

Aus der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-H. Sievers

**Veränderungen der autonomen Kreislaufregulation bei akuter
Dissektion der thorakalen Aorta**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin –



vorgelegt von
Maren Friederike Hachtel
aus Stuttgart
Lübeck 2014

1. Berichterstatterin/Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hans-H. Sievers
 2. Berichterstatterin/Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Hauke Paarmann
- Tag der mündlichen Prüfung: 06.03.2015

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 06.03.2015

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Anatomie und Histologie der Aorta	1
1.2	Physiologie der Kreislaufregulation und der Organdurchblutung	3
1.2.1	Physiologie der lokale Durchblutung	3
1.2.1.1	Myogene Autoregulation (Bayliss-Effekt)	3
1.2.1.2	Sauerstoffmangel	3
1.2.1.3	Lokal-metabolische Kreislaufregulation	4
1.2.1.4	Humoral-hormonale Regulation	4
1.2.2	Globale Durchblutung und Verteilung des Blutes	4
1.2.2.1	Sympathisch-adrenerges Nervensystem	4
1.3	Physiologie der Blutdruckregulation	5
1.3.1	Physiologie der kurzfristigen Blutdruckregulation	5
1.3.1.1	Regulation über den Kreislaufreflex	5
1.3.1.2	Kardiopulmonale Rezeptoren	6
1.3.1.3	Regulation über das Kreislaufzentrum	6
1.3.2	Physiologie der mittel- und längerfristigen Blutdruckregulation	7
1.3.2.1	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)	7
1.3.2.2	ADH (Vassopressin) und Gauer-Henry-Reflex	7
1.3.2.3	Natriuretische Peptide (ANP und BNP)	8
1.3.2.4	„Druckdiurese	8
1.4	Ätiologie, Pathogenese und Einteilung der Aortendissektion	8
1.4.1	Erworbene Ursachen	11
1.4.2	Angeborene Ursachen	11
1.5	Symptome und Diagnostik der Aortendissektion	15
1.6	Therapeutische Verfahren	17
1.6.1	Suprakomissuraler Ersatz	19
1.6.2	Klappenerhaltende Operation	19
1.6.3	Ascendensersatz mit klappentragendem Conduit	20
1.6.4	Aortenbogen(teil)ersatz mit Reimplantation der supraaortalen Gefäße	20
1.6.5	Ersatz der Aorta descendens	20
1.7	Outcome nach chirurgischer Therapie	20
1.8	Zielsetzung	21
2	Material und Methoden	23
2.1	Patientenkollektiv	23
2.1.1	Untergruppen der Dissektionspatienten	24
2.1.1.1	Dissektionspatienten ohne und mit kombiniertem Endpunkt (Gruppe AAD _{OE} und Gruppe AAD _E)	24
2.1.1.2	Lebende Dissektionspatienten (Gruppe AAD _L) und verstorbene Dissektionspatienten (Gruppe AAD _V)	24

2.2	Auswertung der Blutproben	24
2.2.1	Bestimmung von Angiotenin-II	25
2.2.2	Bestimmung von ADH	25
2.2.3	Bestimmung der Natriuretischen Peptide	26
2.2.4	Bestimmung der Katecholamine	26
2.3	Euro-SCORE II	27
2.4	Statistik	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Demographische Daten	28
3.1.1	Vorerkrankungen	29
3.1.2	Euro-SCORE II	30
3.2	Intraoperative Phase	30
3.3	Postoperative Phase	32
3.4	Labor	35
3.4.1	Standardlabor	35
3.4.1.1	Präoperatives Standardlabor	35
3.4.1.2	Postoperatives Standardlabor	36
3.4.1.3	Präoperative/postoperative Signifikanzen der Standard- labore innerhalb der Gruppen AAD, AAA und BYP	36
3.4.2	Zusätzliche Laborparameter	38
3.4.2.1	Angiotensin-II	38
3.4.2.2	ADH	39
3.4.2.3	Natriuretische Peptide	40
3.4.2.3.1	pro-ANP	40
3.4.2.3.2	NT-pro-BNP	41
3.4.2.4	Katecholamine	42
3.4.2.4.1	Noradrenalin	42
3.4.2.4.2	Adrenalin	43
3.5	Follow-up	44
3.6	Untergruppen der Dissektionspatienten	45
3.6.1	Dissektionspatienten ohne und mit kombiniertem Endpunkt (Gruppe AAD _{OE} und Gruppe AAD _E)	45
3.6.1.1	Präoperative Charakteristika	46
3.6.1.2	Euro-SCORE II	46
3.6.1.3	Postoperative Phase	47
3.6.1.4	Standardlabor	47
3.6.1.5	Zusätzliche Laborparameter	48
3.6.1.6	Follow-up	49
3.6.2	Lebende Dissektionspatienten (Gruppe AAD _L) und verstorbene Dissektionspatienten (Gruppe AAD _V)	49
3.6.2.1	Präoperative Charakteristika	49
3.6.2.2	Euro-SCORE II	50

	3.6.2.3 Postoperative Phase	50
	3.6.2.4 Standardlabor	52
	3.6.2.5 Zusätzliche Laborparameter	52
4	Diskussion	54
	4.1 Präoperative Phase	54
	4.1.1 Demographics	54
	4.1.2 Vorerkrankungen	54
	4.1.3 Euro-SCORE II	54
	4.2 Intraoperative Phase	55
	4.3 Postoperative Phase	56
	4.4 Laborwerte	56
	4.4.1 Standardlabor	56
	4.4.2 Zusätzliche Laborparameter	58
	4.4.2.1 Angiotensin-II	58
	4.4.2.2 ADH	58
	4.4.2.3 Natriuretische Peptide	59
	4.4.2.4 Katecholamine	63
	4.5 Follow-up	67
	4.6 Einschränkungen der Studie	69
5	Zusammenfassung	70
6	Literaturverzeichnis	72
7	Bildquellenverzeichnis	82
8	Abkürzungsverzeichnis	83
9	Danksagung	85
10	Lebenslauf	86

1 Einleitung

Die Prävalenz der akuten Aortendissektion beträgt 5-30 pro 1.000.000 Einwohner/Jahr (Chen et al., 1997; Hagan et al., 2000), in Deutschland gibt es jährlich 400-500 Aortendissektionen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt um das 60. Lebensjahr (Hagan et al., 2000), aber auch jüngere Patienten mit genetischen Risikofaktoren wie beispielsweise dem Marfan-Syndrom sind betroffen.

Die Aortendissektion hat eine der höchsten Sterblichkeiten akuter Erkrankungen, die Krankenhausmortalität liegt seit mehreren Jahren konstant bei ca.15 % (Ehrlich et al., 2000) bis 26 % (Bachet et al., 2000; Fann et al., 1995). Trotz immer besser und schneller werdender Diagnostik, operativer Versorgung und postoperativer Therapie ist die Krankenhausmortalität bei diesen Patienten in den beiden letzten Jahrzehnten jedoch nicht erwähnenswert zurück gegangen (Bachet et al., 2000).

Die Gründe für die konstant hohe Mortalität sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Es gibt aber Hinweise darauf, dass ein unzureichendes präoperatives Management, die zu späte Diagnose sowie die Verwendung unterschiedlicher chirurgischen Techniken dazu beitragen (Bachet et al., 2000). Neben diesen allgemeinen spielen auch spezifische Gründe eine Rolle. So stellen die Regulation des Blutdrucks und die Aufrechterhaltung einer suffizienten Organperfusion ein zentrales Problem dar. Verschiedene lokale und globale Mechanismen sind über Regelkreise an der Regulation von Blutdruck und Organperfusion beteiligt. Die fehlende Rückkoppelung dieser Regelkreise durch die anatomisch-physiologischen Besonderheiten der Aortendissektion und die dadurch exzessive Hormonausschüttung könnten eine wichtige Rolle beim Outcome dieser Patienten spielen. Im Mittelpunkt stehen hierbei vor allem die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin sowie deren Wirkung, mögliche Komplikationen durch ihre Freisetzung und die Frage, ob eine Blockade endogener Katecholamine protektiv wirken könnte.

1.1 Anatomie und Histologie der Aorta

Die Aorta gliedert sich in die Aorta ascendens, den Arcus aortae sowie die Aorta descendens. Die Aorta ascendens beginnt direkt nach der Aortenklappe mit einer Auftreibung der Aorta, dem Bulbus aortae. Dieser wird von den drei Sinus aortae gebildet,

welche vom Rand des jeweiligen Taschenklappensegels und der Wand der Aorta begrenzt sind. Die Abgänge der Koronararterien liegen in diesem Bereich, die Arteria coronaria dextra entspringt im rechten Sinus aortae, die Arteria coronaria sinistra im linken Sinus. Im dritten Sinus aortae entspringt kein Gefäß, weswegen dieser auch nonkoronarer Sinus genannt wird. Die Aorta ascendens erstreckt sich bis zum Abgang des Truncus brachiocephalicus und liegt vollständig intraperikardial.

Der Arcus aortae beginnt am Truncus brachiocephalicus, verläuft nach links dorsal und geht nach dem Abgang der Arteria subclavia sinistra auf Höhe Brustwirbelkörper 4 in die Aorta descendens über. Im Arcus aortae liegen Barorezeptoren, über welche die Dehnung der Gefäßwand registriert und dadurch kontinuierlich der Gefäßtonus sowie die Herzfrequenz reguliert werden. Die Aorta descendens lässt sich in einen thorakalen Teil, der bis zum Hiatus aorticus reicht, sowie in einen abdominellen Teil unterteilen, welcher sich dann im Beckenbereich in die beiden Arteriae illiacae communis aufteilt.

