrenzt sich die Dissektion auf die thorakale Aorta descendens.

-DeBakey-Typ-3b-Dissektion: hier betrifft die Dissektion die abdominelle Aorta descendens.

Die Stanford Klassifikation ist insgesamt bekannter und wird aufgrund ihrer Einfachheit in der alltäglichen klinischen Kommunikation häufiger benutzt als die vorgenannte DeBakey Klassifikation. Die Stanford Klassifikation wurde im Jahre 1970 von Pat O. Daily und Norman E. Shumway veröffentlicht [31] und unterteilt die Aortendissektion in lediglich zwei Formen:

-Stanford-Typ-A-Aortendissektion: hier betrifft die Dissektion die Aorta ascendens.

-Stanford-Typ-B-Aortendissektion: hier begrenzt sich die Dissektion auf die Aorta descendens (distal der Arteria subclavia sinistra).

Beide Klassifikationen erfassen allerdings nicht alle Aortendissektionstypen. Zum Beispiel primäre Aortenbogendissektionen, oder Typ-B-Dissektionen mit retrograder Aortenbogenbeteiligung sind nicht eindeutig in oben genannte Klassifikationssysteme einzuteilen. Diesbezüglich werden von manchen Autoren die Begriffe proximale und distale Typ-B-Dissektion im Bezug auf die A. subclavia sinistra [2] verwendet, im klinischen Alltag hat sich der Begriff der Non-A-non-B Dissektion etabliert.

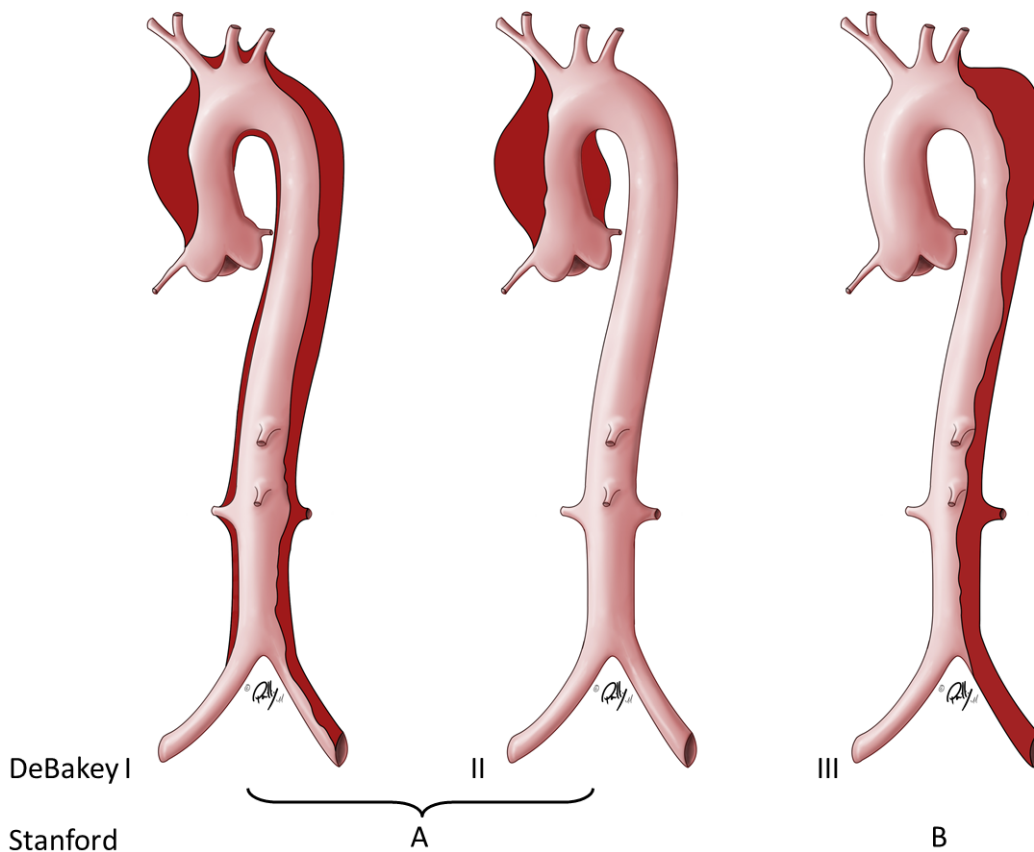


Abbildung 2: Stanford- und DeBakey- Klassifikation [24]

1.4 Risiken des Spontanverlaufes der Typ A Dissektion

Eine Aortendissektion wurde erstmalig vor 250 Jahren von Dr. Nicholls bei der Autopsie von König George II von England beschrieben und als Todesgrund genannt [32]. Hirst und Keim beschrieben im Jahr 1958 eine Mortalität von 1-2% pro Stunde vom Auftreten der ersten Symptome einer Typ A Dissektion an [4]. Die hohe Mortalität der Typ A Aortendissektion liegt an den zahlreichen gefährlichen Komplikationen, welche mit ihr verbunden sein können, z.B. Myokardischämie, Perikardtamponade, cerebrale Ischämie, spinale Ischämie, Malperfusion der Bauchorgane und Aortenruptur. Die rasche Diagnose und Therapie sind somit prognoseentscheidend. Die Diagnose allerdings ist oft schwierig, so ist zum Beispiel die koronare Gefäßerkrankung 100 bis 200mal häufiger der Grund eines akuten thorakalen Schmerzereignisses als eine Typ A

Dissektion. Von jenen Patienten, die aufgrund akuter thorakaler oder Rückenschmerzen in die Notaufnahme eingeliefert werden, haben rund drei von tausend eine Typ A Dissektion [32-35]. Es ist begründet zu vermuten, dass eine große Anzahl der Patienten, welche eine Typ A Aortendissektion erleiden noch vor Diagnosestellung im Spontanverlauf verstirbt. Entsprechend ist es schwierig, die genaue Inzidenz der Typ A Dissektion festzustellen, große Studien haben diese mit 0,2%-0,8% beziffert [32, 36, 37]. Das *International Registry of Acute Aortic Dissection* (IRAD) berichtet über eine Mortalität von 26,6% bei Patienten nach operativer Behandlung, und über eine Mortalität von 55,9% bei konservativer medikamentöser Therapie [32]. In Deutschland berichtet das *German Registry for Acute Aortic Dissection Type A* (GERAADA) eine postoperative 30-Tage Mortalität von 19,2%, die Prognose sowie die Mortalität sind allerdings altersabhängig, bei den unter 80-Jährigen beträgt die 30-Tage Mortalität 15,8%, bei den über 80-Jährigen 34,9% [38, 39].

1.5 Diagnose der Typ A Dissektion

Das klinische Erscheinungsbild der Typ A Dissektion ist äußerst heterogen. Leitsymptome sind der akute Thoraxschmerz mit Ausstrahlung in den Rücken, Rückenschmerzen mit Punktum maximum zwischen den Schulterblättern und ggf. wanderndem Charakter.

Auf Seiten der Hämodynamik sind verschiedene Zustandsbilder möglich, von der hypertensiven Krise einerseits, bis hin zum kardiogenen Schock durch myokardiale Malperfusion und akute Aortenklappeninsuffizienz oder zum obstruktiven Schock durch Perikarderguss und Tamponade andererseits.

Malperfusionssymptome können cerebral (Ischämischer Apoplex), spinal (ischämisches Querschnittssyndrom, spinalis anterior Syndrom), viszeral (Viszeralischämie), renal und peripher (Arme und/oder Beine) betreffen. Insbesondere die Kombination aus thorakalem Schmerz und Malperfusionssyndrom, z.B. Blutdruckdifferenz der Arme, sollte an eine TAD denken lassen [40, 41].

Der Nachweis oder Ausschluss einer TAD erfolgt in der Bildgebung. Grundsätzlich möglich ist die Darstellung der TAD in der Echokardiographie, transthorakal wie transösophageal, in der Computertomographie (CT) und in der

MRT. Die einzelnen Modalitäten unterscheiden sich zwar in Sensitivität und Spezifität [42, 43], sind aber grundsätzlich alle zur Diagnostik geeignet. In der Praxis kommt der CT die größte Bedeutung in der Notfallsituation zu, da sie eine schnelle, sichere und untersucherunabhängige Diagnose- und zudem eine Ausbreitungsdiagnostik und Malperfusionsdiagnostik ermöglicht. Die echokardiographischen Verfahren hingegen haben den Vorteil der Funktionsdiagnostik des Myokards und der Aortenklappe.

Mit Blick auf eine prophylaktische Untersuchung der Aorta bieten die echokardiographischen Verfahren die Möglichkeit der nebenwirkungsfreien Bestimmung des Aorta ascendens Durchmessers. Die Schnittbildverfahren CT und MRT bieten in Zusammenschau mit den Möglichkeiten der dreidimensionalen Bildrekonstruktion die Erhebung aller Diameter und Längenparameter.

1.6 Therapie der Typ A Dissektion

1.6.1 Die operative Behandlung der akuten Typ A Dissektion:

Die Hauptprinzipien der chirurgischen Behandlung der Typ A Dissektion sind:

- die Resektion des primären Intimeinrisses (Entry),
- die Stabilisierung der Aortenwand und die Verhinderung von Aortenrupturen
- Verhinderung und Linderung von Malperfusionssyndromen (insb. kardial, zerebral, spinal, intestinal und peripher)
- Wiederherstellung der Aortenklappenfunktion

Eine konservative Therapie der Typ A Dissektion ist grundsätzlich mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet: In klassischen Arbeiten wird die Mortalität mit 1-2% pro Stunde in den ersten zwei Tagen beziffert [4]. Auch modernere Arbeiten zeigen dies: 2010 wurde aus dem IRAD-Register eine Kohorte mit konservativer Behandlung berichtet [7], die Sterblichkeitsrate betrug in dieser Gruppe 56% innerhalb von 30 Tagen, trotz optimaler intensivmedizinischer Therapie. Vor diesem Hintergrund stellt die Diagnose einer

TAD praktisch immer eine notfallmäßige OP-Indikation dar. Sehr hohes Lebensalter mit schlechtem Allgemeinzustand, massives, länger anhaltendes neurologisches Defizit und lange stattgehabte Reanimation mögen in Einzelfällen eine Kontraindikation zur Operation darstellen. Der Anteil der konservativ Behandelten Patienten ist heute jedoch sehr gering [44].

1.6.2 Chirurgie der Aorta Ascendens

Der Ersatz der Aorta ascendens ist obligat in der Chirurgie der TAD. Das konservativste chirurgische Verfahren für eine Typ A Dissektion ist ein isolierter suprakommissuraler Ersatz der Aorta ascendens, reichend vom sinotubulären Übergang bis in den Aortenbogen. Ein reiner suprakommissuraler Ersatz der Aorta ascendens soll das perioperative Risiko minimieren, erhöht aber potentiell das Risiko späterer Komplikationen wie einer aneurysmatischen Dilatation der verbleibenden Aorta [45].

1.6.3 Chirurgie der Aortenwurzel und der Aortenklappe

Die Aortenwurzel ist häufig an der Dissektion beteiligt, und die Aortenklappe kann aufgrund einer Kommissuraldehiszenz oder selten einer Dilatation des Aortenannulus inkompetent sein. Laut GERAADA Register haben 23% der Patienten mit Typ A Dissektion eine Aorteninsuffizienz Grad II und 40% der Patienten eine Aorteninsuffizienz Grad III [46].

Für die Rekonstruktion oder den Ersatz der Aortenklappe stehen verschiedene Strategien zur Verfügung. Die zerschichtete Intima kann mit Gewebekleber fixiert werden. Klebstoff wird in das falsche Lumen des präparierten Sinus injiziert und die getrennten Schichten werden komprimiert. Der Klebstoff kann jedoch Nekrosen auslösen, kann Embolisationen verursachen, und hat das Risiko einer späteren Re-Dissektion im Verlauf [47].

Es existieren verschiedene Strategien die Aortenklappe zu rekonstruieren und damit zu erhalten. Erfahrene Chirurgen können eine solche klappenerhaltende Aortenwurzelrekonstruktion bei einer Subpopulation junger Patienten mit Typ A Dissektion (z.B. Patienten mit Marfan-Syndrom) in Betracht ziehen [48]. Diese Verfahren sind jedoch technisch sehr anspruchsvoll und zeitaufwändig. Die typische Strategie der Aortenwurzelrekonstruktion ist das Verfahren nach David,

bei dem die Sinus ausgeschnitten werden, und die auf diese Weise skelettierte Aortenklappe in eine Gefäßprothese reimplantiert wird. All diese Verfahren erfordern eine Reimplantation der Koronarien in die Aortenwurzelprothese. Wenn die Aortenklappe sklerotisch, stenosiert oder zerstört ist, muss sie ersetzt werden. Für den kombinierten Klappen- und Wurzelersatz sind Wurzelprothesen mit röhrenförmigen Gefäßprothesen erhältlich, in die mechanische oder biologische Herzklappenprothesen integriert sind. Diese Prothesen werden nach Exzision der gesamten Aortenklappe und Wurzel im Aortenklappenanulus verankert, die Koronararterien müssen in die Prothese implantiert werden (Bentall-Verfahren). In der GERAADA-Studie erhielten mehr als 70% der Patienten einen suprakommissuralen Ersatz der Aorta ascendens, etwa 20% hatten eine Bentall Operation und weniger als 8% erhielten eine klappenerhaltende Wurzelrekonstruktion [49].

1.6.4 Chirurgie des Aortenbogens

Der Aortenbogen ist in mehr als 70% der TAD-Fälle mitbetroffen. Manchmal erstreckt sich der primäre Intimaeinriss bis in den Bogen, oder, häufiger, im Bogen finden sich sekundäre Intimaeinrisse (Reentries) [50]. Daher ist eine Bogeninspektion aus dem Inneren des Lumens erforderlich. Wenn keine Reentries gefunden werden, aber eine Dissektionsmembran vorhanden ist, kann der Bogen unter Verwendung von Gewebekleber rekonstruiert werden. Wenn sich Intimaeinrisse in den Bogen erstrecken, ist ein prothetischer Ersatz erforderlich. Bei einem proximalen Bogen- oder „Hemiarch“-Verfahren wird die distale Anastomose horizontal gestaltet, wobei die innere Krümmung, die oft den Riss enthält, ersetzt wird, die supraaortalen Äste jedoch ihre Kontinuität zum Aortenbogen erhalten.

Im Falle einer extremen Bogenzerstörung muss der Aortenbogen jedoch total ersetzt werden, d.h. die distale Anastomose erfolgt zur Aorta descendens und die supraaortalen Äste müssen als Insel oder sogar separat anastomosiert werden.

Alle diese Verfahren der Aortenbogenchirurgie müssen während des Kreislaufstillstands durchgeführt werden [50]. Einige Autoren empfehlen, das Bogenverfahren bei Typ A Dissektion-Notoperationen zu minimieren [44, 51, 52],

andere Autoren empfehlen eine aggressivere Bogenstrategie auch in der Notfallsituation. Im GERAADA-Register war das Ergebnis einer umfangreichen Bogenoperation im Vergleich mit dem einer konservativeren Strategie nicht besser [53].

1.6.5 Chirurgie der Aorta descendens

Die Aorta descendens im Brust- und Abdomenbereich ist bei der Mehrheit der TAD-Patienten von der Dissektion mitbetroffen [39], ist jedoch vergleichsweise selten für akute Komplikationen verantwortlich. Wenn alle Intimarrisse während der Behandlung der Aorta ascendens und des Aortenbogens verschlossen werden, kann das falsche Lumen der Aorta descendens kollabieren und thrombosieren. Bei über 70% der Patienten wird das falsche Lumen jedoch chronisch perfundiert, letztendlich ergibt sich eine Situation wie bei einer Stanford-Typ-B-Aortendissektion mit dem Risiko von weiterer, sekundärer aneurysmatischer Erweiterung [45, 54].

Der „Elephant trunk“ ist die klassische Erweiterung des Aortenbogenersatzes in die Aorta descendens. Während des Bogenersatzes wird das distale Ende der Aortenprothese in die Aorta descendens vorgeschoben. In einem zweiten chirurgischen (oder interventionellen) Eingriff wird diese Prothese dann mit der distalen Aorta oder einem weiteren Aortenersatz verbunden [55]. Dieses Verfahren wurde durch die Verwendung von stentverstärkten Hybridprothesen verfeinert, welche während des Bogenersatzes (Frozen elephant trunk) antegrad in die Aorta descendens implantiert werden, was zu hohen Okklusionsraten des falschen Lumens führt [56, 57].

1.7 Bekannte Risikofaktoren für das Auftreten einer Typ A Dissektion

Von einer Typ A Dissektion sind Männer generell häufiger als Frauen betroffen, 62–68% aller Patienten mit chirurgisch behandelter Typ A Dissektion sind männlich [38, 58]. Frauen neigen jedoch dazu, eine Typ A Dissektion in einem höheren Alter zu entwickeln und bilden die Mehrheit der Patienten über 75 Jahre [7, 59]. Eine vorbestehende arterielle Hypertonie wird bei 67–86% der Patienten mit Typ A Dissektion berichtet, und gehört somit, wie das Rauchen und die

Atherosklerose zu den erworbenen Risikofaktoren für das Auftreten einer Typ A Dissektion [7, 58, 60]. Iatrogene Aortendissektionen, z.B. im Gefolge katheterinterventioneller oder chirurgischer Eingriffe betragen höchstens 1–5% der Typ A Dissektions Fälle [7, 61, 62]. Während Schwangerschaften ist die Typ A Dissektion ungewöhnlich; sie tritt normalerweise entweder im letzten Trimester oder im Puerperium auf und ist häufig in den allermeisten Fällen mit einer Bindegewebserkrankung, z.B. dem Marfan-Syndrom verbunden [63]. Es wird berichtet, dass 20% der Patienten mit Typ A Dissektion einen Verwandten ersten Grades mit einem Aorta ascendens Aneurysma haben [64].

Eine Vielzahl von Bindegewebserkrankungen zählen zu den angeborenen Risikofaktoren der Typ-A Dissektion, das häufigste ist das Marfan-Syndrom. Das Marfan-Syndrom (MFS) ist eine monogene autosomal-dominante Störung, die durch eine Mutation im FBN1-Gen verursacht wird, das für das Protein Fibrillin-1 kodiert. MFS-Patienten weisen typischerweise ein birnenförmiges Aneurysma der Aortenwurzel auf. Die kardiovaskulären Manifestationen der Krankheit werden durch den Verlust der Fähigkeit des Fibrillin-1-Proteins verursacht, polymere Fibrilline zu bilden, was zu einer diffusen medialen Degeneration mit anschließend verringerter Stärke und Integrität des elastinreichen Gewebes der Aortenwand führt. Bei allen mittelgroßen und großen Arterien bei MFS-Patienten besteht das Risiko einer Dissektion [65]. Ein MFS wurde bei 3,4 bis 6,7% der TAD-Patienten in den großen Registern berichtet [7, 61, 62]. Eine Mutation des für TGF- β kodierenden Gens TGFBR1 oder TGFBR2 ist die Ursache des Loeys-Dietz-Syndroms, das mit einer disseminierten Arteriopathie mit zentralen und peripheren Dissektionen verbunden ist [65]. Das Ehlers-Danlos-Syndrom wurde bei 0,6% der Patienten mit Typ A Dissektion berichtet [66] und umfasst verschiedene genetische Defekte, die die Biosynthese oder Struktur von Kollagen Typ I, II und V beeinflussen. Unter den sechs wichtigsten, verschiedenen Ehlers-Danlos-Subtypen ist der vaskuläre Subtyp von besonderer Bedeutung für die Ausbildung einer TAD [67]. Familiäre Aneurysmen und Dissektionen gehören zu den nicht-syndromalen erblichen Ursachen einer Typ A Dissektion und ähneln den Aortenmanifestationen des Marfan-Syndroms. Diese werden durch verschiedene Mutationen im für Fibrillin-1 kodierenden Gen

verursacht, was zu einem Verlust elastischer Fasern und einer zystischen medialen Degeneration führt [65]. Entzündungen der Aorta, Großgefäßvaskulitiden, können mit einer Degeneration der medialen und adventitialen Schichten der Aortenwand verbunden sein [68] und somit ebenso das Risiko für eine TAD erhöhen.

Trotz der Fortschritte bei der Identifizierung struktureller und biomechanischer Eigenschaften der Aorta in vivo sind verschiedene Determinanten für die Entwicklung zu einer Aortendissektion noch unklar. Der Aortendiameter ist derzeit der am besten bewährte Prädiktor für die Aortendissektion. Der Diameter, bei dem es zu einem exzessiven Zuwachs des Risikos für das Auftreten einer Aortendissektion kommt („hinge-point“) ist für die Aorta ascendens in klassischen Arbeiten auf etwa 6 cm beziffert [12, 69]. Die aktuellen Leitlinienempfehlungen für eine prophylaktische Behandlung, mit einem Diameter von 5,5 cm, resultieren aus diesen Werten [2, 3]. Bei Patienten mit Marfan-Syndrom oder anderen Erbkrankheiten, bikuspidaler Aortenklappe oder familiärer Aortendissektion liegt der Schwellenwert niedriger, bei 4,5 cm [69] oder 5,0 cm [3].

1.8 Rationale für eine Prophylaxe der Typ A Dissektion

Wie in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben ist die manifeste TAD mit einem hohen Risiko für Mortalität und Morbidität vergesellschaftet. Es ist davon auszugehen, dass eine große Anzahl von TAD Patienten stirbt, bevor die Diagnose erhoben wird [70, 71]. Wird die Diagnose erhoben, aber nur konservativ therapiert, dann liegt die 30-Tage-Letalität in moderneren Studien bei bestenfalls 60% [7]. Das Stadium der „chronischen Typ A Dissektion“, also per definitionem nach 90 Tagen [3], erreichen nur wenige Patienten. Die genannten Zahlen bilden die Rationale für die Notfalloperation, welche aber in allen Fällen weitgehend unvorbereitet, also ohne vorangegangene differenzierte Diagnostik und Medikation erfolgen muss. Die großen Register IRAD und GERAADA berichten über eine zeitgemäße perioperative Letalität von 28% [32] und 17% [39, 46, 49]. Zuzüglich zur bislang besprochenen Sterblichkeit durch eine TAD müssen Patienten, die die akute Phase der TAD überlebt haben mit einer

10,5%igen Wahrscheinlichkeit für chronische neurologische Einschränkungen und damit Behinderung rechnen [46]. Weitere chronische Komplikationen nach überlebter TAD sind Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit, Aortenklappeninsuffizienzen und chronische Malperfusionssyndrome und evtl. die Ausbildung sekundärer Aneurysmen der Aorta descendens. All diese chronischen Komplikationen schränken die Lebensqualität ein. Es lässt sich direkt ableiten, dass die beste Strategie zur Vermeidung von TAD bedingter Morbidität und Mortalität eine Prophylaxe wäre.