Der für alle Arterien typische dreischichtige Wandaufbau bestehend aus Tunica intima, Tunica media, Tunica adventitia findet sich auch in der Aorta (Abbildung 1). Die Tunica media ist die breiteste der drei Schichten. Bei den Arterien vom elastischen Typ, also bei der Aorta und allen herznahen Arterien, findet sich in der Tunica media eine hohe Dichte an elastischen Fasern. Diese elastischen Fasern spielen bei der gleichmäßigen Verteilung des Blutvolumens aus der Aorta in periphere Gefäße eine entscheidende Rolle. Während der Systole

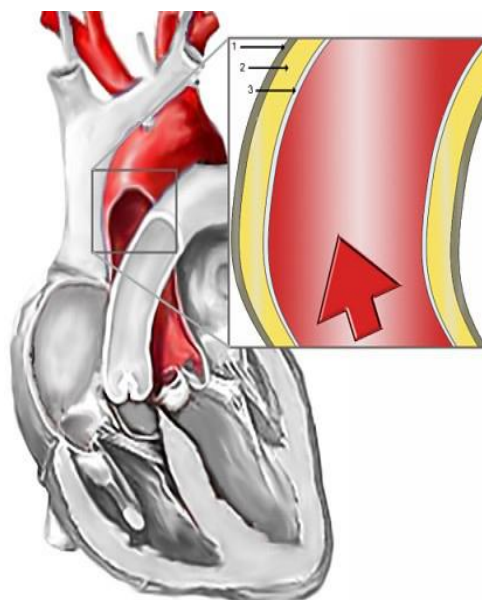


Abbildung 1 Wandaufbau der Aortenwand:
1 T. adventitia, 2 T. media, 3 T. intima;

kommt es zu einer passiven Dehnung der Aorta, die zu einer kurzzeitigen Speicherung des vom Herzen ausgeworfenen Blutvolumens bis zum Aortenklappenschluss führt. Nach dem Schluss der Aortenklappe, der den Beginn der Diastole darstellt, retrahiert sich die Aortenwand. Das gespeicherte Blutvolumen wird mobilisiert, was ein Weiterströmen des Bluts auch während der Diastole ermöglicht. Dieser Ausgleich von Druck- und Volumendifferenzen zwischen den verschiedenen Aktionsphasen des Herzens wird als

Windkesselfunktion bezeichnet. Insgesamt erfolgt durch die Dehnbarkeit und das sich daraus ergebende Retraktionsbestreben der Gefäßwand eine Umwandlung des pulsatilen in einen kontinuierlichen Volumenblutstrom. So wird die Schädigung nachfolgender kleiner Gefäße vermieden und die Nachlast angepasst. Das Herz muss also zusätzlich zur Druck-Volumen-Arbeit der beiden Kammern noch zusätzliche 20% für die Dehnung der Gefäßwände aufwenden (Silbernagel und Despopoulos, 2003).

1.2 Physiologie der Kreislaufregulation und Organdurchblutung

1.2.1 Physiologie der lokalen Durchblutung

Die lokale Kreislaufregulation stellt die konstante Organdurchblutung bei schwankendem Blutdruck sowie die schnelle Anpassungen an eine veränderte Stoffwechsellage sicher. Durch Sauerstoffmangel sowie die lokal-metabolische Regulation kann die lokale Durchblutung bis auf das Fünffache gesteigert werden.

1.2.1.1 Myogene Autoregulation (Bayliss-Effekt)

Die myogene Autoregulation, auch Bayliss-Effekt genannt, trägt zur lokalen Regulation des Blutdrucks bei. Dabei kann die Organdurchblutung auch bei schwankendem Blutdruck zeitweise konstant gehalten werden. Im Falle eines Blutdruckabfalls kommt es innerhalb der kleinen Arterien und der Arteriolen durch die veränderte Wanddehnung zur Kontraktion der glatten Muskulatur in den Gefäßwänden. Über diese Vasokonstriktion wird der Gefäßradius verkleinert, der Gefäßwiderstand nimmt nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz zu und die Organdurchblutung kann konstant gehalten werden. Lunge und Haut stellen eine Ausnahme dar, den Bayliss-Effekt gibt es in diesen Organen nicht.

1.2.1.2 Sauerstoffmangel

Der Sauerstoffpartialdruck wirkt lokal an der Kreislaufregulation und an der Organdurchblutung mit. Ein Mangel an Sauerstoff (O_2) bewirkt eine allgemeine Gefäßdilatation um die Durchblutung und somit das Angebot an Sauerstoff zu steigern. Eine Ausnahme ist die Lunge, dort kommt es durch einen Mangel an Sauerstoff zur hypoxischen Vasokonstriktion. Dies führt dazu, dass nur gut belüftete Lungenanteile durchblutet werden.

1.2.1.2 Lokal-metabolische Kreislaufregulation

Auch eine Anhäufung metabolischer Stoffwechselprodukte, beispielsweise Kohlendioxid (CO_2), Laktat oder Wasserstoffionen (H^+), wirkt vasodilatatorisch auf die arteriellen Gefäße, besonders auf die präkapillären Arteriolen. Die dadurch gesteigerte Durchblutung erhöht zum einen das O_2 -Angebot, zum anderen fördert es den Abtransport der Stoffwechselprodukte. Besonders die Durchblutung von Myokard und Gehirn werden lokal-metabolisch reguliert.

1.2.1.3 Humoral-hormonale Regulation

Die Freisetzung von gefäßaktiven Substanzen aus verschiedenen Organen reguliert ebenfalls die lokale Durchblutung. Dabei werden Vasodilatoren und Vasokonstriktoren unterschieden.

Vasodilatoren sind dabei das direkt im Gefäßendothel gebildete Stickstoffmonoxid (NO), Histamin und Prostazyklin- I_2 . Durch die Bindung verschiedener Substanzen wie Histamin, Endothelin-1 am ET_B -Rezeptor, Acetylcholin und ATP an die Endothelzellen wird NO aus diesen freigesetzt und dilatiert nach Diffusion lokal die Gefäße. So wird beispielsweise Histamin bei Entzündungen oder Allergien aus Mastzellen freigesetzt und führt zur lokalen Vasodilatation. Bradykinin und Kallidin führen ebenfalls zur Vasodilatation, wobei Bradykinin zusätzlich über Freisetzung von Endothelium-Derived-Hyperpolarizing-Factor (EDHF) aus dem Endothel dilatatorisch wirkt.

Direkt vasokonstriktorisch wirken die Thromboxane und Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$. Endothelin-1 wird nach Bindung von Antidiuretischem Hormon (ADH), Angiotensin-II bzw. Adrenalin aus dem Gefäßendothel ausgeschüttet und wirkt am ET_A -Rezeptor vasokonstriktorisch.

1.2.2 Globale Durchblutung und Verteilung des Blutes

1.2.2.1 Sympatisch-noradrenerges Nervensystem

Der Sympathikus trägt über eine Regulierung der Gefäßweite zur Verteilung des Blutes bei. Da Einfluss und Wirkung des Sympathikus je nach Organ verschieden sind, kann eine differenzierte Einflussnahme erfolgen. In den meisten Organen führt eine Aktivierung des Sympathikus zu einer Vasokonstriktion. Bei zu niedrigem Blutdruck wird dann Noradrenalin ausgeschüttet, was über eine Konstriktion der Kapazitätsgefäße zur

Mobilisation von Blutvolumen führt und den kardialen Füllungsdruck steigert. Eine Ausnahme stellt die Skelettmuskulatur dar, hier wirkt der Sympathikus vasodilatatorisch.

1.3 Physiologie der Blutdruckregulation

Die Regulation des Blutdrucks erfolgt über kurzfristige und über langfristige Regulationsmechanismen. Für die kurzfristige Regulation sorgen Baro- bzw. Pressosensoren. Unterschieden werden arterielle, also Hochdruck-Barosensoren von venösen, also Niederdruck-Barosensoren. Diese Sensoren sorgen über eine kontinuierliche Blutdruckmessung für einen konstanten Mitteldruck. Die Kontrolle dieser Regelkreise, die innerhalb von Sekunden bis Minuten greift, erfolgt übergeordnet durch das Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata und im Pons. Es erhält ständig Informationen von den Pressosensoren und greift bei Abweichungen vom Sollwert regulierend über efferente Bahnen an Herz und Gefäßen ein. Dies geschieht über Katecholamine, hauptsächlich über Adrenalin. Die längerfristige Blutdruckregulation erfolgt innerhalb von Minuten bis Stunden über die Anpassung des zirkulierenden Blutvolumens. Diese Vorgänge werden durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) sowie durch das Antidiuretische Hormon (ADH) und die Natriuretischen Hormone gesteuert.

1.3.1 Physiologie der kurzfristigen Blutdruckregulation

1.3.1.1 Regulation über den Kreislaufreflex

Die arteriellen Barosensoren sitzen in der Tunica media und der Tunica adventitia des Arcus aortae, des Sinus caroticus und in anderen Arterien. Dort messen sie den arteriellen Blutdruck und die Pulsfrequenz. In Ruhe wirken die Barosensoren hemmend auf den Sympathikus und aktivierend auf den Parasympathikus. Kommt es zu einer Abnahme des transmuralen Drucks im Aortenbogen, beispielsweise aufgrund einer Aortendisektion und damit zu einer geringeren Stimulation der Barorezeptoren, verringern die Barorezeptoren ihre Impulsfrequenz. Daraufhin sinkt die Aktivität des Parasympathikus, die sympathische Aktivität steigt und Adrenalin wird aus dem Nebennierenmark freigesetzt. Dabei messen die Barosensoren nicht nur die absolute Veränderung des transmuralen Drucks gemessen, sie registrieren auch die Anstiegs- und Abfallsgeschwindigkeit.