Die Prognose elektiver Operationen der thorakalen Aorta ist deutlich besser als jene im Notfall: So wird die Letalität für geplante Aortenwurzel- und Aorta ascendens Operationen mit 1,6% bis 4,8% beziffert [72], die amerikanischen Leitlinien sprechen von höchstens 5% [2]. Die Letalität für geplante Aorta ascendens und Bogenersätze, also Operationen mit selektiver Hirnperfusion wird in Zentren mit hoher Expertise mit 2,4% bis 3% angegeben, wobei mit einer Frequenz von neurologischen Defiziten in der gleichen Größenordnung gerechnet werden muss [73].

Aus dem Vergleich der Risiko-Zahlen der elektiven gegenüber der notfallmäßigen Operation wird deutlich, dass eine prophylaktische Operation eindeutig anzustreben ist.

Entscheidend für den Erfolg eines prophylaktischen Programmes ist es jedoch Risiko Patienten für eine TAD mit hoher Sensitivität und vor allem hoher Spezifität zu identifizieren. Ziel muss es schließlich sein, möglichst alle Patienten, die eine TAD erleiden werden, prophylaktisch zu operieren, und möglichst wenige Patienten, die keine TAD erleiden werden, dem Risiko einer prophylaktischen Operation auszusetzen.

Genau dieser Anforderung ist, wie beschrieben, die momentane Risikoeinschätzung aufgrund des Aorta ascendens Diameters nicht gewachsen. Dies wird deutlich aus der Tatsache, dass die allermeisten TAD bei Diametern deutlich unter 55 mm geschehen [8, 11, 74, 75], die Sensitivität dieses Prädiktors

allein wird mit rund 10% beziffert, bei allerdings guter Spezifität, da Patienten mit einer Aorta von 55 mm ohne Frage ein hohes Risiko haben [12, 14, 76].

Ein naheliegender Gedanke wäre es, den Grenzwertdiameter für die Empfehlung zur elektiven Aorta ascendens Operation herabzusetzen („leftward shift“) [75]. Dies würde allerdings bedeuten, dass der Grenzwert näher an die normalverteilten Normwerte des populationsbasierten Aortendiameters rückt [22, 23]. Somit hätten sehr viel mehr Patienten eine Indikation zum elektiven prophylaktischen Aorta ascendens Ersatz, und jeder einzelne dieser Patienten hätte ein deutlich niedrigeres individuelles Risiko für eine TAD [12, 76]. Dennoch würde man diese Patienten dem Risiko einer Operation aussetzen. Dieses Vorgehen hätte also einen nachteiligen Einfluss auf die Spezifität und die Effizienz des Verfahrens, auch das Risiko-Nutzen Verhältnis wäre unvorteilhaft.

Angesichts dieser Überlegungen wurde in den letzten Jahren nach zusätzlichen morphologischen Prädiktoren der TAD gesucht, mit dem Ziel die Sensitivität einer TAD Vorhersage zu verbessern und die Spezifität zu erhalten. Mehrere Arbeitsgruppen identifizierten die Länge der Aorta ascendens als Risikofaktor [9, 16-19, 74], und es wurden Strategien entwickelt aus der gleichzeitigen Betrachtung von Aortendiameter und Länge eine bessere, sensitivere Risikoeinschätzung zu generieren [18, 19, 74, 77]. In einer Vorarbeit unserer Arbeitsgruppe konnte durch Kombination der Aortenlänge, mit einem Grenzwert von 120 mm, mit dem Aortendiameter eine Steigerung der Sensitivität auf 0,24 erreicht werden [74]. Zwischenzeitlich fanden auch andere Arbeitsgruppen, unter ihnen jene aus Yale um Prof. Elefteriades, ähnliche Ergebnisse, tendierten aber noch zu aggressiveren Grenzwerten für die Aortenlänge (110 mm) [18].

In den vorgenannten Arbeiten wurde die Aortenlänge jedoch immer als Absolutwert, z.B. mit einem Grenzwert von 120 mm [74] oder 110 mm [18], ähnlich dem Aortendiameter in den Leitlinien [2, 3], betrachtet. Sowohl für den Aortendiameter als auch die Aortenlänge ist jedoch eine Abhängigkeit von demographischen und anthropometrischen Größen plausibel [16, 21, 74, 78].

Hieraus lassen sich direkt die Hypothesen und die Zielsetzung dieser Arbeit ableiten.

1.9 Hypothesen der Arbeit

Aus den in Kapitel 1.7 angestellten Überlegungen lassen sich direkt die Hypothesen dieser Arbeit zusammenfassen:

H1: Die morphologischen Dimensionen der Aorta ascendens, Diameter und Länge, korrelieren mit demographischen und anthropometrischen Parametern.

H2: Auf Basis demographischer und anthropometrischer Parameter lassen sich die morphologischen Dimensionen der Aorta ascendens im Sinne von indizierten Normal- und Referenzwerten vorhersagen.

H3: Ektatische, aneurysmatische und dissezierte Aorten, sowie Aorten vor einer Dissektion haben pathologische Werte für Diameter und Länge, bezogen auf die Demographie- und Anthropometrie- indizierten Normal- und Referenzwerte.

H4: indizierte Referenzwerte für Diameter und Länge der Aorta ascendens erlauben die Identifikation einer aortalen Risikomorphologie.

H5: Eine Individualisierung der Norm- und Grenzwerte der Aortenmorphologie nach anthropometrischen Parametern bietet eine bessere Methode der Prophylaxe als ein statischer Grenzwert.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie. Es wurden bereits vorhandene computertomographische Angiographien (CTAs) sowie klinische Daten (Demographie und Anthropometrie) von 1061 Patienten retrospektiv ausgewertet.

2.2 Patienten Rekrutierung

Die Rekrutierung erfolgte aus dem Patientengut welches unter Beteiligung der Thorax-, Herz und Gefäßchirurgie am Uniklinikum Tübingen behandelt wurde. Es umfasste, abhängig von der Studiengruppe, Patienten die über den Schockraum, die THG-chirurgische Ambulanz oder die THG-chirurgische stationäre Behandlung diagnostiziert wurden. Die Zuordnung der Patienten zu den entsprechenden Studiengruppen ist in Kapitel 2.4 beschrieben.

Von den Patienten wurden keine Proben entnommen. Die Studie beinhaltete keine therapeutischen Prozeduren oder Interventionen, und es wurden im Rahmen der Studie keine therapeutischen Entscheidungen beeinflusst.

Alle computertomographischen Untersuchungen wurden im Rahmen der routinemäßigen Krankenversorgung durchgeführt, es erfolgte keine studienbedingte Kontrastmittel- oder Strahlenexposition.

Die computertomographischen Bilder und die klinischen Daten wurden durch approbierte Ärzte ausgewertet.

Aus den obengenannten Gründen war eine Patientenaufklärung über die Teilnahme an der Studie seitens der Ethikkommission nicht notwendig.

2.3 Ausschlusskriterien

Patienten, die folgende Kriterien aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen:

- Patienten im Alter unter 18 Jahren
- Patienten mit bekannter Bindegewebserkrankung, oder mit dem klinischen Verdacht auf eine Bindegewebserkrankung,

- Patienten mit iatrogener oder traumatischer Aortendissektion,
- Patienten mit Zustand nach Herz oder Aortenoperation.

2.4 Ethikvotum

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen erteilte nach regelrechter Antragstellung und Prüfung ihre Zustimmung zur Durchführung der Studie und zur Anfertigung der vorliegenden medizinischen Doktorarbeit. Projekt-Nummer: 766/2017BO2: Elongation der thorakalen Aorta als Risikofaktor der Aortendissektion TAIPAN, Tübingen Aortic Pathoanatomy Project. Das Projekt wurde 2020 erneut seitens der Ethikkommission beraten, die Bewilligung wurde verlängert: 502/2020BO Die Elongation der thorakalen Aorta als potentieller Risikofaktor der Aortendissektion.

2.5 Patientengruppen

Es wurden die computertomographischen Angiographien von insgesamt 1061 Patienten retrospektiv ausgewertet. Die Patienten wurden 6 Gruppen zugeordnet, entsprechend folgender Kriterien:

2.5.1 Die Kontrollgruppe:

In dieser Gruppe wurden 510 Patienten konsekutiv eingeschlossen, die im chirurgischen Schockraum des Universitätsklinikums Tübingen aufgrund eines nicht-aortalen Notfalles, zumeist Traumen, eine computertomographische Angiographie erhalten hatten. Diese computertomographischen Angiographien wurden zwischen Januar 2015 und Dezember 2017 durchgeführt (3 Jahre; n=510).

2.5.2 Die Validierungsgruppe (externe Validierung):

Zur externen Validierung der an der Kontrollgruppe erhobenen Daten und erarbeiteten Modelle wurden zusätzlich die computertomographischen Angiographien von weiteren 143 Patienten ohne bekannte Aortenpathologien analysiert. Die betreffenden Patienten hatten eine computertomographische

Untersuchung im Rahmen der Vorbereitung einer nicht aortalen Operation zwischen 06.2018 und 05.2019 (1 Jahr; n=143) erhalten.

2.5.3 Die präTAD Gruppe:

Die präTAD Gruppe umfasst jene Patienten, die eine Typ-A Dissektion erlitten, und im Zeitraum von 2 Jahren vor der Dissektion, aus welchen Gründen auch immer, eine computertomographische Untersuchung erhalten hatten. Im Zeitraum zwischen Januar 2009 und Januar 2019 erfüllten 19 Patienten diese Kriterien. Die computertomographischen Untersuchungen wurden aus unterschiedlichen medizinischen Gründen durchgeführt.

2.5.4 Die TAD Gruppe:

In dieser Gruppe wurden die computertomographischen Angiographien von allen 206 TAD-Patienten, die zwischen 01.2006 und 01.2019 an der Uniklinik Tübingen operiert wurden, und die keine bekannte Bindegewebserkrankung hatten, analysiert (13 Jahre; n=206). Die computertomographischen Untersuchungen wurden im Rahmen der präoperativen Diagnostik bei bekannter- oder bei Verdacht auf Typ A Dissektion durchgeführt.

2.5.5 Die Aorta ascendens Ektasie Gruppe:

Alle Patienten die in der Ambulanz der THG Chirurgie Tübingen mit einem Aorta ascendens Diameter zwischen 45-54 mm diagnostiziert und verlaufskontrolliert oder therapiert wurden, wurden in diese Gruppe eingeschlossen. In dieser Gruppe wurden die computertomographischen Angiografien von 125 Patienten zwischen 01.2009 und 01.2019 analysiert (10 Jahre; n=125). Alle Patienten in dieser Gruppe hatten somit per definitionem Aorta ascendens Diameter von 45-54 mm.

2.5.6 Die Aorta ascendens Aneurysma Gruppe:

In dieser Gruppe wurden die computertomographischen Angiographien von 58 Patienten zwischen 01.2009 und 01.2019 analysiert (10 Jahre; n=58), die in der THG Chirurgie Tübingen mit einem Aneurysma der Aorta ascendens ≥ 55 mm

diagnostiziert und behandelt wurden. Alle Patienten in dieser Gruppe hatten somit per definitionem einen Aorta ascendens Diameter von ≥ 55 mm.

2.6 Bilderstellung, CT Bildgebung

Die computertomographischen Angiographien wurden mittels eines Computertomographen vom Typ SOMATOM Definition Flash, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland, durchgeführt.

Der Bildaufnahmeprozess war folgender: es wurden zuerst 100 ml jodhaltiges Kontrastmittel (400mg/ml Jod) automatisiert mit einer Flussrate von 4-5 ml/s intravenös als Bolus injiziert, im Anschluss erfolgte eine computergesteuerte Nachinjektion von physiologischer Kochsalz-Lösung. Im Topogramm wurde die Aorta Ascendens als "region of interest" definiert.

Die computertomographischen Angiographien aller Patienten wurden in high-pitch Technik aufgenommen, die maximale Schichtdicke der durchgeführten CTs betrug 3 mm.

2.7 Bildbearbeitung und Interpretation

Die CT Bilder wurden mittels des open-source-software Programms OsiriX MD (Pixmeo, Bernex, Switzerland) manuell rekonstruiert und folgend entsprechend der Curved Multiplaner Reformation (CRPs) Technik [79] analysiert (Abbildung 3).

Die Schritte der Bildrekonstruktion waren die folgenden:

- aus dem computertomographischen Datensatz wurden zunächst transversale, frontale und sagittale Projektionen erstellt.
- sodann wurde die Zentrallinie der Aorta in den konventionellen frontalen, transversalen, und sagittalen Projektionen mittels Punkten manuell markiert.

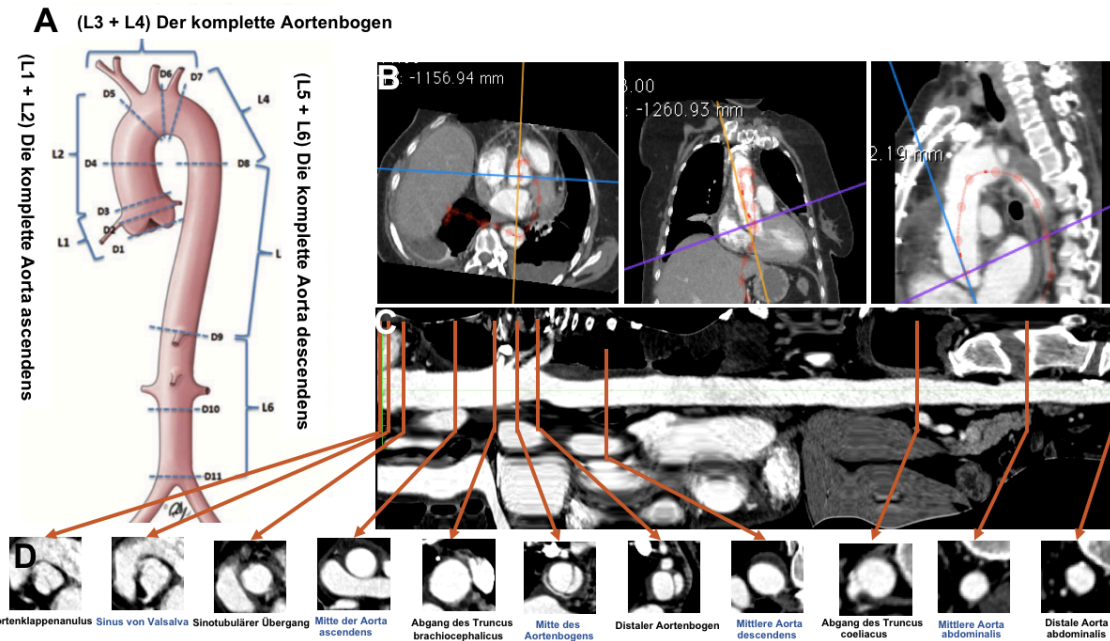


Abbildung 3:A) Aortale Landmarken und Segmente [15]; B) Sagittale, frontale und transversale Rekonstruktionen des CT-Datensatzes mit manuell eingezeichneter Zentrallinie; C) "Curved multiplanar reformat", longitudinale Rekonstruktion der gesamten Aorta; D) Kurzachsenschnitte entlang der rekonstruierten Aorta.

-Durch Verbindung der Punkte entsteht entlang der gesamten Aorta eine zentrale Linie

-Folgend werden die Bilddaten entlang dieser Zentrallinie computergestützt rekonstruiert. Die Aorta wird entlang der Zentrallinie ausgestreckt und ohne die physiologischen oder pathologischen Biegungen ausgezogen dargestellt. Somit wird die Länge der Aorta in ihren Segmenten zwischen zwei Landmarken messbar, darüber hinaus sind alle Maße, die rechtwinklig zu dieser Zentrallinie angeordnet sind, also der kurzen Achse entsprechen, realistisch. Alle anderen Bildanteile hingegen sind verzerrt.

-Zur Bestimmung der Länge der einzelnen Aortensegmente war es zunächst notwendig, anatomische Orientierungspunkte (Landmarken) zu definieren, zwischen denen die Länge-, und an denen der aortale Diameter im rechten Winkel hierzu gemessen werden sollte. Diese Orientierungspunkte wurden in Anlehnung an internationale Leitlinien [2, 3, 80] festgelegt. Allerdings mussten einzelne Orientierungspunkte aus den Leitlinien modifiziert werden. Der Grund

hierfür war die problematische Darstellung und fehlende Eindeutigkeit mancher anatomischer Strukturen. In den europäischen Leitlinien wird zum Beispiel der Zwerchfelldurchtritt der Aorta als Referenzpunkt angegeben. Da dieser sich oftmals nicht eindeutig definieren ließ wurde er ersetzt durch den Abgang des Truncus coeliacus.

Folgende Landmarken wurden als Messpunkte definiert:

D1 = Aortenklappenannulus (AV)

D2 = Sinus von Valsalva (der Mittelpunkt zwischen D1 und D3)

D3 = Sinotubulärer Übergang (STJ sinotubular junction)

D4 = Mitte der Aorta ascendens (der Mittelpunkt zwischen D3 und D5)

D5 = Abgang des Truncus brachiocephalicus (BCT)

D6 = Mitte des Aortenbogens (der Mittelpunkt zwischen D5 und D7)

D7 = distaler Aortenbogen (unmittelbar nach Abgang der A. subclavia sinistra)

D8 = mittlere Aorta descendens (auf Höhe der Bifurcatio trunci pulmonalis)

D9 = Abgang des Truncus coeliacus (thorakoabdomineller Übergang)

D10 = mittlere Aorta abdominalis (der Mittelpunkt zwischen D9 und D11)

D11 = distale Aorta abdominalis (unmittelbar proximal der Bifurcatio aortae)

Messung des Aortendurchmessers

Der Aortendurchmesser wurde an den obengenannten Orientierungspunkten wie folgt gemessen: der maximale Aortenumfang wurde mittels eines Messinstruments umfahren. Dabei wurde das Messinstrument in die Aortenwand positioniert. Eventuell vorhandene intraaortale Thromben wurden hierbei umfahren, bei dissezierten Aorten wurde das Gesamtlumen, also wahres und falsches Lumen umfahren. Der Durchmesser wurde folgend aus dem Umfang errechnet mittels der Kreisformel (siehe exemplarisch Abbildung 4a und 4b).

$$\text{Kreisdurchmesser [mm]} = \frac{\text{Kreisumfang [mm]}}{\pi}$$

Die beschriebene Bestimmung des „idealen Aortendiameters“ aus dem Umfang ist im Vergleich zur Verwendung linearer Messinstrumente weniger anfällig für

Fehlmessungen. Anatomisch nicht exakt rund geformte Aortenabschnitte können mit einem linearen Messinstrument nicht repräsentativ gemessen werden. Bei unsicherer Begrenzung des Aortenlumens durch Thrombus, Pulsationsartefakte oder nicht optimale Kontrastierung des Lumens ist die Messung mit linearen Messinstrumenten ebenso fehleranfällig. Die Bestimmung des Diameters aus dem gemessenen Aortenumfang minimiert diese Fehlerquellen.

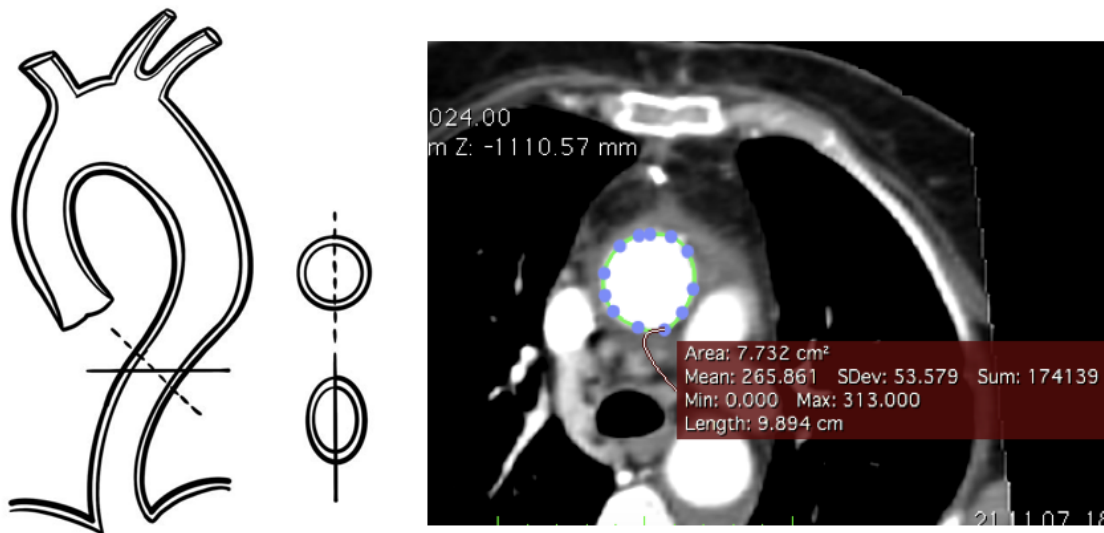


Abbildung 4: 4a (links): Mögliche Fehlerquelle einer Durchmesserbestimmung anhand zweidimensionaler CTA-Aufnahmen

Abbildung 4b (rechts): Umfangsmessung in der zur Längsachse der Aorta orthogonal stehenden Ebene (CTA aus der eigenen Studie). In diesem Fall beträgt der Umfang 9,89 cm. Durchmesser = Umfang/ π also 9,89 cm/ π = 3,14 cm.

Messung der Länge der Aortensegmente:

Die Aortensegmente wurden anhand der oben genannten Orientierungspunkte folgendermaßen definiert:

- L1 = Aortenwurzel (AV bis STJ, D1 bis D3)
- L2 = Aorta ascendens (STJ bis BCT, D3 bis D5)
- L3 = Aortenbogen (BCT bis zum Abgang der A. subclavia sinistra, D5 bis D7)

L4 = distaler Aortenbogen (vom Abgang der A. subclavia sinistra bis zur Höhe der Bifurcatio trunci pulmonalis, D7 bis D8)

L5 = Aorta descendens (von der Höhe der Bifurcatio trunci pulmonalis bis zum Truncus coeliacus, D8 bis D9)

L6 = Aorta abdominalis (vom Truncus coeliacus bis zur Bifurcatio aortae, D9 bis D11)

Durch diese Messungen konnten darüber hinaus folgende additive Längen berechnet werden:

L1 + L2 = Gesamtlänge Aorta ascendens

L3 + L4 = Gesamtlänge Aortenbogen

L5 + L6 = Gesamtlänge Aorta descendens

Summe L1 bis L6 = Gesamtlänge der Aorta

2.8 Statistische Methoden

2.8.1 Deskriptive und Induktive Statistik:

Für alle Analysen und Datenpräsentation wurde das Softwarepaket SSPS 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) verwendet. Die statistische Analyse entsprach den Richtlinien der europäischen Assoziation für Thorax-, Herz und Gefäßchirurgie (European association of cardio thoracic surgery, EACTS) [81]

Es erfolgte keine formale Schätzung bzw. Berechnung der Stichprobengröße, alle verfügbaren Patienten wurden eingeschlossen. Für die Entwicklung der Regressionsmodelle planten wir >20 Beobachtungen bzw. Fälle je Kovariable (6 Kovariablen), [82, 83] eine Zahl, die in der Kontrollgruppe um den Faktor 4 überschritten wurde und die in der Verifikationsgruppe erreicht wurde.