1.3.1.2 Kardiopulmonale Rezeptoren

Die venösen Barosensoren, auch Dehnungssensoren genannt, liegen in den Gefäßwänden der Vena cava, der Arteria pulmonalis und in den Vorhöfen. Es werden Typ-A und Typ-B Dehnungssensoren unterschieden.

Die Typ-A-Sensoren werden bei der Kontraktion der Vorhöfe erregt. Sie sind über den Sympathikus an der Blutdruckregulation beteiligt. Kommt es zu einer Frequenzsteigerung dieser Sensoren, wird über ihre gesteigerte Impulsfrequenz sympathikoton, also ebenfalls über Adrenalin, die Herzfrequenz erhöht. Typ-B-Sensoren messen die passive Füllung der Vorhöfe und können die Ausschüttung von ADH stimulieren. Dieser Mechanismus wird deshalb bei den Regulationsmechanismen der mittel- und längerfristigen Blutdruckregulation erläutert.

1.3.1.3 Regulation über das Kreislaufzentrum

Die zentrale Steuerung des Kreislaufs erfolgt im Kreislaufzentrum, zu dem neben einem pressorischen und einem depressorischen Gebiet auch die Vaguskerne gehören.

Das Kreislaufzentrum erhält über den Nervus glossopharyngeus und den Nervus vagus kontinuierlich Informationen von den Presso- und Dehnungsrezeptoren im Hoch- und im Niederdrucksystem. Das pressorische Gebiet hält über kontinuierliche sympathische Impulse den Ruhetonus aufrecht, das depressorische Gebiet stellt die Gegenregulation dar. Beide Gebiete sind eng mit den Vaguskernen verbunden, welche die Herzfrequenz und die kardiale Überleitungsgeschwindigkeit regulieren.

Bei einem akut zu hohen Blutdruck kommt es zur vermehrten Impulsfrequenz der Pressosensoren im Arcus aortae sowie im Sinus caroticus. Diese verstärkten afferenten Impulse führen zu einer Aktivierung des depressorischen Gebiets, durch welches es dann über den Nervus vagus zu einer efferenten Reflexantwort kommt. Über eine Verminderung des Herzzeitvolumen (HZV) und eine Vasodilatation durch Hemmung des Sympathikus kommt es zur Blutdruckabsenkung.

1.3.2 Physiologie der mittel- und längerfristigen Blutdruckregulation

1.3.2.1 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Auch in der Niere befinden sich Barorezeptoren, die zur Regulation des Blutdrucks beitragen. Wenn der mittlere Druck in der Niere unter ca. 90 mmHg sinkt, reagieren die renalen Barosensoren und lösen eine Reninausschüttung aus dem juxtaglomerulären Apparat der Niere aus. Renin spaltet als Peptidase von Angiotensinogen, welches in der Leber synthetisiert wird, Angiotensin-I ab. Dieses wiederum wird durch das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) in der Lunge zu Angiotensin-II gespalten. Angiotensin-II vermittelt seine blutdrucksteigernde Wirkung über verschiedene Mechanismen. Zum einen führt es selbst zu einer Vasokonstriktion an den Gefäßen. Zum anderen kommt es in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde durch Angiotensin-II zu einer vermehrten Aldosteronausschüttung. Aldosteron retiniert Natrium (Na^+), führt zu einer gesteigerten Kalium- (K^+) und H^+ -Sekretion und erhöht dadurch über eine Volumensteigerung den Blutdruck. Zusätzlich führt Angiotensin-II zu einer vermehrten ADH-Freisetzung aus dem Hypothalamus.

1.3.2.2 ADH und Gauer-Henry-Reflex

ADH (Antidiuretisches Hormon, Vassopressin) wird im Hypothalamus gebildet, axonal zur Hypophyse transportiert und von dort, wie oben beschrieben, bei zu niedrigem Blutdruck freigesetzt.

Dies geschieht zum einen durch Angiotensin-II, zum anderen durch die Impulse der venösen Typ-B-Barosensoren. Diese Sensoren messen die passive Füllung der Vorhöfe, das Volumen der Vorhöfe sowie den zentralvenösen Druck. Bei Abnahme des Blutvolumens, beispielsweise bei einer Dissektion, kommt es zur Abnahme ihrer Impulsfrequenz, was zu einer Ausschüttung von ADH führt. Dieser Blutdruckregulationsmechanismus wird Gauer-Henry-Reflex genannt.

ADH bewirkt über V_2 -Rezeptoren den Einbau von Aquaporinen im distalen Tubulus und im Sammelrohr und fördert den Übertritt von Harnstoff ins Interstitium. Beides trägt durch eine vermehrte Wasserresorption zu einer Blutdrucksteigerung bei. Zusätzlich wirkt ADH bei hohen Plasmakonzentrationen vasokonstriktorisch, indem es über V_1 -Rezeptoren im Gefäßendothel zur Freisetzung von Endothelin führt. Ausnahmen stellen dabei die

Koronargefäße und Gefäße des ZNS dar, hier führt ADH zu einer Vasodilatation, um auch bei niedrigem Blutdruck eine ausreichende Blutversorgung sicherzustellen.

1.3.2.3 Natriuretische Peptide (ANP und BNP)

Das Atrial Natriuretic Peptide (ANP) wird aus spezialisierten Vorhofzellen freigesetzt. Dies geschieht durch den Vorhofdehnungsreflex, wenn es durch eine vermehrte Füllung zu einer erhöhten Dehnung der Vorhöfe kommt. Das Brain Natriuretic Peptide (BNP) wird bei Dehnung der Herzkammern aus spezialisierten Kammerzellen freigesetzt. Beide Natriuretischen Peptide wirken am Rezeptor NPR-A, welcher im Endothel von Gefäßen und in renalen Endothelzellen vorkommt. In den Gefäßen führen ANP und BNP zu einer Vasodilatation. Renal kommt es zu einer verminderten Aldosteron-Freisetzung, was wiederum zur erhöhten Na^+ -Ausscheidung und zur K^+ - und H^+ -Retention führt. Beides steigert die Diurese und senkt damit den Blutdruck. Bei chronischer Herzinsuffizienz sind ANP und BNP erhöht und können zur Einschätzung des Schweregrads herangezogen werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit wird dafür meist NT-pro-BNP, das bei der Spaltung von pro-BNP in freies BNP entsteht, im Serum bestimmt.

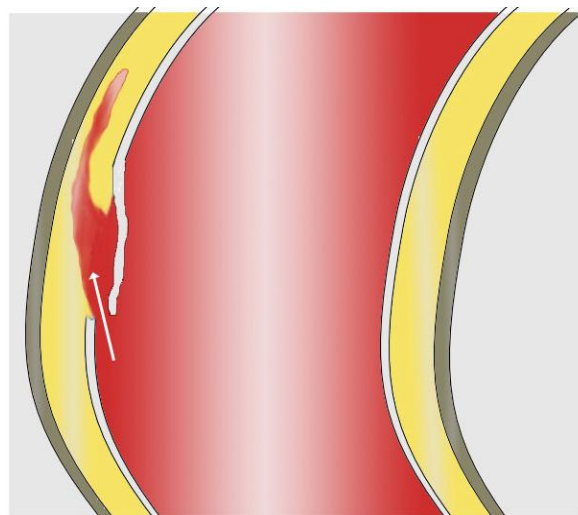
1.3.2.4 „Druckdiurese“

Kommt es zum längerfristigen arteriellen Hochdruck, nimmt die Diurese aufgrund des erhöhten Drucks im Gefäßsystem zu und es wird durch diese „Druckdiurese“ das Gesamtvolumen im Blutkreislauf reguliert.

1.4 Ätiologie, Pathogenese und Einteilung der Aortendissektion

Bei einer Aortendissektion kommt es zu einer Läsion im Bereich der Tunica intima sowie im zum Lumen gewandten Teil der Tunica media (Abbildung 2). Durch den Bluteinstrom zwischen die Schichten entsteht ein falsches Lumen und die Dissektion kann sowohl retrograd als auch antegrad fortschreiten. Die Aorta kann in ihrer gesamten Länge und in einem unterschiedlich großen Bereich auch die gesamte Zirkumferenz betroffen sein (Hake und Oelert, 1992). Die Stelle des Bluteintritts wird als Entry, die Stelle des möglichen Blutaustritts als Re-Entry bezeichnet.