Die Verteilungen aller kontinuierlichen Variablen wurden mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf das Vorhandensein einer Normalverteilung getestet. Kontinuierliche normalverteilte Daten wurden mittels des arithmetischen Mittelwertes und der Standardabweichungen (SDs) beschrieben, andernfalls wurden die Mediane, Quartile (Qs) und Spannweite (range), bzw. Minimal- und

Maximalwerte angegeben. Kategoriale Daten wurden als Prozentsätze angegeben.

Für statistische Inferenzvergleiche der kategorialen Variablen wurde der χ^2 -Test verwendet. Für kontinuierliche Variablen wurden der Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte, und der Student-T-Test für normalverteilte Daten verwendet.

Die p-Werte sind in absoluten Zahlen angegeben, $p \leq 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Es wurden die Zusammenhänge zwischen den kontinuierlichen anthropometrischen und aortenmorphologischen Parametern untersucht, hierzu wurden, abhängig vom Vorhandensein einer Normalverteilung der Spearman-Rang und der Pearson-Korrelationskoeffizient verwendet. Korrelationskoeffizienten $< 0,3$ wurden als schwach, diejenigen zwischen $0,3$ und $0,5$ als moderat und diejenigen $> 0,5$ als stark bewertet [84].

2.8.2 Multiple lineare Regression:

Zur Klärung des multifaktoriellen Einflusses auf die Aortenmorphologie führten wir eine schrittweise multiple lineare Regressionsanalyse mit den abhängigen Variablen Durchmesser (D4) und Länge (L1+L2) der aufsteigenden Aorta und den unabhängigen Variablen Aortenklappenkuspidität, Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Körperoberfläche (Body-Surface-Area, BSA) und Körpermassenindex (Body-Mass-Index, BMI) durch. Diese potenziell erklärenden unabhängigen Variablen wurden auf Grundlage von Expertenmeinung, klinischen Überlegungen, Literaturrecherche und Plausibilität ohne statistische Vorauswahl nominiert. Zwischen einigen der genannten Variablen bestand das theoretische Problem der Kovariabilität, so beeinflusst das Körpergewicht die BSA und den BMI usw. In den resultierenden Modellen wurden diese, sich gegenseitig beeinflussenden Variablen, jedoch nicht gleichzeitig berücksichtigt, wodurch das Problem der Kovariabilität in der Praxis keine Relevanz erlangte.

Um Referenzwerte für den Aortendiameter und die Länge zu definieren, wurden die anthropometrieadjustierten Modelle durch Addition der jeweiligen nicht-adjustierten Standardabweichungen der gesamten Kontrollpopulation ergänzt.

Zur antropometrieadjustierten Fehlerberechnung wäre eine konsequente Anwendung der Standardfehler der jeweiligen Variablen notwendig gewesen. Zur Reduktion der Standardfehler auf plausible Werte wären nochmals erheblich größere Fallzahlen notwendig gewesen als die von uns analysierten 510 Kontrollgruppenpatienten. Die verwendete Strategie der Angabe der Streuung der Grundgesamtheit stellt eine plausible Schätzung dar.

Zur Modellerstellung wurden nur vollständige Datensätze berücksichtigt (complete case analysis).

Wir führten die Regressionsanalyse entsprechend den Maßgaben der „Transparent Reporting of multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD)“ Empfehlung durch [85, 86].

2.8.3 Validierung der Regressionsgleichungen aus der Multiplen Linearen

Regression:

Das TRIPOD Protokoll sieht für eine Regressionsanalyse eine interne und externe Validierung als integralen Bestandteil vor [85, 86]. Dementsprechend gestalteten wir die Validierungsstrategie unserer Regressionsanalyse:

Zur Durchführung der Validierung einer Regressionsformel bedarf es grundsätzlich einer Trainingsgruppe und eine Validierungsgruppe, im englischen Sprachgebrauch auch als „learner-“ und „confirmer-sample“ bezeichnet.

Bei der externen Validierung ist die Kontrollgruppe einer Studie die Trainingsgruppe, also jene, an der die Regressionsgleichung erstellt wird („learner-sample“), und eine weitere, bislang unbekannte Gruppe von Patienten dient als Validierungssample („confirmer-sample“). Letztere wurde in unserer Studie als Validierungsgruppe bezeichnet (Kapitel 2.4.2).

Bei der internen Validierung hingegen geht man ausschließlich von der Grundgesamtheit der Studie aus, an der ursprünglich die Regressionsgleichung gewonnen wurde, in unserem Falle also von der Kontrollgruppe (Kapitel 2.4.1). Wir führten hier eine fünffache Kreuzvalidierung durch. Hierzu teilten wir die bestehende Kontrollgruppe nach dem Zufallsprinzip in fünf Untergruppen die dann folgend wechselseitig als Trainingssample (learner) und Validierungssample (confirmer) dienten. Die Aufteilung der Untergruppen und die

jeweilige Rollenverteilung derselben in den einzelnen Runden der internen Validierung ist in Tabelle 1 beispielhaft dargestellt.

Tabelle 1: Prinzip der fünffachen internen Kreuzvalidierung und der unterschiedlichen Rollenverteilung der Untergruppen in den einzelnen Runden des Verfahrens.

	Kontrollgruppe gesamt (n=510)				
	Gruppe 1 (n=102)	Gruppe 2 (n=102)	Gruppe 3 (n=102)	Gruppe 4 (n=102)	Gruppe 5 (n=102)
Runde 1	<i>Validation</i>	<i>Training</i>	<i>Training</i>	<i>Training</i>	<i>Training</i>
Runde 2	<i>Training</i>	<i>Validation</i>	<i>Training</i>	<i>Training</i>	<i>Training</i>
Runde 3	<i>Training</i>	<i>Training</i>	<i>Validation</i>	<i>Training</i>	<i>Training</i>
Runde 4	<i>Training</i>	<i>Training</i>	<i>Training</i>	<i>Validation</i>	<i>Training</i>
Runde 5	<i>Training</i>	<i>Training</i>	<i>Training</i>	<i>Training</i>	<i>Validation</i>

Es wurde überprüft, ob die, an den Untergruppen separat durchgeführten Auswertungen untereinander vergleichbare Ergebnisse liefern.

Zunächst wurde eine Regressionsanalyse mit den immer gleichen unabhängigen Variablen (Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, BSA, BMI und Aortenklappenkuspidalität) im jeweiligen Trainings- und im Validierungssample vorgenommen. Sodann wurden die im Trainings- und Validierungssample erhobenen Regressionsgleichungen dahingehend verglichen ob immer die gleichen unabhängigen Variablen als Prädiktoren ausgesucht wurden, und ob die Werte für R^2 (Bestimmtheitsmaß, Determinationskoeffizient) und RMSE (Root Mean Square Error) möglichst vergleichbar waren, wenig differierten.

Sodann wurden in einem zweiten Schritt mit der, an der Trainingsgruppe erstellten Regressionsgleichung, die betreffenden Parameter für jeden einzelnen Patienten der Trainings- und Validierungsgruppe vorhergesagt, und mit den jeweils gemessenen Werten verglichen. Die Korrelationen zwischen vorhergesagten- und gemessenen Werten in der Trainings- und Validierungsgruppe sollten die gleiche Größenordnung haben. Ein deutlich niedrigerer Korrelationswert in der Validierungsgruppe würde für fehlende

Vorhersagefähigkeit sprechen, ein deutlich höherer für sog. „over-fitting“. Beide Szenarien würden gegen Validität sprechen.

Neben den genannten Validierungsschritten wurde darüber hinaus in der Kontrollgruppe die Selektionsmethode „schrittweise“ (stepwise) mit der Selektionsmethode „vorwärts“ (forward) in ihrem Ergebnis verglichen, das Erfolgskriterium hier war die Auswahl der gleichen unabhängigen Variablen als Prädiktoren mit beiden Selektionsmethoden.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische und anthropometrische Parameter in den Studiengruppen

Von allen Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden Geschlecht, Alter, Körpergröße und Körpergewicht erhoben. Tabelle 2 zeigt die Verteilung dieser demographischen und anthropometrischen Parameter in den Studiengruppen.

Ebenso dargestellt ist das Ergebnis des Mann-Whitney-U-Tests der jeweiligen Verteilungen der einzelnen Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der Verifikationsgruppe zeigen sich signifikante Differenzen zur Kontrollgruppe, die aber bei Betrachtung der Absolutwerte gering sind, beispielhaft sei hier das mediane Alter in der Kontrollgruppe und Verifikationsgruppe genannt, welches 64 bzw. 69 Jahre betrug. Die Ektasie-, Aneurysma-, präTAD und TAD-Gruppen zeigten im Wesentlichen keine signifikanten Differenzen zur Kontrollgruppe. Somit kann Strukturgleichheit und damit Vergleichbarkeit der Gruppen angenommen werden.

Tabelle 2: Verteilung von Geschlecht, Größe, Alter und Gewicht in den Studiengruppen. Ebenso dargestellt ist das Ergebnis des Mann-Whitney-U-Tests (MWU p) bzw. des χ^2 Test der jeweiligen Verteilungen der einzelnen Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe

	Kontroll- Gruppe	Verifikations- Gruppe	Ektasie- Gruppe	Aneurysma- Gruppe	präTAD- Gruppe	TAD- Gruppe
n	510	143	125	58	19	206
Geschlecht	64,1%	61,5%	64,0%	62,1%	78,9%	64,6%
Männlich [%]						
p (χ^2)		0,570	0,980	0,758	0,184	0,910
Alter [Jahre]						
Min	18	22	25	37	41	23
Q1	48,00	59,90	58,95	61,75	53,20	57,53
Median	63,80	68,50	67,00	69,45	65,20	66,85
Q3	78,20	78,40	73,25	75,08	72,40	75,50
Max	96	95	86	84	85	92
p (MWU)		0,001	0,253	0,103	0,973	0,039
Größe [cm]						
Min	150	152	153	156	160	145
Q1	168,00	164,00	166,25	168,00	170,00	168,00
Median	172,00	169,00	173,00	173,00	175,00	175,00
Q3	180,00	178,00	180,00	179,25	179,00	180,00
Max	198	196	192	192	187	196
p (MWU)		0,001	0,547	0,993	0,391	0,379
Gewicht [kg]						
Min	48	45	48	46	54	49
Q1	70	65	70,00	70,75	70	70
Median	80	73	80,50	79	76	80
Q3	90	86	93,50	90,25	85	90
Max	160	120	123	150	115	154
p (MWU)		0,004	0,113	0,511	0,868	0,524

3.2 Aortale Dimensionen in den Studiengruppen

Die in Kapitel 2.7 definierten aortalen Diameter D1 bis D11 sowie die Längenparameter L1 bis L6 wurden in allen an der Studie teilnehmenden Patienten erhoben. In diesem Kapitel sind die Verteilungen der Aortendiameter als auch der Aortenlängen generell mit dem Median und den Quartilen angegeben, da nicht für alle Parameter in allen Gruppen Normalverteilungen vorlagen.

Darüber hinaus sind zugunsten der Vollständigkeit der erhobenen Daten auch die Diameter und Längen des Aortenbogens und der thorakalen sowie abdominellen Aorta descendens angegeben, obwohl der Fokus dieser Arbeit ja auf den morphologischen Parametern der Aorta ascendens lag.

Für die Prüfung der Hypothesen dieser Arbeit (Kapitel 1.8) sind somit der Diameter D4, Durchmesser der Aorta ascendens einerseits, und die Gesamtlänge der Aorta ascendens L1+L2, vom Aortenklappenannulus bis zum Abgang des Truncus brachiocephalicus, andererseits, entscheidend.

Tabelle 3 zeigt die Verteilungen der aortalen Diameter in den Studiengruppen.

Tabelle 3: Aortale Diameter in den Studiengruppen. Die angegebenen p Werte beziehen sich auf den Vergleich der Verteilung in der Kontrollgruppe mit der jeweiligen Studiengruppe im Mann-Whitney -U Test

	Kontroll- Gruppe	Verifikations- Gruppe	Ektasie- Gruppe	Aneurysma- Gruppe	präTAD- Gruppe	TAD- Gruppe
n	510	143	125	58	19	206
D1						
Min	1,82	1,99	2,22	2,25	2,20	2,11
Q1	2,3975	2,44	2,725	2,6775	2,84	2,90
Median	2,67	2,66	3,04	3,005	3,14	3,19
Q3	2,94	2,90	3,32	3,395	3,43	3,55
Max	3,98	3,59	4,03	5,78	4,22	5,14
p (MWU)		0,872	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
D2						
Min	2,37	2,64	3,19	3,18	3,26	3,23
Q1	3,28	3,22	3,91	3,9475	3,95	4,0075
Median	3,575	3,6	4,27	4,25	4,37	4,45
Q3	3,92	2,86	4,625	5,13	4,84	4,85
Max	5,14	4,97	5,51	6,82	6,28	8,14
p (MWU)		0,342	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
D3						
Min	1,57	2,07	2,88	3,38	3,15	2,93
Q1	2,7375	2,78	3,75	4,13	3,63	4,0375
Median	3,00	2,97	4,00	4,545	3,91	4,4450
Q3	3,29	3,24	4,32	5,0225	4,46	5,1025
Max	4,91	4,67	5,41	6,64	6,00	9,68
p (MWU)		0,509	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
D4						
Min	1,96	2,13	4,5	5,45	3,67	3,38
Q1	3,04	3,16	4,63	5,51	4,08	4,5475
Median	3,39	3,39	4,86	5,665	4,32	4,985
Q3	3,72	3,62	5,11	6,18	4,84	5,61
Max	5,97	4,88	5,4	9,74	7,74	9,40
p (MWU)		0,762	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

	Kontroll- Gruppe	Verifikations- Gruppe	Ektasie- Gruppe	Aneurysma- Gruppe	präTAD- Gruppe	TAD- Gruppe
D5						
Min	1,76	2,23	3,15	2,57	3,12	2,67
Q1	2,9	3,02	3,77	4,125	3,75	3,8875
Median	3,25	3,23	3,97	4,39	4,03	4,38
Q3	3,5225	3,46	4,32	4,8425	4,36	4,88
Max	5,21	4,59	4,97	9,04	5,76	6,63
p (MWU)		0,901	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
D6						
Min	1,63	1,98	2,28	2,55	2,78	2,18
Q1	2,52	2,62	2,98	3,2175	3,08	3,3375
Median	2,79	2,78	3,27	3,535	3,32	3,665
Q3	3,04	3,00	3,51	3,82	3,65	4,0925
Max	4,63	4,09	4,78	6,96	4,95	5,83
p (MWU)		0,730	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
D7						
Min	1,43	1,87	2,24	2,37	2,50	1,96
Q1	2,4	2,47	2,73	2,93	2,89	3,09
Median	2,62	2,6	2,95	3,15	3,07	3,38
Q3	2,85	2,78	3,215	3,575	3,41	3,68
Max	3,71	3,47	4,58	6,32	4,59	6,23
p (MWU)		0,949	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
D8						
Min	1,48	1,58	1,92	2,31	2,51	1,8
Q1	2,2675	2,36	2,59	2,9125	2,84	2,9
Median	2,515	2,52	2,85	3,21	3,05	3,22
Q3	2,7525	2,73	3,12	3,76	3,41	3,5
Max	3,97	3,56	5,98	5,96	4,95	5,53
p (MWU)		0,393	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Zwischen der Kontroll- und der Verifikationsgruppe ergeben sich keine signifikanten Diameterunterschiede an keinem der Messpunkte. Hingegen im Vergleich der Kontrollgruppe mit der Ektasie- und Aneurysmagruppe ergeben sich signifikante Diameterunterschiede an allen Messpunkten. Hierbei ist zu beachten, dass die Ektasie und Aneurysmagruppe ja anhand des Diameters D4 definiert wurde, diese Diameterunterschiede also nicht als Ergebnis interpretiert werden dürfen. Bemerkenswert ist jedoch, dass die Diameter der Ektasie und Aneurysmagruppe an allen anderen Messpunkten auch signifikant größer als in der Kontrollgruppe waren, d.h. also, dass eine generalisierte aortale Dilatation vorlag. Sowohl in der präTAD als auch in der TAD Gruppe zeigten sich an allen Messpunkten größere Aortendiameter als in der Kontrollgruppe, auch in diesen Gruppen lag also eine generalisierte Dilatation der Aorta vor. Im Übrigen zeigten Aorten nach der Dissektion (TAD Gruppe) an den Diametern D3, D4, D5, D6, D7, nicht jedoch an D1, D2 und D8 signifikant ($p \leq 0.05$) größere Diameter als Aorten vor der Dissektion (präTAD).

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Längenparameter L1+L2, Länge der gesamten Aorta ascendens, und L3+L4, Länge des gesamten Aortenbogens in den verschiedenen Studiengruppen. Zwischen der Kontroll- und der Verifikationsgruppe ergeben sich auch mit Blick auf die Längenparameter keine signifikanten Differenzen. In der Ektasie- und der Aneurysmagruppe jedoch ist sowohl die Aorta ascendens als auch der Aortenbogen signifikant ($p < 0,001$) länger als in der Kontrollgruppe. Auch in der präTAD und TAD Gruppe sind die Aorta ascendens und der Aortenbogen signifikant länger als in der Kontrollgruppe. Die absolut längsten Werte für die Aorta ascendens fanden sich in der Aneurysma- und nicht in der Dissektionsgruppe. Vergleichen wir die Patienten vor Dissektion (präTAD) mit jenen nach Dissektion (TAD) dann ergibt sich im Bereich der Aorta ascendens (L1+L2) im Median eine geringe Längenzunahme von 11,12 cm auf 11,73 cm, die formal Signifikanz ($p < ,017$) erreicht. Im Aortenbogen hingegen ergibt sich keine signifikante Längenzunahme.

Tabelle 4: Aortale Längen in den Studiengruppen. Die angegebenen p Werte beziehen sich auf den Vergleich der Verteilung in der Kontrollgruppe mit der jeweiligen Studiengruppe im Mann-Whitney -U Test

	Kontroll- Gruppe	Verifikations- Gruppe	Ektasie- Gruppe	Aneurysma- Gruppe	präTAD- Gruppe	TAD- Gruppe
n	510	143	125	58	19	206
L1+L2 gesamte Aorta ascendens						
Min	5,79	5,78	8,12	9,54	7,62	5,76
Q1	8,315	8,41	10,565	11,1225	10,26	10,705
Median	9,115	9,11	11,31	12,2	11,12	11,725
Q3	9,995	9,94	12,155	13,2275	11,72	12,67
Max	13,52	12,46	15,78	18,57	12,86	14,99
p (MWU)		0,604	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
L3+L4 gesamter Aortenbogen						
Min	5,14	5,33	7,07	6,79	8,68	6,33
Q1	8,05	9,09	10,17	11,0925	10,51	10,355
Median	9,335	10,38	11,79	12,57	12,04	11,705
Q3	10,865	11,68	13,05	14,23	13,21	12,9225
Max	18,14	19,88	16,59	19,53	16,61	19,1
p (MWU)		0,100	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

3.3 Aortenmorphologie in der Kontrollgruppe: Korrelation aortaler Dimensionen mit Demographie und Anthropometrie

In der Kontrollgruppe waren sowohl der Diameter der Aorta ascendens (D4) als auch die Länge der aorta ascendens (L1+L2) normalverteilt. Der Durchschnitt (arithmetisches Mittel) des Aorta ascendens Diameters bei den 510 Patienten in der Kontrollgruppe betrug 33,8 mm (SD \pm 5,2 mm) und der Durchschnitt der Aorta ascendens Länge 91,9 mm (SD \pm 12,2 mm).

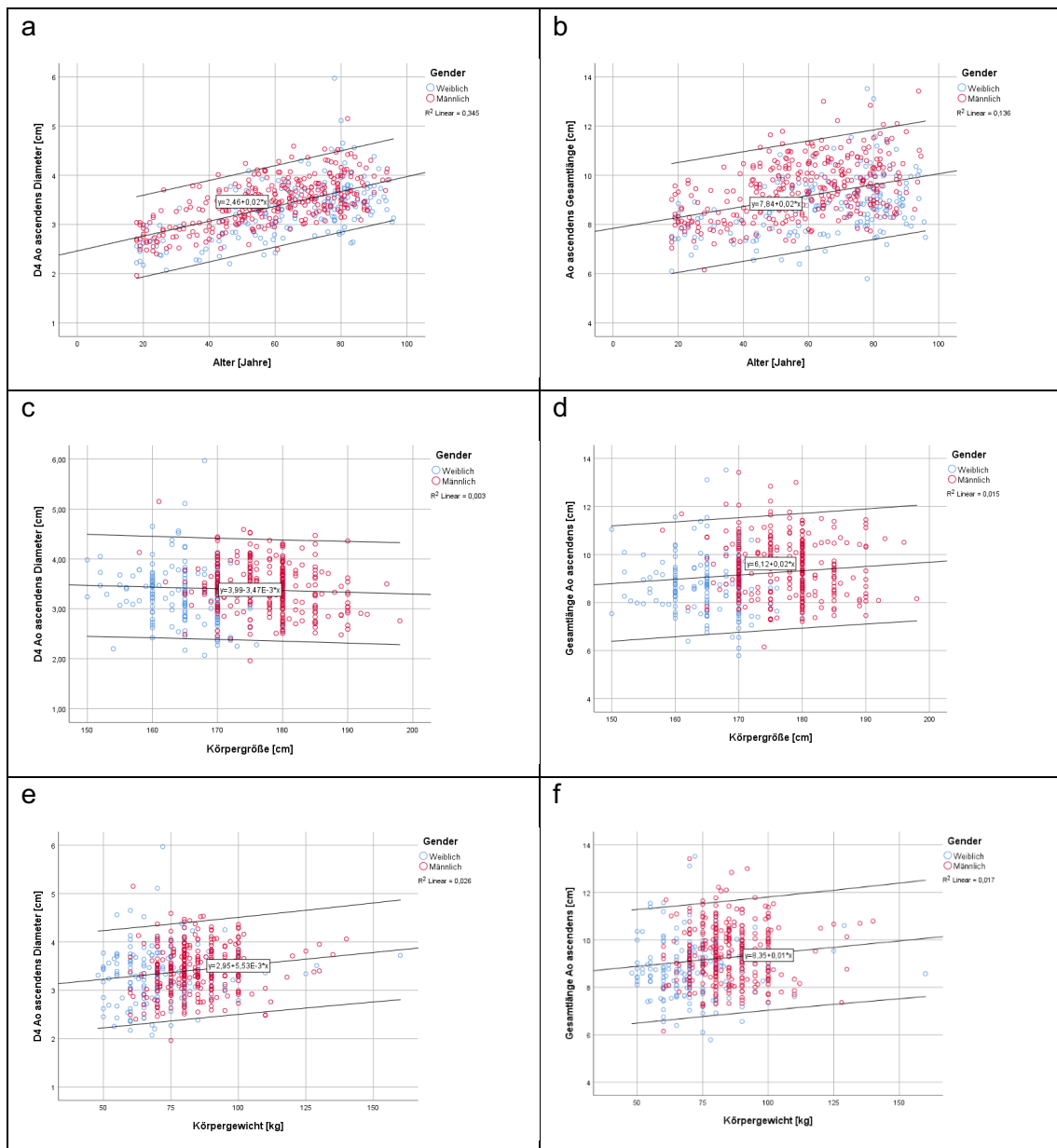
Ein Patient von den 510 Patienten (0,2%) hatte einen Aorta ascendens Diameter \geq 55 mm, 9 Patienten (1,8%) hatten einen Aorta ascendens Diameter \geq 45 mm und 8 Patienten (1,6%) hatten eine Aorta ascendens Länge \geq 120 mm.