Die häufigsten Prädilektionsstellen sind – in abnehmender Häufigkeit – die ersten zwei Zentimeter oberhalb der Aortenklappe in der Aorta ascendens, die Aortenwand gegenüber des Abganges des Truncus brachiocephalicus im Arcus aortae und der Bereich im Übergang zum Pars descendens aortae distal des



Abganges der Arteria subclavia sinistra (Cachovan, 1991). **Abbildung 2** Einblutung nach Intimaeinriss

Das falsche Lumen sowie das reguläre Lumen der Aorta sind durch die Dissektionsmembran, welche hauptsächlich aus der inneren Tunica media besteht (Macura et al., 2003), getrennt. Das wahre Lumen ist durch die Druckunterschiede in der Regel relativ klein und zeigt einen eher schnellen Blutfluss, während der Großteil des Blutvolumens langsam im falschen Lumen fließt (Erbel et al., 2001; Macura et al., 2003). Meist zeigen sich im distalen Teil der Aorta ein oder auch mehrere Re-Entry, wodurch hier wahres und falsches Lumen wieder in Kontakt stehen. Die Aortendissektion verläuft meist in Richtung des Blutstroms, also kraniokaudal. Bei 10-15% der Patienten erfolgt die Dissektion retrograd (Schäfers und Rossaint, 2003).

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt um das 60. Lebensjahr, zu zwei Dritteln sind Männer betroffen (Hagan et al., 2000). Pro Jahr gibt es 400 – 500 Aortendissektionen in Deutschland. Es wird von einer Prävalenz von 5 bis 30 pro 1.000.000 Einwohner/Jahr (Chen et al., 1997; Hagan et al., 2000) ausgegangen.

Die Aortendissektion wird grundsätzlich als Ende eines pathologischen Prozesses gesehen, bei dem es zur Schwächung oder zum erhöhten Stress auf die Aortenwand kommt (Golledge und Eagle, 2008). Grundsätzlich gibt es zwei Überlegungen zum Pathomechanismus der Aortendissektion. Die erste Theorie sieht vor allem Arteriosklerose im Zentrum der Aortendissektion. Durch sie kommt es zur Verdickung, Fibrosierung und Kalzifizierung der Intima, sowie durch Erhöhung der extrazellulären Fettsäuren zur Plaquebildung. Die vergrößerte Entfernung zwischen Endothel und Media

verschlechtert die Stoffwechsellaage der Media (Erbel et al., 2001). Dies führt dazu, dass Elastizität und Festigkeit der Aortenwand abnehmen, es schließlich zum primären Intimaeinriss und sekundär zum Einriss der Media kommt (Erbel et al., 2001; Murray und Edwards, 1973; Roberts, 1981; Wilson und Hutchins, 1982).

Die zweite Theorie sieht eine Ruptur der Vasa vasorum zwischen Tunica adventitia und Tunica media, gefolgt von einer intramuralen Hämorrhagie und anschließend Intimaeinriss als Mechanismus der Aortendissektion an (Chen et al., 1997; Erbel et al., 2001; Hirst et al. 1958; Wilson und Hutchins, 1982). Diese Theorie wird dadurch gestützt, dass bei manchen Dissektionen kein klarer Intimaeinriss zu sehen ist (Chen et al., 1997).

Die genaue Ätiologie der Aortendissektion ist unklar, es gibt aber Hinweise auf prädisponierende Risikofaktoren. Dazu zählen sowohl angeborene als auch erworbene Risikofaktoren (Tabelle 1). Des Weiteren lassen sich die erworbenen Risikofaktoren noch in intrinsische und extrinsische (iatrogene) Risikofaktoren und die angeborenen Risikofaktoren in Bindegewbserkrankungen und Aortopathien einteilen.

Erworbene Risikofaktoren		Angeborene Risikofaktoren	
Intrinsisch	Extrinsisch	Bindegewebs- erkrankungen	Aortopathien
Hypertonus	Herzkatheteruntersuchung	Marfan-Syndrom	bicuspidale Aortenklappen
Arteriosklerose	Kanülierungen großer arterieller Gefäße	Loeys-Dietz-Syndrom	unicuspidale Aortenklappen
Intramurales Hämatom	Aortenklappenersatz	Ehlers-Danlos-Syndrom	Aortenaneurysma
zystische Medianekrose Erdheim-Gsell	stumpfes Trauma	ACTA-2-Mutation	Aortenisthmus-stenose
entzünd. Erkrankungen, z.B. Takayasu-Arteritis	Kokainabusus	andere genetische Komponenten	Turner-Syndrom
Schwangerschaft	Amphetaminabusus		

Tabelle 1 Risikofaktoren der Aortendissektion

1.4.1 Erworbene Ursachen

Nach Weigang et. al (2008) sind bei den erworbenen intrinsischen Ursachen der arterielle Hypertonus (ca.72%) sowie die Arteriosklerose (ca.31%) als wichtigste Risikofaktoren zu nennen. Als Mechanismus wird, wie oben beschrieben, eine durch Plaque eingeschränkte Versorgung der Aortenwand und einer darauf folgenden verminderten Festigkeit und Elastizität der Aortenwand genannt (Erbel et al., 2001; Murray und Edwards, 1973; Roberts, 1981; Wilson und Hutchins, 1982). Das intramurale Hämatom zählt, wie bereits erläutert, ebenfalls zu den erworbenen intrinsischen Risikofaktoren (Chen et al., 1997; Erbel et al., 2001; Hirst et al., 1958; Wilson und Hutchins, 1982).

Die zystische Medianekrose Erdheim-Gsell, bei der es zum Verlust glatter Muskelfasern und elastischer Fasern in der Aorta und anderen arteriellen Gefäßen kommt, ist ebenfalls prädisponierend (Anagnostopoulos et al., 1972; Erbel et al., 2001). Auch entzündliche Erkrankungen wie zum Beispiel die Takayasu-Arteriitis können Ursachen für eine Aortendissektion sein (Erbel, 2001; Erbel et al., 2001; Golledge und Eagle, 2008; Khalil et al., 2007; Svensson et al., 1999; Weigang et al., 2008). In der Schwangerschaft wird von einer erhöhten Inzidenz der Typ A-Dissektion berichtet (Cavanzo und Taylor, 1969; Prêtre und Segesser, 1997; Schnitker und Bayer, 1944), da hier das Bindegewebe durch hohe Progesteronspiegel weicher wird.

Erworbene extrinsische Risikofaktoren sind Herzkatheteruntersuchungen, Kanülierungen der großen arteriellen Gefäße und der Aortenklappenersatz auf konventioneller Weise und als TAVI-Prozedur (Transcatheter Aortic-Valve Implantation). Bei Typ-A-Dissektionen, die durch stumpfes Trauma entstehen, ist die Dissektionsstelle häufig im Bereich des Ligamentum Botalli zu finden (Erbel et al., 2001). Auch der Abusus von Kokain oder Amphetaminen kann zu einer Aortendissektion führen (Eagle et al., 2002; Erbel et al., 2001; Nienaber und Eagle, 2003; Westover und Nakonezny, 2011).

1.4.2 Angeborene Risikofaktoren

Bei den angeborenen Risikofaktoren spielen die Bindegewebserkrankungen, wie das Marfan-Syndrom, das Loeys-Dietz-Syndrom und das Ehlers-Danlos-Syndrom die größte Rolle. Das Marfan-Syndrom kommt mit einer Häufigkeit von 1:5000 bis 1:10 000 vor. Es wird größtenteils autosomal-dominant vererbt (75%), tritt aber auch spontan auf (Dietz et

al., 1991). Dabei kommt es über eine Mutation im FBN1-Gen zu einem fehlerhaften Fibrillin 1, was zu veränderten Mikrofibrillen führt. Elastische Mikrofibrillen sind Bestandteil der elastischen Fasern. Beim Marfan-Syndrom kommt es aufgrund dieser Bindegewebsstörungen zu einem charakteristischen Symptomkomplex aus kardiovaskulären, okulären und muskuloskelettalen Besonderheiten sowie einem typischen Habitus. Scherkräfte innerhalb der Aortenwand können dann zu einer Dissektion führen (Boor et al., 2006).

Das Loeys-Dietz-Syndrom (LDS) wird durch eine Mutation des TGFBR-1-Gens (Transforming Growth Factor, Beta-Receptor-1-Gen) bzw. TGFBR-2-Gens (Transforming Growth Factor, Beta-Receptor-2-Gen) verursacht (Loeys et al., 2005). TGFBR-1 und TGFBR-2 führen über eine Aktivierung der Transforming-Growth-Factor- β -Signaltransduktion zu einer veränderten Organisation elastischer Fasern in der Tunica media. Es gibt klinische Symptome, wie beispielsweise das Aortenaneurysma oder auch die Arachnodaktylie, die sowohl beim Marfan-Syndrom als auch beim LDS vorkommen. Der typische marfanoide Habitus sowie die okuläre Beteiligung kommen jedoch beim LDS nicht vor. Der Verlauf ist beim LDS aggressiver als beim Marfan-Syndrom, Dissektionen kommen im Mittel bei jüngeren Patienten mit kleineren Aortendurchmessern vor (Van Laer et al., 2013).

Das Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS) kommt ebenfalls mit einer Häufigkeit von 1:5000 bis 1:10 000 vor und besteht aus einer heterogenen Gruppe von 6 verschiedenen Untertypen, bei denen verschiedene Kollagendefekte vorliegen. Hier steht vor allem die übermäßige Dehnbarkeit der Haut im Vordergrund, aber auch Herz, Gefäßsystem, Muskeln und andere Organe können betroffen sein. Vor allem der vaskuläre Typ 4 des EDS, der autosomal-dominant über Mutationen im COL3A1-Gen vererbt wird, ist mit schwerwiegenden Komplikationen wie zum Beispiel Aortendissektionen im jungen Erwachsenenalter assoziiert (Beridze und Frishman, 2012). Auch familiäre Komponenten spielen eine Rolle; Guo zeigte in einer Studie bei 14% der familiären Aortendissektionen eine Mutation des alpha-Actin-2 (ACTA-2) (Guo et al., 2007). Auch andere genetische Komponenten konnten in einer Studie aus dem Jahr 2011 demonstriert werden. So konnten bei Dissektionspatienten signifikante Veränderungen von fünf Signalwegen nachgewiesen werden, welche die lokale Adhäsion von Zellen sowie die MAP-Kinase (mitogen-activated proteine-Kinase) beeinflussen (Liao et al., 2011).

Bei den Aortopathien stellen die bi- und unicuspiden Aortenklappen mit einer oft konsekutiven Dilatation im annuloaortalen Bereich, Aortenaneurysmen sowie Aortenisthmusstenosen prädisponierende Risikofaktoren dar (Weigang et al. 2008). Auch bei Patientinnen mit Turner-Syndrom (Orihashi, 2012; Svensson et al., 1999) kommen Aortendissektionen vermehrt vor, auch wenn das Risiko bei Patientinnen ohne kardiale Malformationen relativ gering ist (Lin et al., 1998). Haben Patientinnen mit Turner-Syndrom allerdings eine veränderte Aortenklappe bzw. einen veränderten Aortenbogen oder eine dilatierte Aorta ascendens, steigt das Risiko enorm an (Bondy, 2008). Ebenfalls erhöht ist das Risiko im jungen Erwachsenenalter sowie in den ganz seltenen Fällen einer Schwangerschaft (Bondy, 2008).

Laut Internationalem Aortendissektionsregister (IRAD) werden Aortendissektionen abhängig vom Zeitpunkt der Diagnose in hyperakute, akute, subakute und chronische Dissektionen (Booher et al., 2013) eingeteilt. Als hyperakut werden Dissektionen bezeichnet, wenn sie innerhalb der ersten 24 Stunden diagnostiziert werden. Eine akute Dissektion wird innerhalb von 2-7 Tagen, eine subakute innerhalb von 8-30 Tagen und eine chronische nach über 30 Tagen diagnostiziert (Booher et al., 2013). Andere Autoren unterteilen nur die akute, subakute und chronische Aortendissektion. Als akut gelten hier die Dissektionen, bei denen die Diagnose innerhalb der ersten Stunden (Massimo et al., 1990) bzw. innerhalb der ersten zwei Wochen nach Symptombeginn (DeBakey et al., 1982) gestellt wird. Eine subakute Dissektion wird 15-28 Tage und eine chronische Dissektion nach mehr als 28 Tagen diagnostiziert (DeBakey et al., 1982).

Die Aortendissektion wird je nach Lokalisation des Entry und der Ausbreitung der Dissektion eingeteilt. Die gebräuchlichen Einteilungen sind die Einteilung nach DeBakey und die heute klinisch wichtigste Einteilung nach Stanford (Abbildung 3).

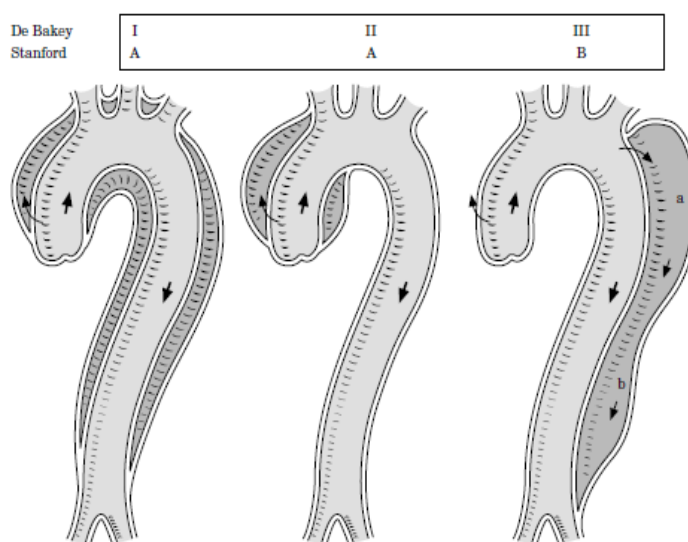


Abbildung 3 Einteilung der Aortendissektionen nach Erbel et. al

Die 1965 eingeführte Einteilung nach DeBakey teilt die Aortendissektion in Typ I-III (DeBakey et al., 1982). Typ I: Es sind sowohl Aorta ascendens als auch die Aorta descendens betroffen; das Entry liegt in der Aorta ascendens. Typ II: Es ist nur die Aorta ascendens betroffen; das Entry liegt in der Aorta ascendens. Typ III: Es ist nur die Aorta descendens betroffen; das Entry liegt in der Aorta descendens, meist 2-4 cm unterhalb des Abgangs der Arteria subclavia sinistra. Ist nur die Aorta thorakalis disseziiert, spricht man von Typ IIIa, geht sie bis in den Bereich der Aorta abdominalis von Typ III b.

Die 1970 von der Stanford Universität vorgestellte Einteilung (Daily et al., 1970) unterscheidet zwei Typen, die Aortendissektion Typ A und Typ B.

Typ A: Die Aorta ascendens ist immer betroffen und die Dissektion kann bis in die Arteriae femorales reichen. Das Entry liegt im Bereich der Aorta ascendens.

Typ B: Die Aorta descendens ist immer, die Aorta ascendens nie betroffen. Das Entry liegt meist 2-4 cm unterhalb des Abgangs der Arteria subclavia sinistra.

Auch intramurale Hämatome, intramurale Hämorrhagien und Ulzerationen gehen mit einer der Aortendissektion sehr ähnlichen Prognose einher und werden daher wie die Aortendissektion als akutes Aortensyndrom gewertet (Erbel et al., 2001; Nienaber et al., 1995). In einer neueren Einteilung werden nun fünf verschiedene Klassen unterschieden (Abbildung 4).

Diese Einteilung wurde 1991 von Svensson et al. eingeführt und inzwischen

von der Task Force of European Society of Cardiology (ESC) übernommen.

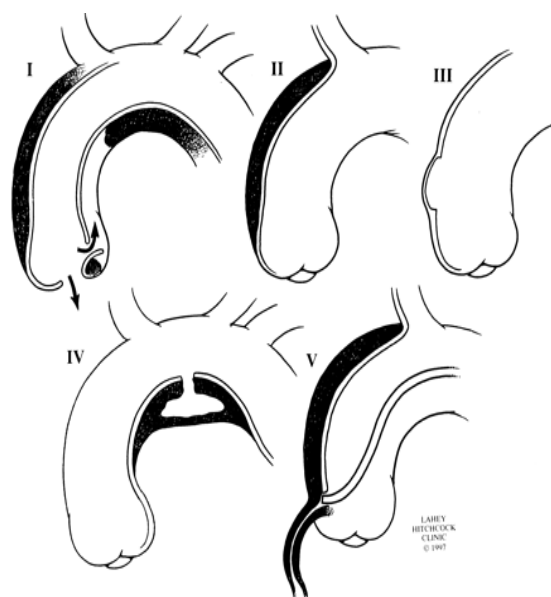


Abbildung 4 Einteilung der Aortendissektion nach ESC

Die Klasse-I-Dissektion entspricht der klassischen Aortendissektion mit einer Dissektionsmembran zwischen wahrem und falschem Lumen sowie Blut im falschen Lumen. Die Klasse-II-Dissektion entspricht dem intramuralen Hämatom/ der intramuralen Hämorrhagie. Die Klasse-III-Dissektion ist die umschriebene, lokalisierte Dissektion ohne

Hämatom mit exzentrischer Ausbeulung auf der Seite des Einrisses. Weiterhin werden die Plaqueruptur mit Dissektion und/oder Aortenruptur (Klasse IV) und die traumatische oder iatrogene Dissektion (Klasse V) unterschieden.

1.5 Symptome und Diagnostik der Aortendissektion

Bei einer Aortendissektion kommt es zum plötzlich auftretenden, meist als stechend beschriebenen Vernichtungsschmerz (Hagan et al., 2000), typischerweise zwischen den Schulterblättern oder im vorderen Brustbereich. Er kann sich aber auch submental, faszial oder abdominal mit Ausstrahlung in die Beine darstellen (Anagnostopoulos et al., 1972). Häufig wandert der Schmerz in Richtung der Dissektion, also kraniokaudal.

Die häufigsten Komplikationen sind dabei die Perikardtamponade, die Aortenruptur, eine akute Aortenklappeninsuffizienz, einen Herzinfarkt durch Verlegung der Koronarostien sowie die Ischämie lebenswichtiger Organe und Strukturen wie Gehirn, Rückenmark, Nieren und Darm, was sich unter anderem durch Synkopen, Lähmungserscheinungen, pulslosen Extremitäten, Darmblutungen und Nierenversagen darstellen kann (Anagnostopoulos et al., 1972; Conzelmann et al., 2012; DeSanctis et al., 1987; Erbel et al., 2001; Hirst et al., 1958; Rylski et al., 2014; Spittell et al., 1993; Yağdi et al., 2000). In einigen Fällen sind Patienten schmerzfrei, was in der Regel ein Hinweis auf eine chronische Dissektion ist (Erbel et al., 2001).

Die akute Typ-A-Dissektion ist eine der schwersten Erkrankungen und hat zugleich eine der höchsten Letalitäten akuter Erkrankungen. Ohne chirurgische Therapie versterben die meisten Patienten mit einer Typ-A-Dissektion.