Tabelle 5 zeigt die Verteilungen der anthropometrischen Parameter in der Kontrollgruppe und ihre Korrelation mit den aortalen Diametern und Längen. Die stärksten Korrelationen fanden sich zwischen dem Lebensalter einerseits, und dem Diameter und der Länge der Ao ascendens andererseits. Die Korrelationen zwischen den aortalen und den anthropometrischen Parametern erreichten in vielen Fällen Signifikanz, waren aber nur schwach ausgeprägt.

Tabelle 5: Verteilungen der anthropometrischen Parameter in der Kontrollgruppe und Korrelationen zu den aortalen Dimensionen.

	Verteilungen			Korrelationen	
	Median	Q1-Q3	Range	Ao ascendens Diameter [D4]	Ao ascendens Länge [L1+L2]
Geschlecht [%]	64,1% männlich; 35,9% weiblich			0,133; p=0,004	0,274; p<0,001
Alter [Jahre]	63,8	48,0 - 78,2	18 - 96	0,561; p<0,001	0,336; p<0,001
Größe [cm]	172	168 - 180	150 - 198	-0,038; p=0,41	0,134; p=0,003
Gewicht [kg]	80	70 - 90	48 - 160	0,184; p<0,001	0,164; p<0,001
BMI [kg/m²]	25,95	24,11 - 28,54	17,08 - 55,36	0,248; p<0,001	0,116; p=0,01
BSA [m²]	1,95	1,82 - 2,07	1,47 - 2,75	0,146; p=0,001	0,166; p<0,001

In Abbildung 5 sind die Zusammenhänge zwischen den einzelnen anthropometrischen Parametern und den aortalen Dimensionen graphisch dargestellt. Zudem ist das Geschlecht in den Streudiagrammen farblich codiert. Die Ausgleichsgeraden stellen jeweils den resultierenden, idealisiert linearen Zusammenhang zwischen den dargestellten Parametern sowie die 95%-Konfidenzintervalle dar. Einerseits werden die zumeist schwachen Korrelationen deutlich, andererseits wird der gleichzeitig vorliegende Einfluss des Geschlechts (Störgröße) auf die jeweiligen Variablen, ab eindrucksvollsten wohl bei der Körpergröße, deutlich.



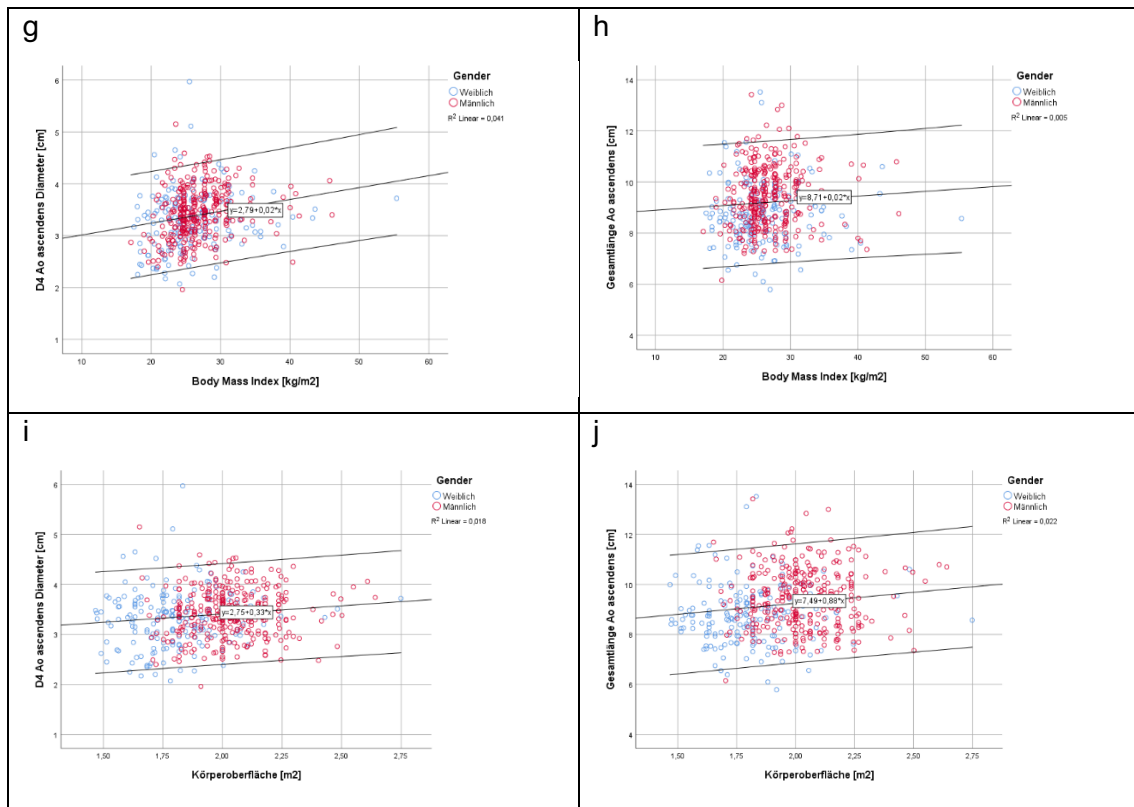


Abbildung 5: Streudiagramme zur Darstellung des univariaten Zusammenhanges zwischen Aorta ascendens Diameter (D4) bzw. Aorta ascendens Länge (L1+L2) einerseits und Alter, Körpergröße, Gewicht, BMI und BSA andererseits.

Wir betrachteten den Einfluss von Alter, Körpergröße und Gewicht auch getrennt für Frauen und Männer, um den Einfluss des Geschlechts zu kontrollieren. Der Aorta ascendens Diameter betrug $33,0 \pm 5,8$ mm bei den weiblichen Patienten und $34,3 \pm 4,8$ mm bei männlichen Probanden ($p=0,004$). Der Durchschnitt von Größe, Gewicht, BMI und BSA bei den weiblichen Patienten war ebenfalls signifikant ($p<0,001$) kleiner als bei den männlichen Patienten. In den männlichen und weiblichen Subgruppen wurden signifikante lineare Korrelationen ($p<0,001$) gefunden zwischen Alter und sowohl dem Diameter als auch der Länge der Aorta ascendens. Die Korrelationen zwischen Körpergröße und Gewicht einerseits und den Aortendimensionen andererseits waren dahingegen in den Geschlechtssubgruppen nicht signifikant.

3.4 Aortenmorphologie in der Kontrollgruppe: Modellerstellung durch multiple Regressionen

In Kapitel 3.3, und insbesondere in Abbildung 5 wurde deutlich, dass sich die einzelnen anthropometrischen Parameter gegenseitig beeinflussen, (z.B. Geschlecht und Körpergröße). Die Aortenmorphologie ist also keinesfalls durch einen einzelnen Parameter der Körpermorphologie vorhersagbar, es liegt also eine grundsätzlich multivariable Abhängigkeit der Aortenmorphologie von der Anthropometrie vor.

Es wurde mit den 510 Kontrollgruppenpatienten eine schrittweise multivariable lineare Regressionsanalyse durchgeführt, wobei die abhängigen Variablen, die Zielvariablen, der Aorta ascendens Diameter (D4) einerseits und die Gesamtlänge der Aorta ascendens (L1+L2) andererseits waren. Die unabhängigen Variablen waren das Geschlecht, das Alter, das Gewicht, die Körperoberfläche (BSA), und der BMI sowie die Kuspidalität der Aortenklappe.

Für den Aorta ascendens Diameter konnte auf Basis der unabhängigen Variablen Alter, Geschlecht und BSA ein signifikantes ($p < ,001$) Modell generiert werden. Der R^2 -Wert des Diametermodells lag bei 0,40, und die standardisierten Beta-Koeffizienten für die unabhängigen Variablen betragen Alter: 0,63, Geschlecht: 0,15, und Körperoberfläche: 0,15.

Die Kuspidalität der Aortenklappe, das Gewicht, die Körpergröße und der der BMI hingegen wurden exkludiert.

Folgende Regressionsgleichung für den Aorta ascendens Diameter gibt die unabhängigen Variablen mit den zugehörigen Regressionskoeffizienten wieder.

$$\text{a) } \textit{Asc. Ao. Diameter [mm]} = 15,78 + \textit{Age [years]} \times 0,162 + \textit{Sex [f = 0; m = 1]} \times 1,619 + \textit{BSA [m}^2\text{]} \times 3,66$$

$$\text{b) } \pm 2SD_{\textit{Diameter}} \cong \pm 10,386 \textit{ mm}$$

Auch für die Gesamtlänge der Aorta ascendens (L1+L2) konnte ein signifikantes ($p < ,001$) Regressionsmodell generiert werden, allerdings wurden in dieses

Modell neben dem Alter und dem Geschlecht die Körpergröße als erklärende unabhängige Variable aufgenommen. Der R^2 -Wert des Längenmodells lag bei 0,26, und die standardisierten Beta-Koeffizienten der unabhängigen Variablen waren Alter: 0,48, Geschlecht: 0,23 und Körpergröße: 0,17. Die Kuspidalität der Aortenklappe, das Körpergewicht, der BMI und der BSA wurden im Rahmen der schrittweisen Regressionsanalyse exkludiert. Folgende Regressionsgleichung für die Gesamtlänge der Aorta ascendens gibt die unabhängigen Variablen mit den zugehörigen Regressionskoeffizienten wieder.

$$c) \quad \text{Asc. Ao. Length [mm]} = 27,5 + \text{Age [years]} \times 0,291 + \text{Sex [f = 0; m = 1]} \times 5,929 + \text{Height[cm]} \times 0,247$$

$$d) \quad \pm 2SD_{\text{Length}} \hat{=} \pm 24,326 \text{ mm}$$

Tabelle 6 stellt die Parameter beider Regressionsmodelle in übersichtlicher Form dar.

Es wurden zwar sowohl für den Aortendiameter als auch für die Aortenlänge signifikante Modelle generiert, doch zeigt die Betrachtung der Standardfehler in Tabelle 6 eine erhebliche Streubreite der einzelnen Parameter, die sich bei additiver Verknüpfung im Modell relevant auswirken. Eine konsequente Anwendung der Standardfehler zur Schätzung der Streubreite der abhängigen Variablen würde implausible Werte ergeben. Zur Reduktion der Standardfehler wären erheblich größere Fallzahlen als die von uns analysierten 510 Kontrollgruppenpatienten notwendig.

Um bei der Anwendung der Regressionsgleichungen eine plausible Angabe der Streubreite von Ascendens Diameter und Länge zu generieren geben wir die doppelte Standardabweichung des jeweiligen Parameters in der Grundgesamtheit (Vgl. S. 38), also in den 510 Kontrollgruppenpatienten ohne Adjustierung nach Alter, Geschlecht und Körperoberfläche bzw. Größe an (Gleichungen b und d).

Tabelle 6: Regressionsmodelle (schrittweise Selektion) für den Diameter und die Länge der Aorta ascendens

Diameter der Ao ascendens			
Parameter des Modells	Regressionskoeffizient β	Standard Fehler	Standardisierte Koeffizienten Beta
Konstante	15,78	2,022	
Alter	0,162	0,009	0,630
Geschlecht	1,619	0,449	0,151
Körperoberfläche	3,660	1,035	0,147
Länge der gesamten Ao ascendens			
Parameter des Modells	Regressionskoeffizient β	Standard Fehler	Standardisierte Koeffizienten Beta
Konstante	27,500	15,118	
Alter	0,291	0,027	0,479
Geschlecht	5,929	1,387	0,233
Körpergröße	0,247	0,086	0,171

Wie in Kapitel 3.3 dargestellt betragen die Lage und Streumaße des Aortendiameters MW = 33,8 mm und SD = 5,2 mm, bzw. der Ascendenslänge MW = 91,9 mm und SD \pm 12,2 mm. Die doppelten Standardabweichungen, die ja 95% der Fälle in der Grundgesamtheit der Kontrollgruppe umfassen, betragen demnach 10,4 mm im Falle des Aortendiameters und 24,4 mm im Falle der Ascendenslänge. Diese Werte sind oben neben den Regressionsgleichungen unter Formel b) bzw. d) angegeben.

Bei beispielhafter Anwendung der Regressionsgleichungen a) und c) sowie der Streuparameter b) und d) als Referenzwerte hätten von den 510 Patienten in der Kontrollgruppe 6 Patienten (1,2%) einen auffälligen Aorta ascendens Durchmesser, und 10 Patienten (2,0%) eine auffällige Aorta ascendens Länge gehabt. Drei Patienten (0,6%) wären in Bezug auf beide Parameter auffällig gewesen.

3.5 Aortenmorphologie in der Kontrollgruppe: Validierung des Modells, interne Validierung

Nach Generierung der in Kapitel 3.4 genannten Regressionsmodelle für den Aorta ascendens Diameter (a) und die entsprechende Länge (c) erfolgte deren interne Validierung.

Zunächst wurde eine erneute Regressionsanalyse mit einem anderen Selektionsverfahren, nämlich der Vorwärtsselektion, durchgeführt. Diese resultierte in den exakt selben Gleichungen. Die Parameter der mittels Vorwärtsselektion generierten Modelle sind in Tabelle 7 dargestellt.

In einem nächsten Schritt der internen Validierung, also innerhalb der Kontrollgruppe mit ihren 510 Patienten selbst, führten wir eine fünffache Kreuzvalidierung durch (Siehe Kapitel 2.8 und Tabelle 1 zur Veranschaulichung). Hierzu wurden die 510 Patienten nach dem Zufallsprinzip in fünf Untergruppen

Tabelle 7: Regressionsmodelle (Vorwärtsselektion) für den Diameter und die Länge der Ao ascendens.

Diameter der Ao ascendens			
Parameter des Modells	Regressionskoeffizient b	Standard Fehler	Standardisierte Koeffizienten Beta
Konstante	15,78	2,022	
Alter	0,162	0,009	0,630
Geschlecht	1,619	0,449	0,151
Körperoberfläche	3,660	1,035	0,147
Länge der gesamten Ao ascendens			
Parameter des Modells	Regressionskoeffizient b	Standard Fehler	Standardisierte Koeffizienten Beta
Konstante	27,500	15,118	
Alter	0,291	0,027	0,479
Geschlecht	5,929	1,387	0,233
Körpergröße	0,247	0,086	0,171

zu je 102 Patienten eingeteilt. Sodann wurden jeweils 4 der Untergruppen als „Trainingssample“ zusammengefasst, an ihnen wurde mittels Regressionsanalyse mit schrittweiser Selektion ein Regressionsmodell erstellt, und folgend wurde analysiert inwieweit dieses Regressionsmodell mit den Werten der fünften, nicht zur Modellgenerierung verwendeten Gruppe, „Validierungsgruppe“, übereinstimmte (Tabelle 1). Sodann wurden mittels der am Trainingssample erhobenen Regressionsgleichung alle Werte vorhergesagt und die Korrelationen zwischen vorhergesagten und gemessenen Werten in Trainings- und Validierungssample ermittelt und verglichen. Der Prozess wurde fünfmal wiederholt, sodass jede der 5 Untergruppen einmal als Validierungsgruppe diente (Tabelle 1, Kapitel 2.8). Tabelle 8 zeigt die Parameter der internen fünffachen Kreuzvalidierung der Regressionsanalyse für den Aorta ascendens Diameter, Tabelle 9 zeigt die entsprechenden Parameter der Regressionsanalyse für die Aorta ascendens Länge.

Tabelle 8: Ao ascendens Diameter: Parameter der internen fünffachen Kreuzvalidierung

Ao ascendens Diameter: Parameter der internen fünffachen Kreuzvalidierung								
	Regressions- gleichung	Reihenfol- ge	R2 Traini- ng	R2 Validieru- ng	RMSE Traini- ng	RMSE Validieru- ng	Korrelati- on Training	Korrelati- on Validieru- ng
1	16,45+0,17Alter+ 1,85Geschlecht+ 2,87BSA	A>G>B	0,436	0,316	3,917	4,230	0,659	0,545
2	14,31+0,16Alter+ 1,71Geschlecht+ 4,48BSA	A>B>G	0,417	0,387	3,935	4,205	0,644	0,601
3	16,21+0,16Alter+ 1,60Geschlecht+ 3,57BSA	A>G>B	0,39	0,48	4,03	3,85	0,62	0,69
4	15,08+0,16Alter+ 1,50Geschlecht+ 4,14BSA	A>B>G	0,37	0,533	4,08	3,69	0,61	0,73
5	16,80+0,16Alter+ 1,43Geschlecht+3,2 4BSA	A>G>B	0,41	0,42	4,02	3,86	0,64	0,63

Tabelle 9: Ao ascendens Länge: Parameter der internen fünffachen Kreuzvalidierung

Ao ascendens Länge: Parameter der internen fünffachen Kreuzvalidierung								
	Regressionsgleichung	Reihenfolge	R ² Training	R ² Validierung	RMSE Training	RMSE Validierung	Korrelation Training	Korrelation Validierung
1	28,48+0,30Alter+ 5,36Geschlecht+ 0,24Größe	A>G>H	0,258	0,256	10,420	11,140	0,510	0,507
2	25,39+0,29Alter+ 7,02Geschlecht+ 0,26Größe	A>G>H	0,276	0,226	10,545	10,476	0,524	0,436
3	36,07+0,27Alter+ 6,07Geschlecht+ 0,20Größe	A>G>H	0,236	0,354	10,604	10,428	0,591	0,485
4	13,89+0,31Alter+ 4,96Geschlecht+ 0,32Größe	A>H>G	0,259	0,278	10,580	10,493	0,507	0,507
5	33,251+0,28Alter+ 6,25Geschlecht+ 0,22Größe	A>G>H	0,261	0,251	10,656	10,280	0,511	0,500

Bei jeder einzelnen Regressionsanalyse wurden die immer gleichen unabhängigen Variablen als Prädiktoren Alter, Geschlecht und BSA bzw. Körpergröße selektioniert. In allen Fällen war das Alter der stärkste Prädiktor. Die absoluten Werte für R² und RMSE entsprechen sich weitgehend zwischen den jeweiligen Trainings- und Validierungsgruppen. Gleiches gilt für die Korrelationen zwischen vorhergesagten und gemessenen Werten in den Trainings- und Validation-Samples.

Tabelle 10 zeigt die Durchschnittswerte und Spannweiten der jeweiligen Parameter R², RMSE und Korrelationen in übersichtlicher Weise.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der beschriebenen Parameter eine interne Validität der in Kapitel 3.4 dargestellten Regressionsanalyse in der Kontrollgruppe und somit der Regressionsformeln a und c annehmen.

Tabelle 10: Fünffache Kreuzvalidierung, arithmetische Mittelwerte und Minimal- und Maximalwerte (Spannweite, range) von R^2 (Bestimmtheitsmaß), RMSE (root-mean-square error) und Korrelationen zwischen den vorhergesagten und den gemessenen Werten in den Trainings- und Validierungsgruppen.

	Validierungsgruppen	Trainingsgruppen
<i>Mittelwert und Spannweite:</i>	Ao ascendens Diameter Modell	
R^2	0,43 (0,32 - 0,53)	0,41 (0,37 - 0,44)
RMSE	3,97 (3,69 - 4,23)	3,99 (3,92 - 4,08)
Korrelation	0,64 (0,55 - 0,73)	0,64 (0,61 - 0,66)
<i>Mittelwert und Spannweite:</i>	Ao ascendens Längen Modell	
R^2	0,27 (0,23 - 0,35)	0,26 (0,24 - 0,28)
RMSE	10,56 (10,28 - 11,14)	10,56 (10,42 - 10,66)
Korrelation	0,49 (0,44 - 0,51)	0,53 (0,51 - 0,59)

3.6 Aortenmorphologie in der Kontrollgruppe: Validierung des Modells, externe Validierung

Zur monozentrischen externen Validierung der an der Kontrollgruppe erhobenen Regressionsgleichungen a) und c) wurden nach Fertigstellung der Regressionsanalysen nochmals 143 Patienten ohne bekannte Aortenpathologie analysiert (Validierungsgruppe, siehe Kapitel 2.5.2).

In der genannten Validierungsgruppe waren 61,5% der Patienten männlichen Geschlechts, das mediane Alter lag bei 68,5 Jahren (Spannweite: 22 bis 95 Jahre) und der mediane BSA lag bei 1,86 m² (Spannweite: 1,43 bis 2,41 m²).

Der mediane Diameter der ascendierenden Aorta lag bei 33,9 mm (Spannweite: 21,3 bis 48,8 mm), und die entsprechende Länge lag bei 91,1 mm (Spannweite: 57,8 bis 124,6 mm).

Im Falle des Diameters der Aorta ascendens ergab sich, wie in Kapitel 3.4 ausführlich dargestellt, in der Kontrollgruppe mit ihren 510 Patienten die Regressionsgleichung:

$$a) \text{ Asc. Ao. Diameter [mm]} = 15,78 + \text{Age [years]} \times 0,162 + \text{Gender [f = 0; m = 1]} \times 1,619 + \text{BSA[m}^2\text{]} \times 3,660$$

Das R² lag bei 0,404; der RMSE (root mean square error; Wurzel der mittleren Fehlerquadratsumme) bei 3,996.

Im Vergleich hierzu ergab sich bei der multivariaten Regressionsanalyse in der Verifikationsgruppe (n=143) folgende Regressionsgleichung:

$$\text{Asc. Ao. Diameter [mm]} = 12,231 + \text{Age [years]} \times 0,198 + \text{Gender [f = 0; m = 1]} \times 2,386 + \text{BSA[m}^2\text{]} \times 3,585$$

Das R² lag bei 0,392, der RMSE bei 3,359.

Folgendes wird ersichtlich: a) Aus den angebotenen unabhängigen Variablen Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BSA und BMI sowie Aortenklappenkuspidalität wurden in der Validierungsgruppe die gleichen Prädiktoren selektioniert wie in der ursprünglichen Analyse in der Kontrollgruppe, ein erstes Validitätskriterium. Der R² Wert in der Validierungsgruppe ist nur wenig kleiner (3%) als in der Kontrollgruppe und auch die RMSE Werte sind äquivalent zwischen der Kontroll- und der Validierungsgruppe.

Als weiteres Validitätskriterium wurde sowohl in der Kontroll- als auch in der Validierungsgruppe zu jedem einzelnen Patienten der Aortendiameter mittels der an der Kontrollgruppe erhobenen Regressionsgleichung a) vorhergesagt.