Die Mortalität bei Patienten ohne Behandlung liegt innerhalb der ersten Woche bei 62% (DeBakey et al., 1982) bzw. bei 74% innerhalb der ersten 14 Tage (Hirst et al., 1958) mit einer dramatischen Dynamik der Mortalität von 1 - 2% pro Stunde in den ersten 48 Stunden. Nach zwölf Stunden sind demnach 25% und nach 24 Stunden 50 % der Patienten verstorben, wenn sie nicht behandelt werden.

Bei einem rein medikamentös behandelten Studienkollektiv lag die Überlebensrate der Patienten mit Typ-A-Dissektion innerhalb von 24h bei 72%, nach 1 Woche bei 45% und nach 2 Wochen bei 43% (Masuda et al., 1991).

Die Prognose der Patienten mit Typ-B-Dissektion ist deutlich besser. Diese werden in aller Regel konservativ behandelt. Im Studienkollektiv von Masuda et al. lag die Überlebensrate der Patienten mit Typ-B-Dissektion nach 24h bei 100%, nach 1 Woche bei 94% und nach 2 Wochen bei 92% (Abbildung 5).

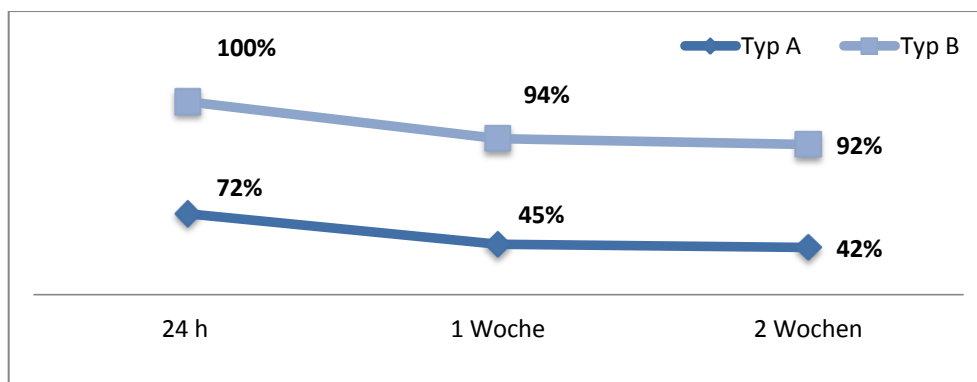


Abbildung 5 Überleben bei konservativer Behandlung nach Masuda et al.

Die Therapieentscheidung bei der Aortendissektion hängt von der Lokalisation des Entry ab. Aortendissektionen Typ Stanford A werden in der Regel sofort chirurgisch behandelt, bei Typ-B-Dissektionen erfolgt die Behandlung meist konservativ. Eine schnelle Diagnostik ist auf Grund der hohen Letalität unabdingbar. Durch eine gründliche Anamnese mit Erfragen der Symptome und Risikofaktoren sowie die Erhebung des Pulsstatus und des neurologischen Status kann die Diagnose bereits effektiv eingegrenzt werden. So haben etwa zwei Drittel aller Patienten fehlende Leistenpulse und ca. ein Drittel sensible und/oder motorische Störungen in Extremitäten. Diagnostisch ist der Nachweis der Dissektionsmembran mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE), CT (Computertomographie) oder MRT (Magnetresonanztomographie) möglich.

Aufgrund der Schnelligkeit, der breiten Verfügbarkeit sowie der sehr hohen Genauigkeit ist heute das Spiral-CT Goldstandard für die Diagnose einer Aortendissektion (Chiu et al., 2012). Laut einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2006, die 16 Studien zur Genauigkeit bildgebender Verfahren bei Typ-A-Dissektion analysiert (Shiga et al. 2006), hat die CT eine Spezifität von 100% und einer Sensitivität von 98%. Auch stellt sie neben der Dissektionsmembran oft das Entry dar, selbst wenn es kleiner als 1cm ist (Quint et al., 2003). Zudem kann hier eine genauere Operationsstrategie entwickelt werden, obwohl die Darstellung einer Aortenklappeninsuffizienz und der Koronararterien nicht sicher

möglich ist. Sollte die Zeit drängen, ein Transport zu gefährlich oder zeitaufwändig und eine Computertomographie nicht schnell verfügbar sein, stellt die TEE-Diagnostik mit einer Sensitivität von 98% und einer Spezifität von bis zu 95% ebenfalls eine schnelle und sichere Methode dar (Shiga et al., 2006). In absoluten Notfallsituationen oder für eine erste Orientierung ist auch eine transthorakale Echokardiographie (TTE) vertretbar. Früher hatte die TTE mit einer Sensitivität von 79% (Khandheria et al., 1989) eine deutlich schlechtere diagnostische Aussagekraft als eine TEE. Dank verbesserter Technik ist die geplante, nicht notfallmäßige TTE mit einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 97% heute fast mit einer TEE vergleichbar (Evangelista et al., 2010; Evangélista et al., 2013).

	Sensitivität	Spezifität	Anzahl einbezogener Studien
TEE	98 (95-99)	95 (92-97)	10
CT	100 (96-100)	98 (87-99)	3
MRT	98 (95-99)	98 (95-100)	7

Tabelle 2 Genauigkeit bildgebender Verfahren in Prozent nach Shiga et. al 2006

Auf eine angiographische Darstellung wird oft aus Zeitgründen oder aus Gründen der Vermeidung bzw. Verschlechterung einer Niereninsuffizienz verzichtet.

Labordiagnostisch kann eine Dissektion bisher nicht bewiesen werden. Es können sich auf Grund der verschiedenen möglichen ischämischen Probleme jedoch Laborveränderungen wie erhöhte Leukozyten-, Laktat- und LDH-Werte sowie erhöhte D-Dimere finden (DeSanctis et al., 1987; Hirst et al., 1958; Hume und Porter, 1963; Levinson et al., 1950).

1.6 Therapeutische Verfahren

Eine akute Typ-A-Dissektion stellt einen absoluten Notfall dar, der ohne Zeitverlust chirurgisch versorgt werden muss. Die Operation und Betreuung eines Patienten mit einer Typ-A-Dissektion stellt für das komplette operativ-anästhesiologische und intensivmedizinische Team eine der anspruchsvollsten Aufgaben dar. Dieser Eingriff geht in der Regel mit nicht zu vernachlässigenden Blutverlusten und ernsthaften Gerinnungsstörungen einher. Auch während des Eingriffes kann es zu problematischen

Ischämien kommen. Das chirurgische Ziel bei der Typ-A-Dissektion besteht im Ersatz der Aorta ascendens bevor es zu einer vollständigen Ruptur der Aorta, einer Perikardtamponade oder ischämisch bedingten Schäden im Bereich der Dissektion kommt. Auch kann dabei gegebenenfalls die Entfernung von Kompressionen durch bereits ausgetretenes Blut oder die operative Behandlung beispielsweise einer Aortenklappeninsuffizienz oder Dissektion der Koronararterien nötig werden. Der Patient und die Dissektion, die häufig bis in die Leisten- und Beingefäße zieht, müssen stabilisiert werden. In der Regel ist notfallmäßig aber nur der Ersatz der Aorta ascendens sowie gegebenenfalls noch ein Bogen(teil-)ersatz möglich, eine Behandlung der Aortendissektion im Bereich der Aorta descendens wird gegebenenfalls auf einen späteren Zeitpunkt verlegt. Auch ein selbstständiges Anlegen der Dissektionsmembran im Bereich der Aorta descendens ist möglich und ein akuter Eingriff damit oft nicht zwingend notwendig.

Der Ersatz der Aorta ascendens sowie gegebenenfalls des Aortenbogens erfolgt in Allgemeinnarkose unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Um ein Verkleben der feinen Filter der HLM zu vermeiden, muss dem Patienten Heparin zur Blutverdünnung gegeben werden. Die Kanülierung der arteriellen Linie kann über eine der beiden Arteriae femorales, die Arteria subclavia dextra, die Arteria carotis dextra oder je nach Ausmaß des Befundes auch in die Aorta ascendens erfolgen. Die venösen Kanülierung erfolgt bei kritischen Kreislaufverhältnissen über eine der Venae femorales, sonst auch über den rechten Vorhof.

Das Blut wird nun passiv durch die Schwerkraft über die venöse Kanüle in die HLM transportiert, dort oxygeniert, gefiltert und dann aktiv über die arterielle Kanüle wieder zurück in den Körper gepumpt. Für die Ruhigstellung des Herzens wird durch die regelmäßige Gabe von Kardioplegie gesorgt.

Das Blut des Patienten kann mit der HLM schrittweise herunter gekühlt werden, bei unserem Patientenkollektiv erfolgte die Operation an der Aorta ascendens in tiefer Hypothermie bei ca. 18°C. Falls der Aortenbogen ganz oder teilweise ersetzt werden muss, erfolgte dies gegebenenfalls im Kreislaufstillstand. Da Hirngewebe extrem empfindlich auf Sauerstoffmangel reagiert, muss teilweise eine sogenannte selektive Hirnperfusion erfolgen, bei der zumindest das Gehirn mit Blut aus der HLM versorgt und

somit oxygeniert wird. Grundsätzlich sind für die Wahl des chirurgischen Operationsverfahrens bei der Typ-A-Dissektion folgende Kriterien wichtig: das Ausmaß der Dissektion, das Vorliegen einer Aortenwurzeldilatation sowie der Zustand der Aortenklappe und eventuelle Beeinträchtigungen an den Koronararterien. Verschiedene chirurgische Verfahren werden hierbei unterschieden.