Die Korrelationen zwischen dem gemessenem Diameter D4 und dem mit Formel a) vorhergesagten Diameter betragen in der Kontrollgruppe 0,635, p<0,001 (Abbildung 6) und in der Validierungsgruppe 0,624, p<0,001 (Abbildung 7). Die Ähnlichkeit dieser Korrelationen und auch die qualitative Ähnlichkeit der gezeigten Punktwolken zeigt, dass Formel a) den Aortendiameter in einer „unbekannten“ Validierungsgruppe genauso gut vorherzusagen vermag wie in der Kontrollgruppe, an der die Formel ja „trainiert“ wurde. Dies spricht ebenso für Validität.

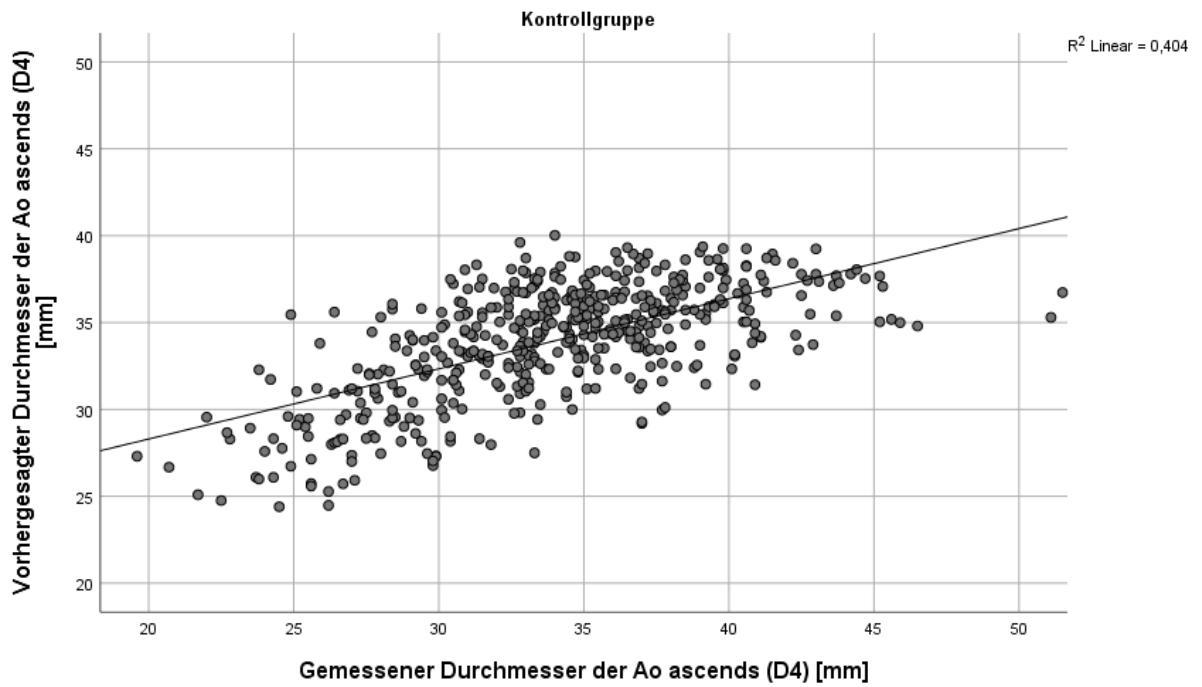


Abbildung 6: Streudiagramm der Kontrollgruppenpatienten: Gemessener vs. durch die Regressionsgleichung a) vorhergesagter Diameter. Ersichtlich wird die Korrelation von 0,635.

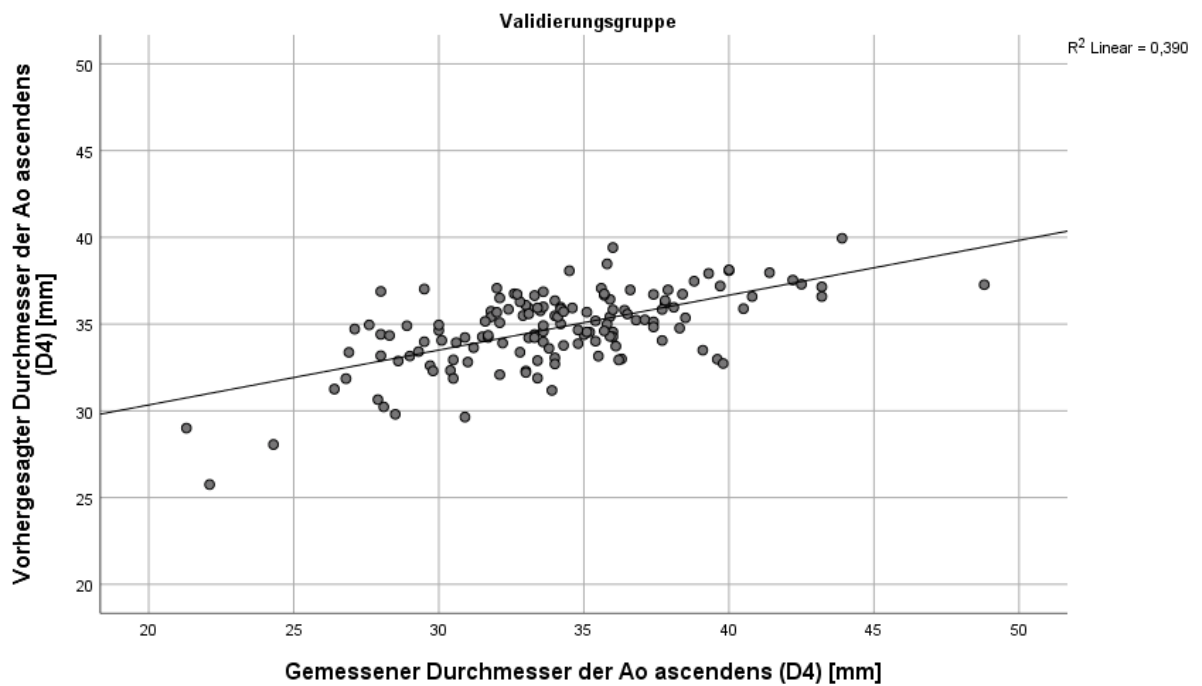


Abbildung 7: Streudiagramm der Validierungsgruppe: Gemessener vs. durch die Regressionsgleichung a) vorhergesagter Diameter. Ersichtlich wird die Korrelation von 0,624.

Mit Blick auf die Länge der Aorta ascendens und die entsprechende Regressionsanalyse führten wir dieselbe Validierungsprozedur durch.

Wie in Kapitel 3.4 ausführlich dargestellt ergab die Regressionsanalyse an der Kontrollgruppe (n=510) die Gleichung:

$$\begin{aligned} \text{Asc. Ao. Length [mm]} \\ &= 27,500 + \text{Age [years]} \times 0,291 + \text{Gender [f = 0; m = 1]} \times 5,929 \\ &+ \text{Height[cm]} \times 0,247 \end{aligned}$$

mit einem R^2 von 0,257 und einem RMSE (root mean square error; Wurzel der mittleren Fehlerquadratsumme) von 10,560

In der Gruppe Validierungsgruppe (n=143) ergab sich folgende Formel:

$$\begin{aligned} \text{Asc. Ao. Length [mm]} \\ &= 0,072 + \text{Age [years]} \times 0,265 + \text{Gender [f = 0; m = 1]} \times 6,177 \\ &+ \text{Height[cm]} \times 0,412 \end{aligned}$$

Das R^2 betrug 0,298 der RMSE hingegen 9,899.

Auch für die Aortenlänge wurden im Rahmen der Regressionsanalyse erneut aus den angebotenen unabhängigen Variablen (Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, BSA, BMI und Aortenklappenkuspidalität) in der Validierungsgruppe die gleichen Prädiktoren selektioniert wie in der Kontrollgruppe, nämlich Alter, Geschlecht und Körpergröße (Validitätskriterium). Allerdings wird aus dem Vergleich der Formeln c) und f) deutlich, dass die Faktoren innerhalb der Formeln doch deutlich divergieren. Die R^2 - und RMSE Werte in Kontroll- und Validierungsgruppe sind zumindest als ähnlich zu bezeichnen.

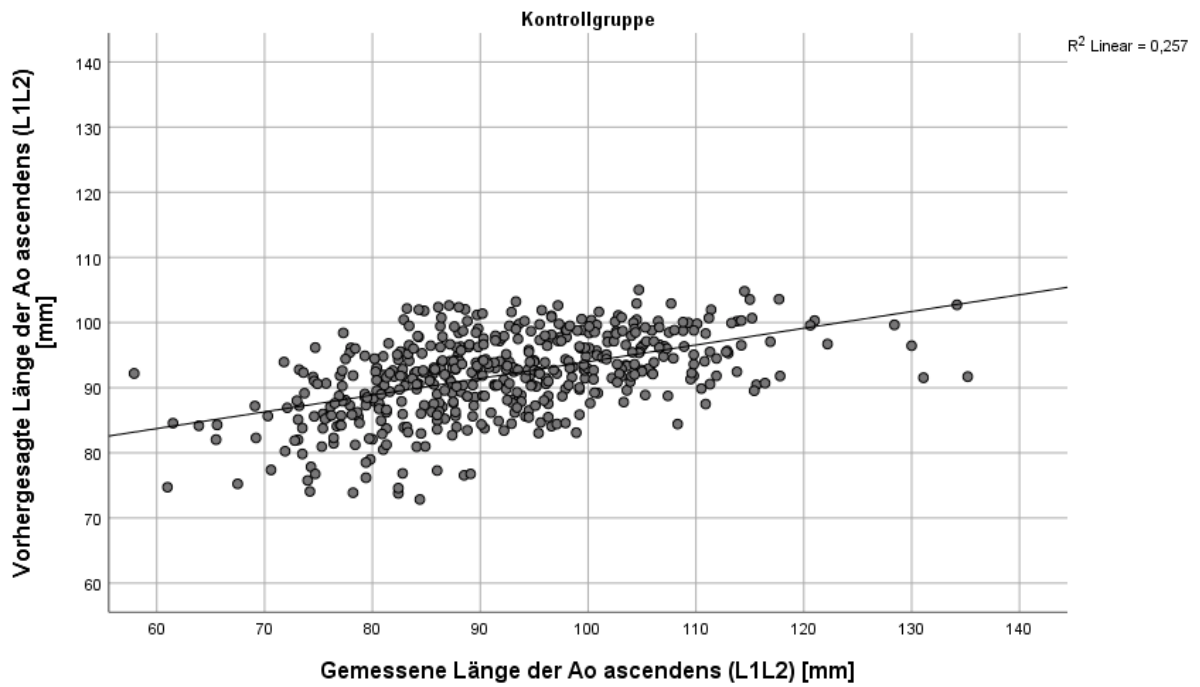


Abbildung 8: Streudiagramm der Kontrollgruppenpatienten: Gemessene vs. durch die Regressionsgleichung c) vorhergesagte Länge. Ersichtlich wird die Korrelation von 0,507.

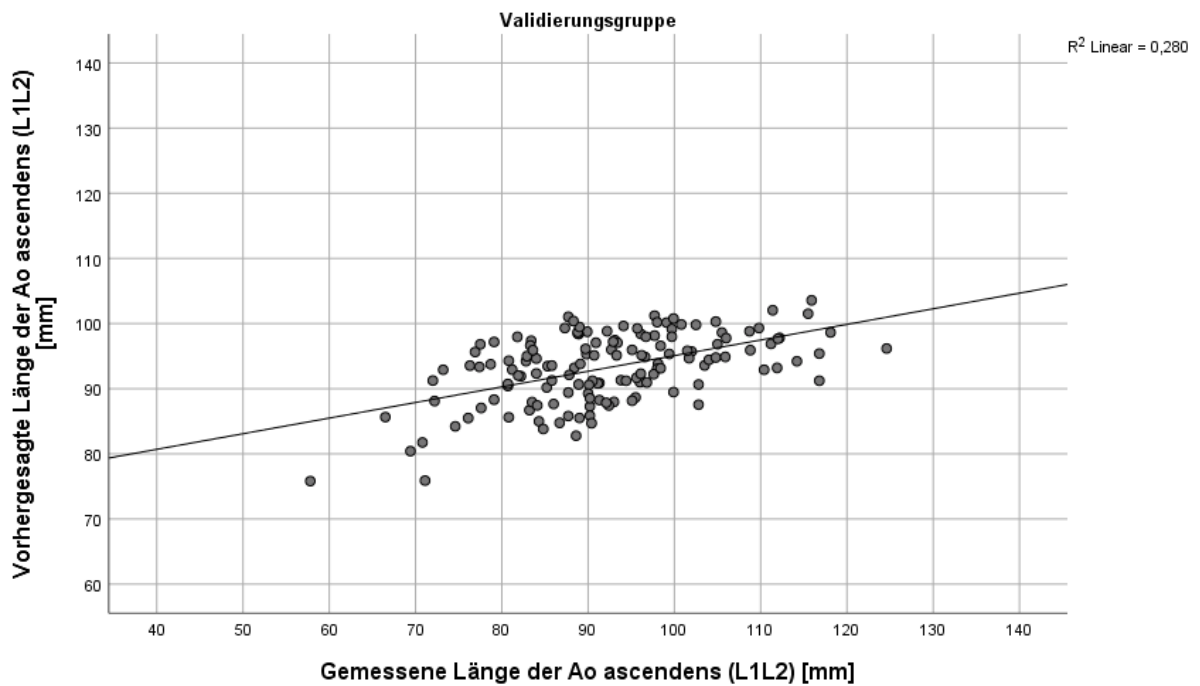


Abbildung 9: Streudiagramm der Kontrollgruppenpatienten: Gemessene vs. durch die Regressionsgleichung c) vorhergesagte Länge. Ersichtlich wird die Korrelation von 0,529.

Für jeden einzelnen Patienten der Kontroll- und der Validierungsgruppe wurde der Längenwert der Ao ascendens mithilfe der Regressionsgleichung c) vorhergesagt und die Korrelation der gemessenen und vorhergesagten Werte in beiden Gruppen, Kontroll- und Validierungsgruppe, gesondert bestimmt.

Die Korrelation zwischen der gemessenen Länge der Ao ascendens und der vorhergesagten Länge betrug in der Kontrollgruppe (n=510, Training-Sample, Abbildung 8) 0,507, $p < 0,001$; hingegen in der Validierungsgruppe (n=143, Validation-Sample, Abbildung 9) 0,529, $p < 0,001$, war also vergleichbar. Ebengleiches gilt für die gezeigten Punktwolken.

Auch dieser Befund spricht für die Validität der Regressionsgleichung c).

3.7 Pathologische Aortenmorphologie: Ektasie und Aneurysma

Zum Vergleich mit der Kontrollgruppe wurden Patienten mit Aorta ascendens Ektasien und Aneurysmen untersucht. Aortenektasien waren definiert als Diameteraufweitungen auf 45-54 mm, Aneurysmen als Diameter ≥ 55 mm. Die Ektasiegruppe umfasste 125 Patienten und die Aneurysmagruppe 58 Patienten. Sowohl die Verteilungen der demographischen und anthropometrischen als auch die der aortenmorphologischen Parameter waren in den Kapiteln 3.1 und 3.2 dargestellt worden (siehe dort, Tabellen 2 und 3). Hinsichtlich der demographischen und anthropometrischen Parameter bestanden keine Unterschiede der Ektasie- und Aneurysmapatienten mit den Kontrollgruppenpatienten, sodass Strukturgleichheit angenommen werden kann und die Gruppen als vergleichbar betrachtet werden können.

Wir berechneten den medianen Aorta ascendens Diameter und die entsprechende Länge aufgrund von Geschlecht, Alter, BSA und Körpergröße anhand der Regressionsgleichungen a) und c) für alle Patienten der Ektasie- und Aneurysmagruppen. Ebenso berechneten wir die oberen Referenzwerte (+2SD) anhand der Formeln b) und d).

In den 125 Patienten der Ektasiegruppe lag der gemessene Aortendiameter in 78,4% der Patienten über dem berechneten Grenzwert. In der Aneurysmagruppe traf dies für 93,1% der Patienten zu.

In 30,4% der Ektasiepatienten war die Länge der gesamten Aorta ascendens länger als der obere Referenzwert aus der Regressionsanalyse, es lag also nach dieser Definition eine Elongation vor, und bei 26,4% der Ektasiepatienten waren sowohl der Diameter als auch die Aortenlänge größer als der auf Basis von Alter, Geschlecht, BSA bzw. Körpergröße berechnete obere Referenzwert.

In der Aneurysmagruppe überschritt die gemessene Länge der Aorta ascendens in 56,9% den, auf der Regressionsanalyse basierenden Grenzwert.

3.8 Pathologische Aortenmorphologie: Stanford Typ A Dissektion

Im Rahmen dieser Studie wurden auch die CTs von insgesamt 206 Patienten mit Stanford Typ A Dissektionen untersucht. Die anthropometrischen Daten der Patienten als auch die Aortenmorphologien wurden bereits in den Kapiteln 3.1 und 3.2 dargestellt (Tabellen 2 und 3). Wir verglichen die, mittels der Regressionsgleichungen a und c vorhergesagten Mittel- und oberen Referenzwerte (b und d) mit den gemessenen Werten für alle TAD-Patienten. In 77,7% der Patienten mit dissezierter Aorta ascendens lag der Aorta ascendens Diameter über dem oberen Grenzwert der Regressionsanalyse (Formeln a; b) und in 48,5% der Patienten lag eine auffällige Elongation der dissezierten Aorta ascendens (Formeln c; d) vor, bei 42,2% der Patienten war die Aortenmorphologie in beiden Dimensionen auffällig.

Neunzehn Patienten wurden in unsere präTAD Gruppe inkludiert, die binnen 2 Jahre vor ihrer Aortendissektion eine Kontrastmittel CT aus anderer Indikation erhalten hatten. Bei diesen Patienten betrug der mediane Aortendurchmesser 43,2 mm (Q1-Q3: 40,8-48,4; Spannweite: 36,7-77,4 mm) und die mediane Länge der Aorta ascendens 111,2 mm (Q1-Q3: 102,6-117,2; Spannweite: 76,2-128,6 mm). Beide Werte waren signifikant größer ($p < ,001$) als diejenigen in der Kontrollgruppe. Nur einer der 19 präTAD-Patienten (5,3%) hatte einen Aortendurchmesser der den konventionellen Grenzwert von ≥ 55 mm überschritt, aber acht Personen (42,1%) hatten Durchmesser, die den mit dem vorgestellten Algorithmus aus Regressionsgleichung und doppelter Standardabweichung der

Gesamtkohorte berechneten Referenzwert (Formeln a; b) überschritten. In Bezug auf die Länge der aufsteigenden Aorta hatten vier präTAD-Patienten (18%) Werte, die den +2SD-Referenzwert (Formeln c; d) überschritten. Drei Patienten (15,8%) hatten Werte, die sowohl den Diameter- als auch den Längenreferenzwert aus unseren Regressionsgleichungen überschritten.

Abbildung 10 zeigt die Trennfähigkeit der Regressionsmodelle für Aortendiameter (Formeln a; b) und -Länge (Formeln c; d) zwischen den verschiedenen unauffälligen und pathologischen Studiengruppen, indem die gemessenen Werte gegen die vorhergesagte Aortendimension aufgetragen werden. Die Trennfähigkeit ist besser für den Durchmesser als für die Länge. Das Modell identifiziert mehr TAD- (Kreuz-) und präTAD- (Kreis-) Patienten als die 55-mm-Grenzwertmethode (gestrichelte Linie). Darüber hinaus gab es keinen Anstieg der Anzahl der Kontrollpatienten (grün), die als falsch positiv eingestuft wurden.

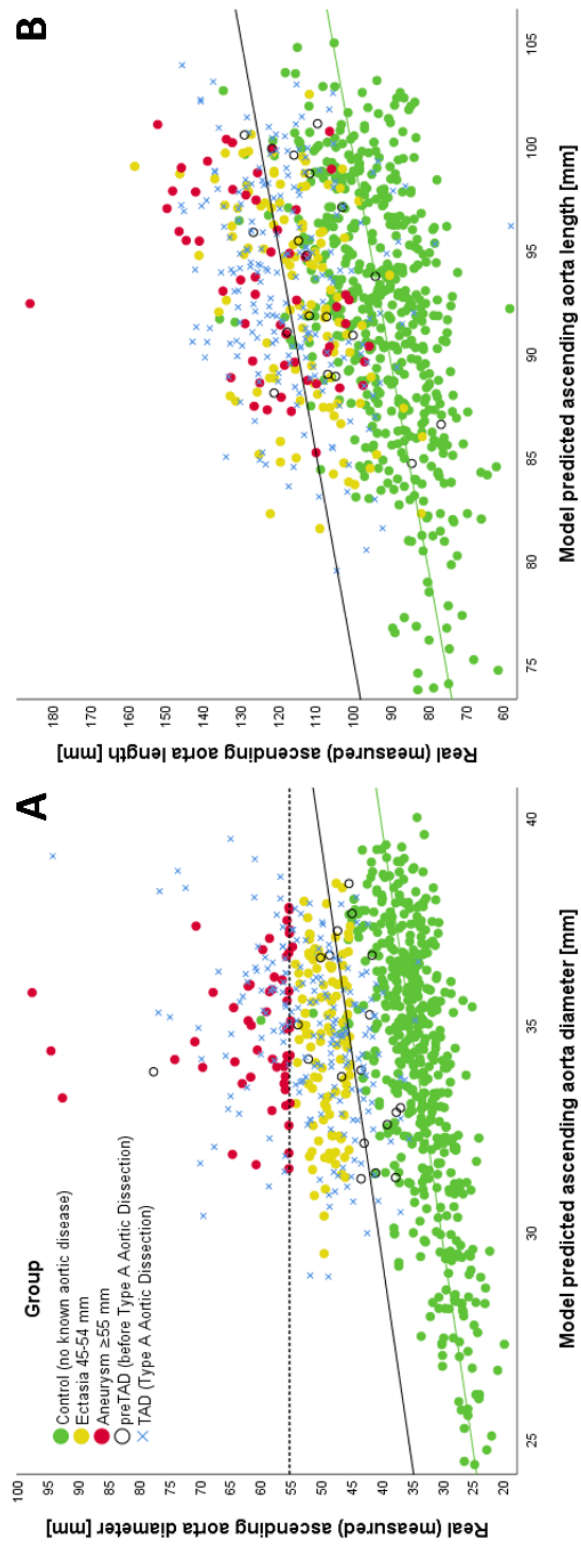


Abbildung 10: Visualisierung der Trennfähigkeiten der Modelle für den aufsteigenden Aortendurchmesser (A) und die Länge (B) zwischen den Kontroll- und pathologischen Gruppen (farbcodiert) durch Auftragen der gemessenen gegen die vorhergesagten Aortendimensionen.

Tabelle 11 fasst schließlich zusammen, wie viele Individuen in jeder der Studiengruppen durch den 55 mm Grenzdiameter oder durch die Regressionsmodelle als positiv, d.h. als auffällig bewertet wurden.