1.6.1 Suprakomissuraler Ersatz

Liegt keine Dilatation der Aortenwurzel vor und ist die Aortenklappe intakt, wird die Aorta ascendens durch eine Dacron®-Gefäßprothese suprakomissural ersetzt.

1.6.2 Klappenerhaltende Operation

Zu den klappenerhaltenden Verfahren zählen der Ersatz der Aorta ascendens durch die David-Operation (Reimplantations-Verfahren) und die Yacoub-Operation (Remodelling-Verfahren). Bei der David-OP bleiben die Segel der Aortenklappe erhalten und werden in die Gefäßprothese implantiert (Abbildung 6).

Beim Remodelling-Verfahren nach Yacoub werden die Sinus aortae durch die genau angepasste Dacron®-Prothese ersetzt, die Aortenwurzel sowie die Aortenklappensegel bleiben unverändert (Abbildung 7). Bei beiden Verfahren werden die Koronararterien in die Gefäßprothese reimplantiert. Aufgrund der besseren Unterstützung des Aortenklappenannulus (Erasmi et al., 2007) wird bei Aortendissektionen die David-Operation bevorzugt. Auch zeigte sich in einem Typ-A-Dissektions-Studienkollektiv 2011 eine geringere Re-Operationsrate aufgrund einer strukturellen Aortenklappeninsuffizienz in der Gruppe, die eine David-Operation erhalten hatte (Rahnavardi et al., 2011).

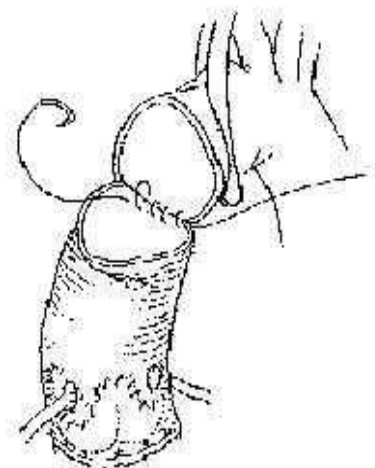


Abbildung 6 David-OP

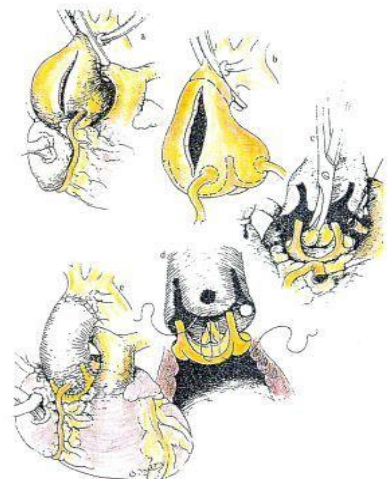


Abbildung 7 Yacoub-Verfahren

1.6.3 Aorta Ascendensersatz mit klappentragendem Conduit

Falls die Aortenklappe vorgeschädigt ist und nicht rekonstruiert und damit klappenerhaltend operiert werden kann, wird sie im Rahmen der sogenannten Bentall-Operation durch eine Gefäßprothese mit integrierter Klappe (Conduit) ersetzt. Die Koronararterien werden dabei End-zu-Seit mit der Prothese anastomosiert.

1.6.4 Bogen(teil)ersatz mit Reimplantation der supraaortalen Gefäße

Ist auch der Aortenbogen von der Dissektion betroffen oder liegt hier das Entry oder Re-Entry, muss dieser partiell oder auch total ersetzt werden. Bei Ausbreitung der Dissektion in die supraaortalen Gefäße hinein, müssen auch diese rekonstruiert oder durch Prothesen ersetzt werden. Ansonsten werden die eigenen Gefäße in die Prothese reimplantiert. Ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass die Aorta descendens im Verlauf mit einer zweiten Operation versorgt werden muss, wird in der Regel in der sogenannten „elephant-trunk“-Technik operiert. Dabei wird ein Stück Dacron®-Prothese in die Aorta descendens eingebracht, um bei dem späteren Eingriff von einem lateralen Zugang die Möglichkeit zu haben, eine zweite Prothese sicher zu befestigen.

1.6.5 Ersatz der Aorta descendens

Auch bei einer Typ B-Dissektion kann ein chirurgischer Ersatz notwendig werden. Dabei können auch hier Teile durch eine Dacron®-Prothese ersetzt werden. Da dies sehr große und belastende Eingriffe sind, wird heutzutage zunehmend versucht, wann immer anatomisch es möglich ist, eine Gefäßstütze (Stent) über die Aorta ascendens oder die Arteria femoralis einzubringen.

1.7 Outcome nach chirurgischer Therapie

Laut einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2000 ist die Krankenhausmortalität bei Patienten mit Typ-A-Aortendissektion in den beiden letzten Jahrzehnten nicht erwähnenswert zurück gegangen (Bachet et al., 2000). Sie liegt seit mehreren Jahren konstant bei ca. 15 % (Ehrlich et al., 2000) bis 26% (Bachet et al., 2000; Fann et al., 1995). Als Gründe dafür werden das unzureichende präoperative Management, die zu späte Diagnose auch von Komplikationen sowie die Verwendung von falschen chirurgischen Techniken genannt (Bachet et al., 2000). Komplikationen können bei manchen Patienten

zu einer noch höheren Krankenhaussterblichkeit führen. In einem Studienkollektiv im Jahr 2007 hatten Patienten, bei denen es zu einer Malperfusion durch die Dissektion kam, eine Krankenhaussterblichkeitsrate von 30,5%. Im Vergleich dazu lag sie bei Patienten ohne Malperfusion bei nur 6,2% (Geirsson et al., 2007). Auch Patienten, bei denen es zu einer Mesenterialischämie kam, hatten mit einer Sterblichkeitsrate von 63,2% ein drastisch erhöhtes Risiko im Krankenhaus zu versterben (Di Eusanio et al., 2013).

Die Beteiligung des Herzens selbst, vor allem der Koronararterien, scheint ebenfalls eine große Rolle zu spielen. Bei Patienten, bei denen innerhalb der ersten 6 Stunden nach Erstsymptom einer akuten Typ-A-Dissektion ein EKG abgeleitet wurde, zeigten 51% ST-Veränderungen (4% ST-Hebungen, 47% ST-Senkungen). Diese Patienten hatten mit 11% ein erhöhtes Risiko im Krankenhaus zu versterben. Im Vergleich lag es bei Patienten ohne EKG-Veränderungen bzw. mit nicht signifikanten Veränderungen bei nur 1% bzw. 4% (Kosuge et al., 2013). Bei einem Patientenkollektiv konnten Neri et al. 2001 zeigen, dass bei Befall von mindestens einer Koronararterie die Krankenhaussterblichkeit bei diesen Patienten bei 20% lag (Neri et al., 2001).

1.8 Zielsetzung

Der neuste Score, der in der Klinik zur präoperativen Risikoabschätzung verwendet wird, ist der Euro-SCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation). Dieser ist für andere kardiochirurgische Operationen, wie zum Beispiel Bypass-Operationen oder Klappen-Operationen, gut zu verwenden. Bei Operationen im Bereich der thorakalen Aorta ist der Euro-SCORE II jedoch kein zuverlässiger Score (Ge et al., 2013), da diese im Vergleich eine höhere Mortalität und eine im Durchschnitt längere Verweildauer auf der Intensivstation haben.

Wie kann man also in Zukunft das Risiko für Patienten mit akuter Typ-A-Dissektion besser beurteilen? Gibt es Methoden, die zu einer besseren Einschätzung beitragen können? So konnte bereits gezeigt werden, dass akute Typ-A-Dissektionen mit einer Erhöhung des D-Dimer einhergehen (Suzuki et al., 2009). Gleiches gilt für Troponin I (Bonney et al., 2005). Bei beiden Laborwerten konnte bisher jedoch nur ihre Erhöhung bei akuter Typ-A-Dissektion festgestellt werden. Inwieweit sie aber mit einer schlechteren oder besseren Prognose einhergehen, ist noch unklar.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob die Höhe der endogen ausgeschütteten Katecholamine Einfluss auf das Outcome von Patienten mit akuter Typ-A-Dissektion hat. Durch die durch die Dissektion veränderte Impulsfrequenz der Barorezeptoren im Arcus aortae werden bei der Aortendissektion auch vermehrt Adrenalin und Noradrenalin ausgeschüttet. Aufgrund der Dissektion ist es in der Regel aber nicht möglich, den Blutdruck durch die Katecholamine über den oben erklärten Mechanismus zu regulieren. In Folge dessen könnte es durch die fehlende negative Rückkoppelung zu einer stark erhöhten Katecholaminausschüttung kommen. Die veränderten Katecholaminspiegel könnten ein Grund für die noch immer hohe postoperative Sterblichkeit sein, zumal gezeigt werden konnte, dass die Gabe von hohen exogenen Katecholamindosierungen über einen längeren Zeitraum bei Intensivpatienten zu einer erhöhten Sterblichkeit führten (Kastrup et al., 2013).

Um herauszufinden, ob erhöhte Katecholaminspiegel mit einer erhöhten Sterblichkeit bei Patienten mit einer Typ-A-Dissektion einhergehen, wurden diverse Patientenparameter erfasst, in Bezug zueinander gesetzt und statistisch ausgewertet.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Studie bestand aus insgesamt 135 Patienten, die im Zeitraum von November 2005 bis November 2011 in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck operiert wurden.