Tabelle 11: Anteil jener Patienten in den Studiengruppen die durch den 55mm Grenzdiameter oder durch die Regressionsmodelle als auffällig bewertet wurden.

	präTAD	TAD	Ektasie 45- 54 mm	Aneurysma ≥55 mm	Kontroll- Gruppe
≥55 mm	1/19 (5,3%)	68/206 (33%)	0/125 (0%)	58/58 (100%)	1/510 (0,2%)
Diameter Model >2SD	8/19 (42,1%)	160/206 (77,7%)	98/125 (78,4%)	54/58 (93,1%)	6/510 (1,2%)
Längen Modell > 2SD	4/19 (21,1%)	100/206 (48,5%)	38/125 (30,4%)	33/58 (56,9%)	10/510 (2,0%)
Diameter- und Längen- Modell >2SD	3/19 (15,8%)	87/206 (42,2%)	33/125 (26,4%)	33/58 (56,9%)	3/510 (0,6%)

3.9 Pathologische Aortenmorphologie: die bikuspidale Aortenklappe

Traditionell wird eine bikuspidale Aortenklappe als Risikofaktor zur Ausbildung von Aorta ascendens Aneurysmen und Dissektionen betrachtet. Vor diesem Hintergrund erhoben wir die Kuspidalität der Aortenklappe aus verfügbaren Echokardiographiebefunden bei all unseren Studienpatienten. In der Kontrollgruppe lagen nur bei 158 Personen (31,0%) Informationen zur Kuspidalität der Aortenklappe vor, fünf (3,2%) dieser Patienten hatten eine bikuspidale Aortenklappe (BAV). Der mittlere aufsteigende Aortendurchmesser betrug 37,3 mm (Spannweite: 33,3-43,7 mm) und die Länge betrug 99,2 mm (Spannweite: 73,2-114,2 mm) bei den fünf BAV-Patienten. Zwar war damit der Durchmesser und die Länge gering größer als in der Grundgesamtheit der Kontrollgruppe, allerdings wurde von unseren Modellen (Formeln a und c) keine der Aorten von BAV Patienten mit einer gefährdenden Aortenmorphologie identifiziert.

In den Studiengruppen Ektasie und Aneurysma waren bei 94% der Patienten Daten zur Kuspidalität der Aortenklappe dokumentiert, und die Prävalenz der bikuspiden Aortenklappe betrug 33,3% bzw. 27,9%, war also hoch signifikant ($p < 0,001$) größer als in der Kontrollgruppe.

Im Gegensatz dazu hatten in der TAD-Gruppe bei 100% Dokumentationsrate nur 7,7% der Patienten bikuspidale Aortenklappen, was eine signifikant höhere Prävalenz als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$) war, jedoch ebenso signifikant weniger als in den Aneurysma- und Ektasiegruppen.

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Dissektion betrug 67,3 Jahre für Patienten mit einer trikuspiden, gegenüber 56,8 Jahren für Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe ($p = 0,002$). Dissektionspatienten mit bikuspidaler Aortenklappe waren also zum Zeitpunkt der Dissektion rund 10 Jahre jünger als solche mit trikuspidaler Aortenklappe. Es gab keine Unterschiede in Bezug auf die anthropometrischen Parameter zwischen den bikuspiden und trikuspiden TAD-Patienten.

Die bikuspiden TAD-Patienten hatten signifikant größere Sinus von Valsalva (D2; 49,9 mm gegenüber 44,4 mm; $p = 0,003$) und sinotubuläre Übergänge (D3; 50,8 mm gegenüber 44,4 mm; $p = 0,009$) als die TAD-Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den aufsteigenden Aortendurchmesser (D4) und die abhängigen Aortendiameter. Auch gab es keine Unterschiede zwischen bi- und trikuspiden Patienten bezüglich der Aortenlänge.

Keiner der präTAD Patienten hatte eine bikuspidale Aortenklappe dokumentiert.

4 Diskussion

4.1 Diameter und Längen in den Studiengruppen

In mehreren unabhängigen Studien konnte gezeigt werden, dass die meisten TAD bei Diametern unter 55 mm stattfinden [8, 9, 11, 15]. In unseren eigenen Daten zeigte sich kurz vor Auftreten der TAD, also in der präTAD-Gruppe, ein mittlerer Diameter der Aorta ascendens von 43 mm. Es könnte beanstandet werden, dass unsere präTAD-Gruppe durch Präselektion verzerrt (Selektionsbias) sein könnte, weil größere Aorten im Vorfeld operiert worden wären. Jedoch selbst in der TAD-Gruppe, betrug der mittlere Aorta ascendens Diameter nur 50 mm, und 68% der TAD-Patienten hatten einen Aorta ascendens Diameter von <55 mm.

In unserer Analyse hatte der 55 mm Grenzwert eine Spezifität von 99,8%, aber die Sensitivität betrug nur 6% bei der Unterscheidung zwischen Kontrollen und der präTAD-Gruppe. Eine Verringerung der Schwelle auf 45 mm hätte zu einer Sensitivität von 33% und einer suboptimalen Spezifität von 98% geführt. Zudem würde eine solche Reduktion des Diameters dazu führen, dass sehr viel mehr Patienten eine Indikation zum elektiven prophylaktischen Aorta ascendens Ersatz hätten. Die perioperative Mortalität für eine geplante Ersatzoperation der Aorta ascendens in den USA wird mit rund 5% angegeben [2]. In einzelnen Zentren wurden auch für größere Operationen mit Eingriffen am Bogen und somit mit Kreislaufstillstand und Hirnprotektion perioperative Mortalitäten von rund 3% angegeben [73, 87, 88]. Es ist aber zu beachten, dass das Risiko für eine perioperative Morbidität, z.B. mit einem bleibenden neurologischen Defizit nochmals in der gleichen Größenordnung liegt, und dass die veröffentlichten Zahlen die Ergebnisse spezialisierter Expertenzentren sind, die nicht die breite Versorgungsrealität widerspiegeln. Nach Davies et al. beträgt das jährliche Risiko für aortale Komplikationen bei Patienten mit einem Diameter von 45 mm rund 2% [12]. Eine Risiko-Nutzen Abwägung für eine prophylaktische Operation in diesem Diameterbereich muss also kritisch durchgeführt werden.

Grundsätzlich können wir nicht rückschließen, dass die Schwelle von 55 mm zu hoch gewählt wurde und einfach reduziert werden sollte. Wir müssen vielmehr schlussfolgern, dass ein Screening auf Grundlage des Aorta ascendens

Diameters allein nicht die gewünschte Wirksamkeit entfalten kann. Weitere Prädiktoren wären also wünschenswert um insbesondere jene Personen aus der Gruppe der Patienten mit nur gering dilatierter, ektatischer Aorta zu isolieren, die ein besonders hohes Dissektionsrisiko haben, und somit selektiv einer prophylaktischen Operation zugeführt werden sollten.

Die Aortenlänge, oder die longitudinale Form der Dilatation, erscheint aus mehreren Gründen plausibel als Risikofaktor für eine TAD:

Die Aortenverlängerung wird klinisch häufig gesehen, ist aber wissenschaftlich schlecht untersucht, da sie nicht so intuitiv wie der Durchmesser zu messen ist. Moderne Bildrekonstruktionsverfahren und Messstrategien machen die Länge der Aorta ascendens aber unproblematisch bestimmbar. Die longitudinale Compliance spielt eine wichtige funktionelle Rolle beim Windkessel-Effekt der gesunden Aorta [89]. Der Verschleiß der längsgerichteten elastischen Eigenschaften, und damit die reduzierte Compliance, und veränderte Bruchspannung der Aortenwand durch Dehnung und Veränderung der Wandarchitektur begründet die zunehmende Anfälligkeit der Aortenwand. Das Entry, der intimale Einriss der einer TAD zugrunde liegt, verläuft oft in horizontaler, transversaler Richtung [4, 9] was ebenso auf ein longitudinales Trauma bzw. ein longitudinales Materialversagen der Aortenwand hinweist. Folglich erscheint die Beteiligung der Aortenlänge und ihrer Veränderungen an der Pathogenese der Typ-A Dissektion zumindest schlüssig.

TAD- und präTAD-Aorten waren im Vergleich zu Kontrollaorten signifikant verlängert in der Aorta ascendens. Die Mittellinienabstände zwischen STJ und BCT (L2) in der Kontrollgruppe lagen bei 96% der Patienten unter 90 mm; Diese Länge wurde jedoch bei 27% der präTAD-Patienten und bei 55% der TAD-Patienten überschritten. Die Messung der Länge der gesamten Aorta ascendens (L1+L2), also von Aortenwurzel und tubulärer Aorta ascendens ist methodisch besser zu standardisieren und zuverlässiger. Bei 98% der Kontrollpatienten betrug dieser Abstand <120 mm, während 27% der präTAD- und 45% der TAD-Aorten diesen Wert überschritten. Auf dieser Grundlage sollte eine Distanz zwischen Aortenklappenebene und Abgang des Truncus brachiocephalicus von ≥ 120 mm als pathologisch, und als Risikofaktor für eine TAD angesehen werden.

4.2 Patientenrekrutierung und Repräsentativität der Daten

Primäres Ziel unserer Analysen war die Etablierung von Demografie- und Anthropometrie-indizierten Normwerten der Aortenmorphologie. Somit stand im Zentrum unserer Analysen die Kontrollgruppe ohne bekannte aortale Erkrankungen und die, an ihr erhobenen, Parameter der Aortenmorphologie. Aus methodischer Sicht sind zur Etablierung von Normwerten große populationsbasierte Querschnittstudien erforderlich. Im Falle der Etablierung von Normwerten für die Aortenlänge würde dies bedeuten, eine große Anzahl von Personen zu Studienzwecken einer Schnittbildgebung zu unterziehen, was unvermeidlich die Risiken der Strahlen- und Kontrastmittelexposition mit sich brächte. Ein Vorgehen welches ethisch kaum vertretbar wäre. Um ohne diese Problematik dennoch die Normwerte der Aortenmorphologie näherungsweise zu bestimmen, analysierten wir Patienten, die im Rahmen der Schockraumversorgung eine adäquate CT erhalten hatten. Dieses Vorgehen beinhaltet aus unserer Sicht die geringstmögliche systematische Verfälschung (Bias), da im Schockraum Patienten jeden Alters, Geschlechtes und vor allem unabhängig von Nebenerkrankungen behandelt werden. Selbstverständlich ist zu berücksichtigen, dass gewisse Gesellschaftsgruppen im Schockraum überrepräsentiert sind, so z.B. junge Menschen nach Verkehrsunfällen oder alte Menschen nach Stürzen, etc. Dennoch ist bei diesem Vorgehen im Vergleich zu einer Rekrutierung über eine Fachambulanz die geringste Verzerrung zu erwarten. Deutlich größer angelegte amerikanische Studien zur normalen Morphologie der Aorta verfolgten ähnliche Strategien. Bei Wolak et al. aus Los Angeles wurden 4039 CTs, die zum koronaren Calcium-Scoring angefertigt wurden, hinsichtlich der Aortenmorphologie ausgewertet [22]. In der „Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis“ (MESA), deren primäres Ziel die Arterioskleroseforschung war, wurden 3573 MRTs hinsichtlich des Aortendiameters ausgewertet [23]. Beide Studien fordern populationsbasiert und repräsentativ für die US-Amerikanische Bevölkerung zu sein. Die Ergebnisse beider Studien sind hinsichtlich der Verteilung des Aortendiameters, aber auch hinsichtlich der Abhängigkeit des Aortendiameters von Alter, Geschlecht und

Körperbau absolut vergleichbar mit den Daten in unserer Kontrollgruppe. Allerdings enthalten beide genannten Studien keine Information zur Aortenlänge. Die Vergleichbarkeit der Diameterdaten in unserer Studie mit den Daten der vorgenannten Studien lässt rückschließen, dass in unseren Daten keine wesentliche Verzerrung im Vergleich zu populationsbasierten Daten vorliegt, womit wir schlussfolgern, dass auch unsere Daten zur Aortenlänge als repräsentativ angenommen werden können.

4.3 Abhängigkeit der Aortenmorphologie von der Anthropometrie und Demographie

Sowohl im MESA-Projekt [23] als auch bei Wolak et al. [22] wurde ein Zusammenhang des Aortendiameters mit dem Alter, dem Geschlecht und der Körperoberfläche (Body-Surface-Area, BSA) festgestellt. Auch in früheren Arbeiten aus unserer Gruppe waren diese Zusammenhänge in univariaten Analysen deutlich geworden [19, 90]. Während jedoch die qualitative Abhängigkeit des Aortendiameters von Alter und Geschlecht als etabliert angenommen werden kann, ist der Zusammenhang zwischen Aortendiameter und Anthropometrie umstritten [18, 91].

In unserer univariaten Analyse (Kapitel 3.3) konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Aorta ascendens Diameter und der Länge einerseits und dem Geschlecht und dem Alter andererseits feststellen. Körpergröße und Körpergewicht als Einzelparameter korrelierten jedoch nicht in der gleichen signifikanten Weise mit der Aortenmorphologie wie die Körperoberfläche (Body-Surface-Area, BSA). Aus unserer Sicht erscheint dies plausibel, denn die Körperoberfläche repräsentiert wohl am besten die Körpermorphologie, ob also eine Person gegebener Größe eher zierlich oder stabil gebaut ist.

Die univariate Analyse verdeutlicht jedoch vor allen Dingen zwei Tatsachen. Erstens, die Aortenmorphologie kann nicht unabhängig von Demographie und Anthropometrie betrachtet werden, und zweitens, die Aortenmorphologie kann nicht mit einer Variablen allein adäquat vorhergesagt werden.

Die Verwendung eines starren Grenzwertes für den Aortendiameter, wie er in den aktuellen Leitlinien empfohlen wird [2, 3] erscheint vor diesem Hintergrund inadäquat. Gerade bei weiblichen, jüngeren Patienten müssten schon leicht ektatische Aortendiameter als pathologisch betrachtet werden, während bei älteren männlichen Patienten auch größere Diameter noch als normal angesehen werden müssen.

Da jedoch unklar bleibt, inwieweit sich die genannten Einflussfaktoren gegenseitig bedingen, musste die Konsequenz eine multivariable Analyse sein. Wir führten eine multivariable lineare Regression mit den abhängigen Variablen Diameter und Länge der Aorta ascendens durch. Als potenzielle erklärende, unabhängige Variablen wurden Geschlecht, Alter, Kuspidalität der Aortenklappe, Körpergröße, Körpergewicht, Körperoberfläche und Body-Mass-Index angeboten. Die Auswahl dieser unabhängigen Variablen erfolgte nicht willkürlich, sondern aufgrund der Plausibilität und der klinischen Erfahrung. Methodisch problematisch in diesem Zusammenhang ist die Kovariabilität der Variablen Körpergröße, Körpergewicht, Körperoberfläche und Body-Mass-Index, da diese sich ja gegenseitig beeinflussen. In der Praxis jedoch erwies sich dieses Thema als unproblematisch, da in allen Analysen zu keinem Zeitpunkt die, sich gegenseitig beeinflussenden Kovariablen gleichzeitig ausgewählt wurden.

Es konnten sowohl für den Aortendiameter als auch für die Länge der Aorta ascendens signifikante Modelle generiert werden (Formeln a und c). Der R^2 Wert des Modells für den Aortendiameter betrug $R^2 = 0,4$, somit werden 40% der Varianz des Aortendimeters durch das Modell erklärt. Im Falle der Aortenlänge hingegen beträgt der $R^2 = 0,26$, entsprechend werden nur 26% der Varianz der Aortenlänge durch das Modell erklärt. Diese Werte sind selbstverständlich nicht optimal, es sind jedoch die besten verfügbaren. Theoretisch muss es also noch andere, bislang unbekannte Prädiktoren der Aortenmorphologie geben, die unseren Überlegungen und Untersuchungen bislang entgangen sind und die zukünftig identifiziert werden müssen.

Den stärksten Einfluss auf den Aortendiameter und auch auf die Aortenlänge hatte das Alter, gefolgt vom Geschlecht. Dieser Befund ist konklusiv mit der univariaten Analyse (Tabelle 4). Es erscheint also unstrittig, dass die

Interpretation von Aortendiameter und -länge nur unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht erfolgen kann. Hinsichtlich der Faktoren, die die Körpermorphologie, Größe und Gewicht repräsentieren, wurde zur Vorhersage des Aortendiameters die Körperoberfläche identifiziert. Dies entspricht den Befunden größerer Studien [22, 23] und ist auch insofern plausibel, als dass Menschen gegebener Körpergröße aber mit kräftigerer Statur einen etwas größeren Aortendiameter haben können. Mit Blick auf die Aortenlänge wurde hingegen die Körpergröße als Prädiktor ausgewählt, was ebenso plausibel erscheint: bei größerer Körperlänge muss auch die Aorta länger sein, dies ist zunächst einmal von Gewicht und Masse unabhängig.

Bemerkenswert ist, dass die Kuspidalität der Aortenklappe als unabhängige Variable exkludiert wurde. Über Jahre galt die bikuspidale Aortenklappe als Risikofaktor für das Entstehen einer Typ A Dissektion, ist als solcher auch in den Leitlinien verankert [2, 3, 92], zuletzt wurde diese Rolle aber infrage gestellt [93] und wird zurzeit kontrovers diskutiert.

Auf Basis der gezeigten Abhängigkeit der Aortenmorphologie von Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht muss rückgeschlossen werden, dass absolute Grenzwerte zur Indikationsstellung der prophylaktischen Aorten Chirurgie inadäquat sein müssen, da sie eben diese Abhängigkeit unrespektiert lassen.

Die in Kapitel 1.8 vorgestellten Hypothesen

H1: „Die morphologischen Dimensionen der Aorta ascendens, Diameter und Länge, korrelieren mit demographischen und anthropometrischen Parametern“

und

H2: „Auf Basis demographischer und anthropometrischer Parameter lassen sich die morphologischen Dimensionen der Aorta ascendens im Sinne von indizierten Normal- und Referenzwerten vorhersagen“

sind somit bestätigt.

Betreffend der Referenzwerte muss angemerkt werden, dass wir nicht die multivariaten Fehler angegeben haben, sondern die doppelte Standardabweichung der Grundgesamtheit um den multivariat ermittelten Mittelwert (Formeln b und d). Grund hierfür ist, dass die multivariat ermittelten Streuwerte implausibel weite Fehlerkorridore zulassen da hier die Streubreiten für jeden einzelnen Faktor in der multifaktoriellen Regressionsgleichung berücksichtigt werden und diese sich damit addieren. Die relevanten Standardfehler sind in Tabelle 6 angegeben. Um eben diese Standardfehler zu reduzieren und damit auch hinsichtlich der Streubreite plausiblere Werte zu erhalten wären deutlich größere Patientenzahlen erforderlich, dies muss in größer angelegten, zukünftigen Studien geleistet werden.

Dass die, von uns als pragmatischen Kompromiss angewendete Methodik der Berücksichtigung der doppelten Standardabweichung der Grundgesamtheit um den multivariat ermittelten Mittelwert zu plausiblen Ergebnissen führt, wird in Abbildung 10 deutlich. Der obere (+2SD) Referenzwert trennt zwischen Aorten der Kontrollgruppe und jenen der pathologisch veränderten Gruppen.

4.4 Vergleich der Aortenmorphologie in der Kontrollgruppe und den Gruppen mit pathologisch veränderten Aorten

Neben Patienten, die keine bekannten Aortenerkrankungen hatten, untersuchten wir in dieser Arbeit auch Personen mit bekannten Aortenektasien, Aneurysmen und Aortendissektionen. Auf Basis der Untersuchungen verschiedener unabhängiger Autoren besteht zwischenzeitlich wissenschaftlicher Konsens darüber, dass sich die meisten TAD in Aorten mit Diametern deutlich unter dem Grenzwert von 55 mm ereignen [8, 10, 11, 15, 75]. Dies wurde auch in unserer Arbeit deutlich: 68% der dissezierten Aorten hatten einen Ao ascendens Diameter von <55 mm, dies obwohl davon auszugehen ist, dass es im Prozess der Dissektion selbst zu einem deutlichen Diameterzuwachs kommt [8, 75]. Nur ein Patient aus unserer präTAD Gruppe hatte einen Ao ascendens Diameter von >55 mm. Es mag hier argumentiert werden, dass unsere präTAD Gruppe vorselektioniert ist, da ja Patienten mit einem Ao ascendens Diameter von

>55mm im Vorfeld operiert worden wären, und dass damit eine Verzerrung (Selektionsbias) besteht. Jedoch betrug auch bei 68% der Patienten mit vorliegender TAD selbst nach dem Dissektionsereigniss der Aorta ascendens Diameter weniger als 55 mm, und bei diesen Patienten ist eine Vorselektion ausgeschlossen.

Aus diesen Argumenten folgt direkt, dass die Sensitivität des etablierten Grenzdiameters zum prophylaktischen Aorta ascendens Ersatz unbefriedigend ist. Graphisch ist dies in Abbildung 10 dargestellt. Es wird deutlich, dass der starre Grenzwert von 55 mm die meisten TAD und präTAD Patienten nicht erfasst und dass der multivariat ermittelte Referenzwert für den Diameter (Abb. 10A) deutlich mehr Dissektions- und präTAD Patienten erkennt. Selbstverständlich werden allerdings durch den multivariat ermittelten Referenzwert auch eine relevante Anzahl der zur Ektasiegruppe gehörenden Patienten, also solche mit Diametern zwischen 45 und 54 mm, als pathologisch bewertet. Würde man also zukünftig die Indikation zum prophylaktischen Aorta ascendens Ersatz von dem hier dargestellten multivariat ermittelten Referenzwert abhängig machen, so würden sich deutlich mehr Patienten als bisher für einen prophylaktischen Ersatz qualifizieren.

Auch mithilfe der Länge der Aorta ascendens zwischen Aortenklappe und Abgang des Truncus brachiocephalicus konnte eine Separation der Studiengruppen Kontrollgruppe, Ektasie- und Aneurysmagruppe sowie präTAD- und TAD-Gruppe erreicht werden (Abbildung 10b). Für die betrachtete Länge der Aorta ascendens existieren bislang keine etablierten Grenzwerte. In Vorarbeiten der eigenen Arbeitsgruppe wurden 120 mm als statischer Grenzwert vorgeschlagen [15, 19], andere Autoren schlugen kürzlich einen Grenzwert von sogar nur 110 mm vor [18]. Angesichts der Abhängigkeit der Aortenlänge von der Anthropometrie sehen wir, wie beim Aortendiameter, keine Rationale für einen statischen Grenzwert, sondern müssen auf Basis unserer Daten einen multivariaten Referenzwert für vorteilig erachten. Dennoch erscheint die Separation von Kontrollgruppenaorten und pathologischen Aorten aufgrund der Länge in unseren Daten qualitativ schlechter als die Separation aufgrund des Diameters (Vergleiche Abb. 10A und 10B). Andere Autoren, namentlich die

Arbeitsgruppe um Prof. Elefteriades aus Yale, USA, sahen inzwischen die Aortenlänge als überlegenen Prädiktor, zuverlässiger als den Diameter [18]. Dies stellt eine Kontroverse zu unseren Daten dar.

Mit Blick auf die TAD-Prophylaxe grundsätzlich denkbar wäre eine gleichzeitige Beurteilung des indizierten Aortendiameters und der Aortenlänge im Sinne multivariater Nomogramme.

Die Anwendung des Diameter-Nomogramms hätte eine Sensitivität von rund 42% zur Erkennung von präTAD Aorten (Tabelle 11), ein Wert deutlich höher als die Sensitivität des Grenzdiameters von 55 mm (5,3%). Die Spezifität allerdings würde von 99,8% auf 98,8% fallen. Hierbei handelt es sich natürlich nur um Schätzwerte auf Basis unserer begrenzten und retrospektiven Daten. 78% der Ektasie Patienten müssten bei Anwendung des alleinigen Diameter-Nomogramms hinsichtlich einer prophylaktischen Operation diskutiert werden.

Würde man den multivariaten Grenzwert für Diameter und Länge kombiniert zur Anwendung bringen, also nur Patienten zur prophylaktischen Operation diskutieren die sowohl hinsichtlich des Diameters als auch der Länge einen auffälligen Wert aufwiesen, dann ergäbe sich auf Basis unserer Daten eine geschätzte Sensitivität von rund 16%, also ein Wert, immer noch dreifach höher als mit dem 55 mm Diameter alleine (5,3%). Es würden allerdings kaum mehr Kontrollgruppen Patienten als pathologisch erkannt werden, die Spezifität wäre also mit 99,4% sehr gut. Nur 26% der Ektasie-Patienten müssten mit diesen Kriterien hinsichtlich einer prophylaktischen Operation diskutiert werden.

Die vorgenannten Werte für Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Vorhersageparameter müssten an größeren Kollektiven und möglichst prospektiv evaluiert werden.

Aufgrund unserer Daten können wir die Hypothesen H3 und H4 die dieser Arbeit zugrunde gelegt wurden

H3: „Ektatische, aneurysmatische und disseziierte Aorten sowie Aorten vor einer Dissektion haben pathologische Werte für Diameter und Länge bezogen auf die Demographie- und Anthropometrie- indizierten Normal- und Referenzwerte.“

und

H4: „indizierte Referenzwerte für Diameter und Länge der Aorta ascendens erlauben die Identifikation einer aortalen Risikomorphologie“ als bestätigt erachten.

4.5 Vergleich der eigenen Prädiktionsalgorithmen mit experimentellen Parametern aus der Literatur

Zwar haben sich in den Leitlinien statische Grenzwerte zur Indikationsstellung zum prophylaktischen Aorta ascendens Ersatz bislang etabliert [2, 3], dies aufgrund der sehr guten Datenbasis [1, 12, 14], dennoch wurde im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte immer wieder die Einführung indizierter Diameterwerte diskutiert.

Bereits 2002 schlugen Svensson et al. [94] einen Index vor, der die Querschnittsfläche der Aorta ascendens mit der Körpergröße in Beziehung setzt. Hierbei handelt es sich unserer Kenntnis nach um den ersten Versuch einer indizierten Größenbeurteilung der Aorta.

$$Svensson\ Index = \frac{\pi \left(\frac{Ao\ Diameter\ [cm]}{2} \right)^2}{Körpergröße\ [m]} > 10$$

Bei einem Wert von >10 ist dieser Index nach Svensson pathologisch. Als einziger indizierter Parameter fand der Svensson-Index Eingang in nationale Therapieempfehlungen [2], allerdings nur für die Subgruppe der Marfan Patienten und nicht für die Gruppe der idiopathischen, spontanen Aortenektasien und Dissektionen.

Auch die Arbeitsgruppe um Prof. Elefteriades aus Yale, USA, die ja Anfang der 2000er Jahre in wesentlichem Maße an der Etablierung des statischen Grenzwertes beteiligt war [12-14], beschreibt die Abhängigkeit des Aortendiameters von der Körpermorphologie und publizierte im Jahre 2006 den „Aortic-Size-Index“ (ASI).

$$ASI \left[\frac{cm}{m^2} \right] = \frac{Ao \text{ Diameter } [cm]}{BSA [m^2]}$$

Interessanterweise bezogen die Forscher um Elefteriades bereits damals den Aortendiamater auf die Körperoberfläche als Parameter der Physiognomie. Verschiedene Risikoklassen wurden anhand des ASI definiert, nämlich ein niedriges Risiko bei einem ASI <2,75, ein mittleres Risiko bei einem ASI ≥2,75 <4,25 und einem hohen Risiko ASI ≥4,25. Dieser Index wurde zwar seitens der Autoren als vorteilhaft gegenüber dem statischen Diametergrenzwert betrachtet, setzte sich aber nicht durch und wurde im weiteren zeitlichen Verlauf auch wenig erforscht.

Zwölf Jahre später, 2018, griff die ebengleiche Arbeitsgruppe um Prof. Elefteriades das Thema wieder auf und publizierte den „Aortic-Hight-Index“ (AHI) [91] der den Aortendurchmesser auf die Körpergröße bezieht.

$$AHI \left[\frac{cm}{m} \right] = \frac{Ao \text{ Diameter } [cm]}{Körpergröße [m]}$$

Hierbei wurde argumentiert, dass der Aortendiameter besser mit der reinen Körpergröße als mit der Körperoberfläche korreliert, da das Körpergewicht von Ernährungsgewohnheiten und Lebenswandel abhängt und sich im Verlauf des Lebens ändern könne. Allerdings widerspricht dies den Befunden mehrerer anderer unabhängiger Untersuchungen die wiederum die Körperoberfläche als besseren Prädiktor fanden [22, 23], unter ihnen auch die unsere. Wiederum wurden verschiedene Risikoklassen anhand des AHI definiert, nämlich ein niedriges Risiko bei einem AHI <3,21, ein mittleres Risiko bei einem AHI ≥3,21 <4,1 und einem hohen Risiko AHI ≥4,1. Allerdings beschrieb die Arbeitsgruppe um Elefteriades zu diesem Zeitpunkt weder eine Korrelation mit Alter und Geschlecht noch wurde die Aortenlänge analysiert.

Im Gegensatz zu den vorgenannten jeweils univariaten Beziehungen machten erstmalig große populationsbasierte radiologische Studien den Schritt zur multivariaten Analyse. Wolak et al. in 2008 [22] und Turkbey et al. in 2014 [23] fanden gänzlich unabhängig voneinander in multivariaten Analysen das Geschlecht, das Alter und die Körperoberfläche als wesentliche Prädiktoren des Aortendiameters, also die gleichen Faktoren, die wir in unserer Analyse auch fanden, und präsentierten Normwerttabellen für den Aortendiameter basierend auf diesen Parametern.

Die ersten Daten zur dreidimensionalen Länge der Aorta ascendens kamen aus unserer Arbeitsgruppe in Tübingen im Jahr 2017 [15], ein erstes Konzept war bereits 2016 veröffentlicht worden [9]. In der betreffenden Arbeit [15] wurde ein Grenzwert für die Aortenlänge zwischen Aortenklappenebene und Abgang des Truncus brachiocephalicus von 120 mm definiert. Allerdings wurde dieser Parameter nicht allein betrachtet, sondern nur in Zusammenschau mit dem Aortendiameter. Im sogenannten TAI-PAN-Score wurden Patienten, die entweder einen Aorta ascendens Diameter ≥ 55 mm, oder einen Diameter ≥ 45 mm und eine Länge ≥ 120 mm hatten, als Risikopatienten argumentiert. Damals handelte es sich noch um starre, nicht indizierte Grenzwerte.

Im Jahr 2019 schließlich präsentierte Wu et al. [18] aus der Arbeitsgruppe um Professor Elefteriades ebenso Daten zur Länge der Aorta ascendens. Hier wurde sogar ein Grenzwert von 110 mm für die Aortenlänge zwischen Aortenklappenebene und Abgang des Truncus brachiocephalicus vorgeschlagen. Darüber hinaus präsentierten die Kollegen einen neuen Index, den sie wiederum (erneut) Aortic Height-Index (AHI) nannten, welcher sich aber in seiner Formel vom gleichnamigen Index aus 2018 (s.o.) unterscheidet. Um eine einwandfreie und klar zu trennende Terminologie zu erzielen erlauben wir uns diesen Index als AHI_2 zu bezeichnen. Der AHI_2 berücksichtigt neben dem Aortendiameter auch die Länge zwischen Aortenklappenannulus und Truncus brachiocephalicus und bezieht beide Werte auf die Körpergröße:

$$AHI_2 \left[\frac{cm}{m} \right] = \frac{Ao \text{ Diameter } [cm] + Ao \text{ Länge } [cm]}{Körpergröße [m]}$$

Für diesen Index spezifizierten die Kollegen Bereiche, die dezidierten Risikoklassen für aortale Ereignisse entsprachen, nämlich: AHI_2 <9,33, niedriges Risiko; 4%/Jahr; AHI_2 = 9,38 - 10,81, mittleres Risiko, 7%/Jahr; AHI_2 = 10,86-12,50, „high-risk“, 12%/Jahr; und AHI_2 >12,57 „severe risk“, 18%/Jahr.

Es stellt sich nun die Frage, wie gut die einzelnen vorgenannten Indices und Algorithmen Aorten, die ein Risiko für eine TAD haben, erkennen, und wie gut Aorten, die kein Risiko haben, diskriminiert werden.

Tabelle 12 gibt die Prozentsätze an Patienten wieder, die mittels des jeweiligen Algorithmus in unseren Studiengruppen als pathologisch bewertet worden wären. Entscheidend ist das Erkennen eines möglichst hohen Prozentsatzes an präTAD-Aorten (Sensitivität) und das Diskriminieren möglichst vieler Kontrollgruppen-Aorten (Spezifität). Die entscheidenden Werte sind mit den Ampelfarben qualitativ hinterlegt.

Es wird deutlich, dass der klassische Grenzdiameter von 55 mm nur 5,6% der präTAD-Patienten erkennt, aber auch nur in 0,2% der Kontrollgruppe auffällig ist. Das heißt auf seiner Basis würden keine Gesunden unnötig operiert, es werden aber auch kaum Dissektionen verhindert. Der klassische AHI bietet hier kaum Vorteile, auch mit ihm werden nur 5,6% der präTAD Patienten erkannt. Deutlich besser ist hier der ASI mit der BSA im Nenner, er erkennt 16% der präTAD Patienten, allerdings ist er auch bei 1% der Gesunden pathologisch. Die multivariaten Grenzwerte von Turkbey und Wolak erkannten zwar 55,6% bzw. 72% der präTAD Patienten, mehr als jeder andere Algorithmus, allerdings erbrachten sie auch bei 3% und 9% der Gesunden pathologische Werte, was sie zur Prophylaxe unbrauchbar macht.

Tabelle 12: Prozentzahlen der, durch die verschiedenen in der Literatur berichteten Indices und Algorithmen als auffällig bewerteten Patienten in unseren verschiedenen Studiengruppen

Studien- gruppe	Ao asc, ≥55 mm	ASI ≥4,75	ASI ≥4,25	AHI ≥5,21	AHI ≥4,1	Svensson Index >10	TAIPAN Score ≥2	Wolak et al, 2008	Turkbey et al, 2014 (MESA)	Länge ≥ 110 mm nach Wu et al, 2019	AHL ₂ , high risk nach Wu et al, 2019	AHL ₂ , severe risk nach Wu et al, 2019	Eigene Reg.- gleichung Diameter und Länge	Eigene Reg.- gleichung Länge	Eigene Reg.- gleichung Diameter und Länge
Kontroll- gruppe	0,2%	1%	0%	0,2%	0%	0,8%	0,6%	9,4%	2,9%	7,1%	0,4%	0%	1%	2%	0,6%
Ektasie- Gruppe	0%	18,4%	0%	0,9%	0%	59,6%	32,5%	100%	74,3%	61,6%	4,8%	0%	78,4%	30,4%	26,4%
Aneurysma- Gruppe	100%	62,8%	9,3%	55,8%	11,6%	93%	100%	100%	92,5%	75,9%	31,0%	8,6%	93,1%	56,9%	56,9%
präTAD	5,6%	16,7%	5,6%	5,6%	5,6%	22,2%	22,2%	72,2%	55,6%	52,6%	5,6%	0%	42,1%	21,1%	15,8%
TAD	31,1%	36,2%	0,5%	24,5	2,6%	64,3%	51%	90,7%	69,9%	70,9%	15,1%	1,5%	77,7%	48,5%	42,2%

Eine ähnliche Problematik weist aus unserer Sicht der Längengrenzwert von 110 mm nach Wu et al. 2019 auf [18]. Als Einzelparameter betrachtet, ergibt er bei 7,1% der Kontrollgruppenpatienten einen auffälligen Befund. Eine Prophylaxe auf seiner Basis wäre nicht sinnvoll.

Der Svensson-Index hingegen, der den Aortenquerschnitt mit der Körpergröße in Beziehung setzt, ist nur in 0,8% der Gesunden, aber in 22% der präTAD Patienten auffällig, ein deutlich besseres Verhältnis als im Falle der vorgenannten Algorithmen.

Das weitgehend Gleiche gilt für den TAIPAN-Score unserer eigenen Arbeitsgruppe [19], mit ihm werden 22% der präTAD aber nur 0,6% der Kontrollgruppenpatienten als auffällig bewertet. Beide Verfahren weisen also klare Vorteile gegenüber den anderen, vorgenannten Scores und Indices auf.

Der patientenindividuelle Grenzwertdiameter unserer Regressionsgleichung erkennt mit 42% die meisten präTAD-Patienten aller gezeigten Algorithmen bei einem grenzwertig-akzeptablen Anteil von erkannten Kontrollgruppenpatienten von 1%. Kombiniert man den Grenzwert der Regressionsgleichung für den Diameter mit jenem der Länge, so reduziert sich der Wert der falsch positiv erkannten Kontrollgruppenpatienten auf 0,6%, allerdings auch der Wert der erkannten präTAD Patienten auf 18,5%.

Infolge dieser Überlegungen darf die in Kapitel 1.8 formulierte Hypothese H5

H5: „Eine Individualisierung der Norm- und Grenzwerte der Aortenmorphologie nach anthropometrischen Parametern bietet eine bessere Methode der Prophylaxe als ein statischer Grenzwert.“

als sehr wahrscheinlich angenommen werden. Aufgrund der retrospektiven Natur unserer Daten muss die Hypothese allerdings formal noch prospektiv untersucht werden.

4.6 Schlussfolgerung und Zukunftsausblick

In dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass sowohl der Aortendiameter als auch die Länge der Aorta ascendens immer vor dem Hintergrund des Alters, des Geschlechtes und der Körperoberfläche bzw. der Körpergröße interpretiert werden sollten.

Die Verwendung der entsprechenden, multivariat bestimmten, individuellen Grenzwerte scheint eine deutlich bessere Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko für eine Typ A Dissektion zu erlauben.

Wir konnten in dieser Arbeit multivariate Algorithmen zur Vorhersage individueller Normal und Grenzwerte für den Aortendiameter und die Länge etablieren.

Mittels verschiedener Verfahren konnten wir die genannten Algorithmen folgend entsprechend der Maßgaben einschlägiger Fachgesellschaften validieren (interne und externe Validierung).

Die Algorithmen vermochten in unseren retrospektiven Daten besser als die bisher zur Anwendung kommenden Grenzwerte zwischen unauffälligen und kranken Aorten zu unterscheiden.

Zukünftige, möglichst prospektive und möglichst populationsbasierte wissenschaftliche Untersuchungen müssen die Leistungsfähigkeit der genannten Algorithmen weiter evaluieren.

Eine Anpassung der Referenzwerte zum prophylaktischen Aortenklappenersatz erscheint vor dem Hintergrund unserer Daten und der Daten anderer Arbeitsgruppen als sinnvoll und wahrscheinlich.

Dennoch bleibt zu bedenken, dass aller Wahrscheinlichkeit nach bislang nicht alle Einflussfaktoren auf die Aorten-Risikomorphologie aufgedeckt sind. Von anderen Arbeitsgruppen wurden z.B. die Aortenbogenmorphologie [95] oder auch das Vorhandensein von Nieren- und Leberzysten [77] als morphologische Prädiktoren einer Typ-A Aortendissektion vorgeschlagen.

Zukünftige Studien müssen überprüfen inwiefern weitere Parameter in multivariate Prädiktionsmodelle inkludiert werden sollten, um die Vorhersage von TAD weiter zu präzisieren und damit eine zielführende Prophylaxe zu ermöglichen.

Hochwahrscheinlich wird die zukünftige Vorsorgeuntersuchung der Typ A Aortendissektion aus einer 3-dimensionalen Bildgebung der Aorta und der folgenden, personalisierten Interpretation ihrer Dimensionen auf Basis von Alter, Geschlecht und Anthropometrie bestehen. Es bleibt zu hoffen, dass auf diese Weise das Auftreten einer manifesten Dissektion und der damit verbundenen Komplikationen deutlich seltener wird, und dass die Mehrheit der Dissektionen verhindert werden kann.

5 Zusammenfassung

Die Typ A Aortendissektion (TAD) ist ein kardiochirurgischer Notfall mit hoher Mortalität und Morbidität. Eine effiziente Prophylaxe der Erkrankung im Sinne einer Früherkennung von Risikopatienten und einer prophylaktischen Operation ist erstrebenswert. Der momentan einzige akzeptierte morphologische Prädiktor der TAD ist der Aorta ascendens Durchmesser, die Leitlinien beziffern einen Referenzwert von 55 mm für die Indikation zur prophylaktischen Operation. Es herrscht jedoch wissenschaftlicher Konsens darüber, dass auf Basis dieses Diameters keine suffiziente Prophylaxe möglich ist, da die weitaus meisten TAD unterhalb des Diameters von 55 mm geschehen, in unseren Daten betrug die Sensitivität zur Erkennung von Risikopatienten lediglich 6%. In vorangegangenen Arbeiten konnte die Länge der Aorta ascendens als potenzieller, zusätzlicher Prädiktor identifiziert werden. Bislang wurden alle Aortenparameter als starre Absolutwerte und ohne Bezugnahme auf Geschlecht, Patientenalter und Körperbau untersucht. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Zusammenhang der normalen Aortenmorphologie mit den genannten demographischen und anthropometrischen Parametern zu untersuchen. Zudem sollten patientenadaptierte Normal- und Referenzwerte generiert werden, die eine zukünftig bessere Identifikation von TAD Risikopatienten und damit eine bessere Prophylaxe ermöglichen. Zu diesem Zwecke analysierten wir in retrospektiver Weise vorliegende computertomographische Datensätze von insgesamt 1061 Patienten. Hierbei entfielen 510 Patienten auf eine Kontrollgruppe ohne bekannte Aortenpathologien, an welcher die Regressionsanalysen vorgenommen wurden. 143 weitere Patienten ohne bekannte Aortenerkrankungen wurden zur Validierung der Daten untersucht. 125 Patienten mit bekannten Aortenektasien (45-54 mm) und 58 Patienten mit bekannten Aortenaneurysmen (≥ 55 mm) wurden ebenso analysiert wie 206 Patienten mit manifester TAD und 19 Patienten, von denen eine Bildgebung vor dem Entstehen einer TAD vorlag (präTAD). Die Computertomographien wurden nach der „curved-multiplanar-reformats-Methode“ rekonstruiert und für die Studie ausgewertet. Der Aortendiameter und die Länge der Aorta ascendens, gemessen von der Aortenklappenebene bis zum Abgang des Truncus brachiocephalicus

waren in der Kontrollgruppe normalverteilt und betragen 33,8 mm (SD \pm 5,2 mm) und 91,9 mm (SD \pm 12,2 mm). Beide Werte waren signifikant jeweils mit Alter und Geschlecht korreliert, auch fanden sich signifikante, aber schwache Korrelationen mit Parametern der Anthropometrie. In der multivariablen Regressionsanalyse konnten signifikante Modelle für die abhängigen Variablen Aorta ascendens Diameter und -Länge generiert werden. Die erklärenden unabhängigen Variablen waren jeweils Alter und Geschlecht und im Falle des Aortendurchmessers die Körperoberfläche, im Falle der Aortenlänge die Körpergröße. Die Referenzwerte bildeten wir durch Addition der doppelten Standardabweichungen aus der Grundgesamtheit. Wir validierten die genannten Regressionsgleichung intern (fünffache Kreuzvalidierung) und extern. Der aus der Regressionsanalyse resultierende Algorithmus vermochte zwischen Kontrollgruppenpatienten und solchen vor einer TAD (präTAD) zu unterscheiden: Der Diameter-Algorithmus bewertete 42% der präTAD-Patienten, der Längen-Algorithmus 18% der präTAD-Patienten als auffällig. Bei kombinierter, und damit denkbar konservativer Anwendung beider Algorithmen zur Indikationsstellung einer prophylaktischen Operation ergäbe dies in unseren retrospektiven Daten eine Sensitivität von 16%, immerhin dreimal höher als mit dem etablierten 55 mm Grenzwert, bei identischer Spezifität von >99%. Hieraus schließen wir, dass die Bewertung der Aortenmorphologie und ihre Beurteilung hinsichtlich pathologischer Werte und des daraus resultierenden Risikos immer unter Einbeziehung des Alters, des Geschlechtes und der Körperoberfläche bzw. der Größe des jeweiligen Patienten erfolgen sollte. Die Länge der Aorta ascendens stellt darüber hinaus einen weiteren Parameter dar, der eine Risikoabschätzung hinsichtlich einer TAD insbesondere in jenen Patienten mit nur ektatischer Aorta erlaubt. Zukünftige Studien, möglichst multizentrisch und populationsbasiert, müssen die hier gefundenen Algorithmen evaluieren, ggf. optimieren und klären, ob durch sie eine bessere Prophylaxe der TAD möglich ist. Weiter muss zukünftig geprüft werden, inwiefern andere Parameter in die multivariate Risikovorhersage integriert werden können, um eine möglichst präzise Vorhersage und damit wirkungsvolle TAD Prophylaxe zu ermöglichen.

6 Literatur

- [1] Eleftheriades JA. *Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy's playbook*. Yale J Biol Med 2008;**81**:175-86.
- [2] Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Jr. *et al*. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. Circulation 2010;**121**:e266-369.
- [3] Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H *et al*. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal 2014;**35**:2873-926.
- [4] Hirst AE, Jr., Johns VJ, Jr., Kime SW, Jr. *Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases*. Medicine 1958;**37**:217-79.
- [5] Erbel R, Alfonso F, Boileau C, Dirsch O, Eber B, Haverich A *et al*. *Diagnosis and management of aortic dissection*. European heart journal 2001;**22**:1642-81.
- [6] Anagnostopoulos CE, Prabhakar MJ, Kittle CF. *Aortic dissections and dissecting aneurysms*. The American journal of cardiology 1972;**30**:263-73.
- [7] Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL *et al*. *The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease*. Jama 2000;**283**:897-903.
- [8] Rylski B, Blanke P, Beyersdorf F, Desai ND, Milewski RK, Siepe M *et al*. *How does the ascending aorta geometry change when it dissects?* Journal of the American College of Cardiology 2014;**63**:1311-9.
- [9] Kruger T, Forkavets O, Veseli K, Lausberg H, Vohringer L, Schneider W *et al*. *Ascending aortic elongation and the risk of dissection*. European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2016;**50**:241-7.
- [10] Paruchuri V, Salhab KF, Kuzmik G, Gubernikoff G, Fang H, Rizzo JA *et al*. *Aortic Size Distribution in the General Population: Explaining the Size Paradox in Aortic Dissection*. Cardiology 2015;**131**:265-72.
- [11] Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O'Gara P T, Evangelista A *et al*. *Aortic diameter \geq 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)*. Circulation 2007;**116**:1120-7.
- [12] Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS *et al*. *Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size*. The Annals of thoracic surgery 2002;**73**:17-27; discussion 27-8.

- [13] Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Mandapati D, Darr U, Kopf GS *et al.* *What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms?* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 1997;**113**:476-91; discussion 89-91.
- [14] Elefteriades JA. *Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks.* The Annals of thoracic surgery 2002;**74**:S1877-80; discussion S92-8.
- [15] Kruger T, Oikonomou A, Schibilsky D, Lescan M, Bregel K, Vohringer L *et al.* *Aortic elongation and the risk for dissection: the Tübingen Aortic Pathoanatomy (TAIPAN) project*. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2017;**51**:1119-26.
- [16] Adriaans BP, Heuts S, Gerretsen S, Cheriex EC, Vos R, Natour E *et al.* *Aortic elongation part I: the normal aortic ageing process.* Heart 2018.
- [17] Heuts S, Adriaans BP, Gerretsen S, Natour E, Vos R, Cheriex EC *et al.* *Aortic elongation part II: the risk of acute type A aortic dissection.* Heart 2018.
- [18] Wu J, Zafar MA, Li Y, Saeyeldin A, Huang Y, Zhao R *et al.* *Ascending Aortic Length and Risk of Aortic Adverse Events: The Neglected Dimension.* Journal of the American College of Cardiology 2019;**74**:1883-94.
- [19] Kruger T, Sandoval Boburg R, Lescan M, Oikonomou A, Schneider W, Vohringer L *et al.* *Aortic elongation in aortic aneurysm and dissection: the Tübingen Aortic Pathoanatomy (TAIPAN) project.* European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2018.
- [20] Morrison TM, Choi G, Zarins CK, Taylor CA. *Circumferential and longitudinal cyclic strain of the human thoracic aorta: age-related changes.* Journal of vascular surgery 2009;**49**:1029-36.
- [21] Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. *Age-associated elongation of the ascending aorta in adults.* JACC Cardiovascular imaging 2008;**1**:739-48.
- [22] Wolak A, Gransar H, Thomson LE, Friedman JD, Hachamovitch R, Gutstein A *et al.* *Aortic size assessment by noncontrast cardiac computed tomography: normal limits by age, gender, and body surface area.* JACC Cardiovascular imaging 2008;**1**:200-9.
- [23] Turkbey EB, Jain A, Johnson C, Redheuil A, Arai AE, Gomes AS *et al.* *Determinants and normal values of ascending aortic diameter by age, gender, and race/ethnicity in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).* J Magn Reson Imaging 2014;**39**:360-8.
- [24] Kruger T, Conzelmann LO, Bonser RS, Borger MA, Czerny M, Wildhirt S *et al.* *Acute aortic dissection type A.* The British journal of surgery 2012;**99**:1331-44.
- [25] Stefanadis C, Vlachopoulos C, Karayannacos P, Boudoulas H, Stratos C, Filippides T *et al.* *Effect of vasa vasorum flow on structure and function of the aorta in experimental animals.* Circulation 1995;**91**:2669-78.
- [26] Meszaros I, Morocz J, Szilavi J, Schmidt J, Tornoci L, Nagy L *et al.* *Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection.* Chest 2000;**117**:1271-8.
- [27] Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM *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**:2031-7.

- [28] De Bakey ME, Cooley DA, Creech O, Jr. *Surgical considerations of dissecting aneurysm of the aorta*. Ann Surg 1955;**142**:586-610; discussion, 11-2.
- [29] DeBakey ME, Henly WS, Cooley DA, Morris GC, Jr., Crawford ES, Beall AC, Jr. *Surgical Management of Dissecting Aneurysms of the Aorta*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 1965;**49**:130-49.
- [30] Larson EW, Edwards WD. *Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases*. The American journal of cardiology 1984;**53**:849-55.
- [31] Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB, Wuerflein RD, Shumway NE. *Management of acute aortic dissections*. The Annals of thoracic surgery 1970;**10**:237-47.
- [32] Tsai TT, Trimarchi S, Nienaber CA. *Acute aortic dissection: perspectives from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)*. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery 2009;**37**:149-59.
- [33] Elveback L, Lie JT. *Continued high incidence of coronary artery disease at autopsy in Olmsted County, Minnesota, 1950 to 1979*. Circulation 1984;**70**:345-9.
- [34] von Kodolitsch Y, Schwartz AG, Nienaber CA. *Clinical prediction of acute aortic dissection*. Arch Intern Med 2000;**160**:2977-82.
- [35] Roger VL, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, Belau PG, Kottke TE et al. *Time trends in the prevalence of atherosclerosis: a population-based autopsy study*. Am J Med 2001;**110**:267-73.
- [36] David P, Mc PE, et al. *Dissecting aneurysm of the aorta; a review of 17 autopsied cases of acute dissecting aneurysm of the aorta encountered at the Massachusetts General Hospital from 1937 to 1946 inclusive, eight of which were correctly diagnosed ante mortem*. Ann Intern Med 1947;**27**:405-19.
- [37] Levinson DC, Edmaedes DT, Griffith GC. *Dissecting aneurysm of the aorta; its clinical, electrocardiographic and laboratory features; a report of 58 autopsied cases*. Circulation 1950;**1**:360-87.
- [38] Rylski B, Hoffmann I, Beyersdorf F, Suedkamp M, Siepe M, Nitsch B et al. *Acute aortic dissection type A: age-related management and outcomes reported in the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA) of over 2000 patients*. Ann Surg 2014;**259**:598-604.
- [39] Rylski B, Suedkamp M, Beyersdorf F, Nitsch B, Hoffmann I, Blettner M et al. *Outcome after surgery for acute aortic dissection type A in patients over 70 years: data analysis from the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA)*. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2011;**40**:435-40.
- [40] Wundram M, Falk V, Eulert-Grehn JJ, Herbst H, Thurau J, Leidel BA et al. *Incidence of acute type A aortic dissection in emergency departments*. Sci Rep 2020;**10**:7434.
- [41] Rogers AM, Hermann LK, Booher AM, Nienaber CA, Williams DM, Kazerooni EA et al. *Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at initial presentation: results from the international registry of acute aortic dissection*. Circulation 2011;**123**:2213-8.

- [42] Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Nicolas V, Siglow V, Piepho A, Brockhoff C *et al.* *The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures.* N Engl J Med 1993;**328**:1-9.
- [43] Sommer T, Fehske W, Holzknacht N, Smekal AV, Keller E, Lutterbey G *et al.* *Aortic dissection: a comparative study of diagnosis with spiral CT, multiplanar transesophageal echocardiography, and MR imaging.* Radiology 1996;**199**:347-52.
- [44] Piccardo A, Regesta T, Zannis K, Gariboldi V, Pansini S, Tapia M *et al.* *Outcomes after surgical treatment for type A acute aortic dissection in octogenarians: a multicenter study.* Ann Thorac Surg 2009;**88**:491-7.
- [45] Halstead JC, Meier M, Etz C, Spielvogel D, Bodian C, Wurm M *et al.* *The fate of the distal aorta after repair of acute type A aortic dissection.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2007;**133**:127-35.
- [46] Kruger T, Weigang E, Hoffmann I, Blettner M, Aebert H, Investigators G. *Cerebral protection during surgery for acute aortic dissection type A: results of the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA).* Circulation 2011;**124**:434-43.
- [47] Weiner J, Widman S, Golek Z, Tranquilli M, Elefteriades JA. *Role of bovine serum albumin-glutaraldehyde glue in the formation of anastomatic pseudoaneurysms.* J Card Surg 2011;**26**:76-81.
- [48] Kallenbach K, Oelze T, Salcher R, Hagl C, Karck M, Leyh RG *et al.* *Evolving strategies for treatment of acute aortic dissection type A.* Circulation 2004;**110**:II243-9.
- [49] Weigang E, Conzelmann LO, Kallenbach K, Dapunt O, Karck M. *German registry for acute aortic dissection type A (GERAADA)--lessons learned from the registry.* The Thoracic and cardiovascular surgeon 2010;**58**:154-8.
- [50] Ehrlich MP, Ergin MA, McCullough JN, Lansman SL, Galla JD, Bodian CA *et al.* *Results of immediate surgical treatment of all acute type A dissections.* Circulation 2000;**102**:III248-52.
- [51] Kim JB, Chung CH, Moon DH, Ha GJ, Lee TY, Jung SH *et al.* *Total arch repair versus hemiarch repair in the management of acute DeBakey type I aortic dissection.* Eur J Cardiothorac Surg 2011;**40**:881-7.
- [52] Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, McCarthy PM, Loop FD, Cosgrove DM. *Long-term effectiveness of operations for ascending aortic dissections.* J Thorac Cardiovasc Surg 2000;**119**:946-62.
- [53] Easo J, Weigang E, Holzl PP, Horst M, Hoffmann I, Blettner M *et al.* *Influence of operative strategy for the aortic arch in DeBakey type I aortic dissection: analysis of the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A.* J Thorac Cardiovasc Surg 2012;**144**:617-23.
- [54] Zierer A, Voeller RK, Hill KE, Kouchoukos NT, Damiano RJ, Jr., Moon MR. *Aortic enlargement and late reoperation after repair of acute type A aortic dissection.* The Annals of thoracic surgery 2007;**84**:479-86; discussion 86-7.
- [55] Ius F, Hagl C, Haverich A, Pichlmaier M. *Elephant trunk procedure 27 years after Borst: what remains and what is new?* Eur J Cardiothorac Surg 2011;**40**:1-11.
- [56] Tzagakis K, Pacini D, Di Bartolomeo R, Gorlitzer M, Weiss G, Grabenwoger M *et al.* *Multicenter early experience with extended aortic repair in acute aortic dissection: is*

- simultaneous descending stent grafting justified?* J Thorac Cardiovasc Surg 2010;**140**:S116-20; discussion S42-S46.
- [57] Sun L, Qi R, Zhu J, Liu Y, Zheng J. *Total arch replacement combined with stented elephant trunk implantation: a new "standard" therapy for type a dissection involving repair of the aortic arch?* Circulation 2011;**123**:971-8.
- [58] Nienaber CA, Clough RE. *Management of acute aortic dissection.* Lancet 2015;**385**:800-11.
- [59] Boening A, Karck M, Conzelmann LO, Easo J, Kruger T, Rylski B *et al.* *German Registry for Acute Aortic Dissection Type A: Structure, Results, and Future Perspectives.* Thorac Cardiovasc Surg 2017;**65**:77-84.
- [60] Landenhed M, Engstrom G, Gottsater A, Caulfield MP, Hedblad B, Newton-Cheh C *et al.* *Risk profiles for aortic dissection and ruptured or surgically treated aneurysms: a prospective cohort study.* J Am Heart Assoc 2015;**4**:e001513.
- [61] Rylski B, Beyersdorf F, Kari FA, Schlosser J, Blanke P, Siepe M. *Acute type A aortic dissection extending beyond ascending aorta: Limited or extensive distal repair.* J Thorac Cardiovasc Surg 2014;**148**:949-54; discussion 54.
- [62] Geirsson A, Ahlsson A, Franco-Cereceda A, Fuglsang S, Gunn J, Hansson EC *et al.* *The Nordic Consortium for Acute type A Aortic Dissection (NORCAAD): objectives and design().* Scand Cardiovasc J 2016;**50**:334-40.
- [63] Kinney-Ham L, Nguyen HB, Steele R, Walters EL. *Acute Aortic Dissection in Third Trimester Pregnancy without Risk Factors.* West J Emerg Med 2011;**12**:571-4.
- [64] Albornoz G, Coady MA, Roberts M, Davies RR, Tranquilli M, Rizzo JA *et al.* *Familial thoracic aortic aneurysms and dissections--incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns.* The Annals of thoracic surgery 2006;**82**:1400-5.
- [65] Isselbacher EM, Lino Cardenas CL, Lindsay ME. *Hereditary Influence in Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection.* Circulation 2016;**133**:2516-28.
- [66] Zindovic I, Sjogren J, Bjursten H, Ingemansson R, Ingimarsson J, Larsson M *et al.* *The Coagulopathy of Acute Type A Aortic Dissection: A Prospective, Observational Study.* J Cardiothorac Vasc Anesth 2019;**33**:2746-54.
- [67] Malfait F, De Paepe A. *The Ehlers-Danlos syndrome.* Adv Exp Med Biol 2014;**802**:129-43.
- [68] Stone JR, Bruneval P, Angelini A, Bartoloni G, Basso C, Batoroeva L *et al.* *Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases.* Cardiovasc Pathol 2015;**24**:267-78.
- [69] Eleftheriades JA, Farkas EA. *Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties.* J Am Coll Cardiol 2010;**55**:841-57.
- [70] Gillum RF. *Epidemiology of aortic aneurysm in the United States.* J Clin Epidemiol 1995;**48**:1289-98.
- [71] Huynh N, Thordsen S, Thomas T, Mackey-Bojack SM, Duncanson ER, Nwuado D *et al.* *Clinical and pathologic findings of aortic dissection at autopsy: Review of 336 cases over nearly 6 decades.* Am Heart J 2019;**209**:108-15.
- [72] Kallenbach K, Kojic D, Oezsoez M, Bruckner T, Sandrio S, Arif R *et al.* *Treatment of ascending aortic aneurysms using different surgical techniques: a single-centre*

- experience with 548 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2013;**44**:337-45.
- [73] Di Eusano M, Schepens MA, Morshuis WJ, Dossche KM, Di Bartolomeo R, Pacini D *et al.* *Brain protection using antegrade selective cerebral perfusion: a multicenter study.* *The Annals of thoracic surgery* 2003;**76**:1181-8; discussion 88-9.
- [74] Kruger T, Oikonomou A, Schibilsky D, Lescan M, Bregel K, Vohringer L *et al.* *Aortic elongation and the risk for dissection: the Tübingen Aortic Pathoanatomy (TAIPAN) project dagger.* *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2017.
- [75] Mansour AM, Peterss S, Zafar MA, Rizzo JA, Fang H, Charilaou P *et al.* *Prevention of Aortic Dissection Suggests a Diameter Shift to a Lower Aortic Size Threshold for Intervention.* *Cardiology* 2018;**139**:139-46.
- [76] Davies RR, Gallo A, Coady MA, Tellides G, Botta DM, Burke B *et al.* *Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms.* *The Annals of thoracic surgery* 2006;**81**:169-77.
- [77] Wu J, Qiu J, Jiang W, Qiu J, Zhang L, Zhao R *et al.* *Development and validation of a nomogram predicting the probability of type a aortic dissection at a diameter below 55mm: A retrospective cohort study.* *Int J Surg* 2018;**60**:266-72.
- [78] Mao SS, Ahmadi N, Shah B, Beckmann D, Chen A, Ngo L *et al.* *Normal thoracic aorta diameter on cardiac computed tomography in healthy asymptomatic adults: impact of age and gender.* *Academic radiology* 2008;**15**:827-34.
- [79] Bhatia M, Rosset A, Platon A, Didier D, Becker CD, Poletti PA. *Technical innovation: Multidimensional computerized software enabled subtraction computed tomographic angiography.* *Journal of computer assisted tomography* 2010;**34**:465-8.
- [80] Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP *et al.* *Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance.* *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2015;**28**:119-82.
- [81] Hickey GL, Dunning J, Seifert B, Sodeck G, Carr MJ, Burger HU *et al.* *Statistical and data reporting guidelines for the European Journal of Cardio-Thoracic Surgery and the Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2015;**48**:180-93.
- [82] Schneider A, Hommel G, Blettner M. *Linear regression analysis: part 14 of a series on evaluation of scientific publications.* *Dtsch Arztebl Int* 2010;**107**:776-82.
- [83] Kleinbaum DG KL, Muller KE, Nizam A. *Applied Regression Analysis and Other Multivariable Methods.* Duxbury Press: Pacific Grove 1998:389-90.
- [84] Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* 2nd ed. edn New Jersey: Lawrence Erlbaum, 1988.
- [85] Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG, Group T. *Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement.* *The TRIPOD Group.* *Circulation* 2015;**131**:211-9.

- [86] Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW *et al.* *Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration.* *Ann Intern Med* 2015;**162**:W1-73.
- [87] Perreas K, Samanidis G, Dimitriou S, Kalogris P, Balanika M, Antzaka C *et al.* *Outcomes after ascending aorta and proximal aortic arch repair using deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion: analysis of 207 patients.* *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2012;**15**:456-61.
- [88] Achneck HE, Rizzo JA, Tranquilli M, Elefteriades JA. *Safety of thoracic aortic surgery in the present era.* *The Annals of thoracic surgery* 2007;**84**:1180-5; discussion 85.
- [89] Kruger T, Grigoraviciute A, Veseli K, Schibilsky D, Wendel HP, Schneider W *et al.* *Elastic properties of the young aorta: ex vivo perfusion experiments in a porcine model dagger.* *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2015;**48**:221-7.
- [90] Lescan M, Veseli K, Oikonomou A, Walker T, Lausberg H, Blumenstock G *et al.* *Aortic Elongation and Stanford B Dissection: The Tübingen Aortic Pathoanatomy (TAIPAN) Project.* *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2017.
- [91] Zafar MA, Li Y, Rizzo JA, Charilaou P, Saeyeldin A, Velasquez CA *et al.* *Height alone, rather than body surface area, suffices for risk estimation in ascending aortic aneurysm.* *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2018;**155**:1938-50.
- [92] Lewin MB, Otto CM. *The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age.* *Circulation* 2005;**111**:832-4.
- [93] Kim JB, Spotnitz M, Lindsay ME, MacGillivray TE, Isselbacher EM, Sundt TM, 3rd. *Risk of Aortic Dissection in the Moderately Dilated Ascending Aorta.* *Journal of the American College of Cardiology* 2016;**68**:1209-19.
- [94] Svensson LG, Khatin L. *Aortic cross-sectional area/height ratio timing of aortic surgery in asymptomatic patients with Marfan syndrome.* *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2002;**123**:360-1.
- [95] Dumfarth J, Chou AS, Ziganshin BA, Bhandari R, Peterss S, Tranquilli M *et al.* *Atypical aortic arch branching variants: A novel marker for thoracic aortic disease.* *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2015;**149**:1586-92.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Idee zu der vorliegenden Studie hatte PD Dr. T. Krüger, durch ihn erfolgte die Überlassung des Themas sowie die wissenschaftliche Betreuung des Gesamtprojektes und der Dissertationsarbeit von Herrn H. Hamdoun.

Herr H. Hamdoun und Dr. T. Krüger konzipierten die vorliegende Arbeit, hierbei entfallen relevante Anteile der konkreten Planung auf Herr H. Hamdoun.

Die Computertomogrammen und klinischen Daten dieser Studie wurden im Rahmen der standardmäßigen Krankenversorgung erstellt. Die Datenerhebung erfolgte kontinuierlich seit 2017 in dem durch Herrn PD Dr. Krüger betreuten Gesamtprojekt. Herr H. Hamdoun hat sich in signifikantem Maße an der Auswertung der CT-Datensätze beteiligt, so wurden durch ihn eigenhändig >200 Datensätze über mehrere Jahre hinweg ausgewertet. Konkret wurde insbesondere die Validierungsgruppe und relevante Teile der Kontrollgruppe durch Herrn H. Hamdoun ausgewertet.

Die statistische Auswertung der Arbeit wurde konzipiert von PD Dr. T. Krüger und durchgeführt von Herr H. Hamdoun.

Die Publikation *Development of a multivariable prediction model for patient-adjusted aortic risk morphology* wurde geschrieben von PD Dr. T. Krüger unter Mithilfe von Herr H. Hamdoun, hierbei entfallen relevante Anteile des Textes und die Erstellung der Abbildungen auf Herrn H. Hamdoun.

Die vorliegende Dissertationsschrift wurde alleinig angefertigt von Herrn H. Hamdoun. Die Literaturrecherche zu vorliegender Dissertation erfolgte durch Herrn H. Hamdoun. Die Abbildungen dieser Arbeit, die Ergebnisse darstellen, wurden entweder für diese Arbeit individuell durch Herrn H. Hamdoun oder, für die zugehörige Publikation durch Herrn H. Hamdoun und Dr. T. Krüger erstellt. Weitere Abbildungen sind der Literatur entnommen, die entsprechenden Abbildungen sind allesamt mit den zugehörigen Zitaten gekennzeichnet.

PD Dr. Tobias Krüger hat die vorliegende Dissertationsschrift korrektur gelesen.

Herr H. Hamdoun

8 Wissenschaftliche Veröffentlichung

Die, in diesem Manuskript präsentierten Daten, wurden in der folgenden Wissenschaftlichen Originalpublikation veröffentlicht.

Der Verfasser der vorliegenden Promotionsarbeit war in großem Umfange an der Erstellung dieser Publikation beteiligt:

Krüger T, Boburg RS, **Hamdoun H**, Oikonomou A, Bongers MN, Schlensak C.

Development of a multivariable prediction model for patient-adjusted aortic risk morphology.

European journal of cardio-thoracic surgery; 2020;58:692-99.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen herzlichen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift nicht zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Schlensak, für die vielen Denkanstöße und Ideen, die mir einen kritischen Zugang zur Thematik dieser Arbeit eröffneten und für die Unterstützung meines bisherigen wissenschaftlichen und klinischen Werdegangs.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem Betreuer PD Dr. med. Tobias Krüger, für die Überlassung des Themas, für die tolle Anleitung und Unterstützung und die viele Motivation bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

Herzlich dankbar bin ich meiner Freundin, für ihre Geduld und Ermutigung während der Arbeit an dieser Dissertation.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meinen Eltern, die mir meinen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Hasan Hamdoun
Geburtsdatum: 15.03.1990
Geburtsort: Hama, Syrien
Staatsangehörigkeit: deutsch, syrisch
Familienstand: ledig

Akademische und schulische Bildung

2007 - 2013 Studium der Humanmedizin an der Aleppo Universität, Syrien
(absolviert mit dem Prädikat „sehr gut“)
2007 Abitur an der Mittel- und Oberschule, Hama
(absolviert mit dem Prädikat „ausgezeichnet“)

Berufsausbildung

Seit 01.04.2017 Assistenzarzt in Weiterbildung Herzchirurgie
Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Uniklinikum
Tübingen, Deutschland
01.04.2015 – 31.03.2017 Assistenzarzt in Weiterbildung Herzchirurgie
Herzzentrum Wuppertal, Deutschland
02.07.2014 – 31.03.2015 Assistenzarzt in Weiterbildung Anästhesie
Kreiskrankenhaus Torgau, Deutschland.
01.04.2014 – 30.06.2014 Gastarzt in der Nephrologischen Klinik
Klinikum St. Georg Leipzig, Deutschland
11.02.2014 – 16.03.2014 Assistenzarzt
Kinderkrankenhaus Uniklinikum Damaskus,
Syrien

Nebentätigkeiten

Aktuell Stellvertretender Assistentensprecher
Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Uniklinikum
Tübingen, Deutschland