Unser Studienkollektiv (Gruppe AAD) umfasste 53 Patienten mit einer Aortendissektion Typ Stanford A und zwei Kontrollgruppen. Durch die Kontrollgruppen sollten Veränderungen durch die Aorten Chirurgie und den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine per se abgegrenzt werden.

In der ersten Kontrollgruppe (Gruppe AAA) waren 32 Patienten, die aufgrund einer aneurysmatischen Erweiterung einen Ersatz der Aorta ascendens bekamen und damit ein Teil der Barorezeptoren reseziert wurden.

Die zweite Kontrollgruppe (Gruppe BYP) bestand aus 50 Patienten, die eine Aorto-Coronare-Venen-Bypassoperation (ACVB), einen Aortenklappenersatz oder beides erhielten. Diese Kontrollgruppe wurde ausgewählt, um Auswirkungen der Herz-Lungen-Maschine auf die Kreislaufregulation sowie die endogene Katecholaminausschüttung bei einer Operation mit Herz-Lungen-Maschine zu erfassen.

Die Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie waren für die Dissektionsgruppe und die beiden Kontrollgruppen zum einen Re-Operationen am Herzen, Trauma oder Radiatio im Bereich der thorakalen Aorta oder der Halsgefäße, Träger von Herzschrittmachern, Patienten mit mechanischer oder katecholaminpflichtiger Kreislaufunterstützung und Reanimation, Patienten mit terminaler oder schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz, Patienten mit bekannter autonomer Polyneuropathie und Patienten, bei denen absehbar keine Verlaufskontrollen möglich sein würden.

Die Patienten wurden streng nach klinischer Notwendigkeit und nach den allgemein anerkannten Regeln behandelt, ohne die Operation zu verzögern. Patienten mit einer Dissektion oder einem Aneurysma der Aorta ascendens wurde eine Dacron®-Velour-Prothese (Boston Scientific Corp, Wayne, NJ-USA) implantiert. Allen Patienten wurde prä- und postoperativ Blut abgenommen. Die Blutentnahmen für die Studie erfolgten

zusammen mit den ohnehin notwendigen Blutabnahmen. Es wurden zusätzlich zu den 10 ml Routine-Blutabnahmen ca. 15 ml Blut abgenommen. Aus den Blutproben wurden Angiotensin-II, ADH, pro-ANP, NT-pro-BNP sowie Adrenalin und Noradrenalin bestimmt.

Die Patienten wurden zu Inhalt und Risiken dieser freiwilligen Studie schriftlich und mündlich informiert. Die Einwilligung erfolgte schriftlich. Eine Zustimmung der Ethikkommission der Universität zu Lübeck erfolgte unter der Nummer 04-056.

2.1.1 Untergruppen der Dissektionspatienten

2.1.1.1 Dissektionspatienten ohne und mit kombiniertem Endpunkt (Gruppe AAD_{OE} und Gruppe AAD_E)

Innerhalb der Studiengruppe wurden weiterhin Patienten mit einem kombinierten Endpunkt sowie Patienten ohne kombinierten Endpunkt unterschieden. Der kombinierte Endpunkt innerhalb der Studiengruppe wurde als eines oder mehrere der folgenden postoperativen Bedingungen definiert: Notwendigkeit einer Hämofiltration aufgrund von akutem Nierenversagen, Schlaganfall bzw. neurologisches Event sowie Versterben innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation. In der Gruppe ohne einen kombinierten Endpunkt (Gruppe AAD_{OE}) waren 31 Patienten, die Gruppe mit einem kombinierten Endpunkt (Gruppe AAD_E) bestand aus 22 Patienten.

2.1.1.2 Lebende Dissektionspatienten (Gruppe AAD_L) und verstorbene Dissektionspatienten (Gruppe AAD_V)

Weiterhin wurden innerhalb der Studiengruppe die Patienten mit Aortendisektion, die überlebten von denen, die innerhalb der ersten 30 Tage nach der Dissektion verstarben, unterschieden. Die Gruppen der überlebenden Patienten (Gruppe AAD_L) bestand aus 46 Patienten, die Gruppe der verstorbenen Patienten (Gruppe AAD_V) aus 7 Patienten.

2.2 Auswertungen der Blutproben

Die Patienten der Dissektionsgruppe wurden alle notfallmäßig im UKSH aufgenommen. Sie wurden unverzüglich in den OP gebracht. Die Blutabnahmen erfolgten kurz vor der Operation. Bei den beiden Kontrollgruppen erfolgte die Blutabnahme am Aufnahmetag. Postoperativ erfolgte die Blutabnahme bei allen Patienten, sobald keine exogenen Katecholamine mehr zugeführt wurden. Alle Blutentnahmen wurden am liegenden Patienten und mit den dafür üblicherweise verwendeten Abnehmeröhrchen durchgeführt.

Für die Blutabnahmen wurden Abnehmeröhrchen der Firma Sarstedt (Sarstedtstraße, Postfach 1220, 51582 Nümbrecht) bzw. Kabe Labortechnik (Jägerhofstraße 17, 51588 Nümbrecht-Elsenroth) verwendet. Jedem Patienten wurde prä- und postoperativ je ein EDTA-Plasma-Röhrchen, ein Serum-Röhrchen sowie ein Katecholamin-EGTA-Röhrchen venöses Blut abgenommen.

Hierbei war das EDTA-Plasma-Röhrchen eine S-Monovette 7,5ml K-EDTA der Firma Sarstedt, Bestellnummer 01.1605.001 (EDTA-K3 in der Konzentration 1,6mgEDTA/ml Blut), das Serum-Röhrchen eine S-Monovette, 7,5ml der Firma Sarstedt, Bestellnummer 01.01601.001 (silikatbeschichtetes Granulat als Gerinnungsaktivator) und das Katecholamin-EGTA-Röhrchen eine Kabevette 792 N 7,5ml der Firma Kabe, Bestellnummer 100490. Als Gerinnungshemmer und Stabilisator dienen hier EGTA und Gluthation (bei genauen Konzentrationen hält sich die Firma Kabe bedeckt).

Alle Blutproben wurden direkt nach der Abnahme mit einer Tischzentrifuge EBA 30 der Firma Hettich Lab Technology (Föhrenstraße 12, 78532 Tuttlingen) zentrifugiert, aliquotiert und anschließend bei -80 °Celsius eingefroren.

Die Auswertung der Blutproben, der von November 2005 bis April 2009 eingeschlossenen Patienten erfolgte im UKSH Campus Lübeck. Die Proben der von April 2009 bis November 2011 eingeschlossenen Patienten wurden im Labor Lademannbogen (Lademannbogen 61, 22339 Hamburg) ausgewertet, da aufgrund einer internen Umstellung im UKSH eine Probenauswertung nicht mehr möglich war. Das Labor Lademannbogen ist ein nach DIN EN ISO 15189:2007 bei der DAkkS akkreditiertes medizinisches Labor (Akkreditierungsnummer D-ML-13171-01-00).

2.2.1 Bestimmung von Angiotensin-II

Die Bestimmung von Angiotensin-II erfolgte aus EDTA-Plasma-Röhrchen (7,5ml) mittels Radioimmunassay (RIA). Vor dem Assay erfolgte eine Proteinausfällung mit dem folgenden Ablauf: 250µl Plasma und 1000 µl kaltes, absolutes Ethonal wurde für die Dauer von 2 Minuten gevortext und im Anschluss 15 Minuten mit 3000 Upm bei 4°Celsius zentrifugiert. Verwendet wurde die Zentrifuge Omnifuge 2.ORS der Firma Heraeus-Sepatch (Am Kalkberg, 37520 Osterode), Fabrik-Nummer 162593. Danach wurde der Überstand abgenommen und bei Raumtemperatur im Vakuum-Rotationsverdampfer über Nacht eingedampft. Verwendet wurde der Vakuum-Rotationsverdampfer der Firma Savant Instruments Inc. (E-C Aparatus corp., Holbrook, NY11741-1306). Zentrifugeneinheit SpeedVac Plus SC3210A, Vacuumeinheit Universal Vacuum Systems Plus. Die eingedampften Proben wurden mit 250 µl RIA-Assay-Puffer gelöst und im Assay eingesetzt.

Die Bestimmung von Angiotensin-II erfolgte durch den Compugamma CS 1282 der Firma Pharmacia (Uppsala, Schweden, inzwischen übernommen von GE Healthcare Europe GmbH, Munzinger Str. 5, 79111 Freiburg) mit der Seriennummer SN2820923 unter Verwendung des Testkits mit der Bestellnummer RB-320 der Firma Euro-Diagnostica AB (Lundavägen 151, Malmö, Schweden), welche über die Firma IBL (IBL International GmbH, Flughafenstrasse 52 A, 22335 Hamburg) vertrieben wurden.

2.2.2 Bestimmung von ADH

Die Bestimmung von ADH (Vassopressin) erfolgte aus EDTA-Plasma-Röhrchen (7,5ml) mittels ELISA.

Für die Bestimmung am UKSH wurde verwendet: Elisa Reader 96 well Platten Reader der Firma TECAN Spectra (Seestrasse 103, 8708 Männedorf, Schweiz) unter Verwendung des Arg8-Vassopressin Testkits von Assay Designs (Bestellnummer 900-017), welches über die Immundiagnostic AG (Stubenwald-Allee 8a, 64625 Bensheim) vertrieben wurde.

Das Labor Lademannbogen ließ die ADH-Bestimmung vom Labor Bioscientia Ingelheim (Konrad-Adenauer-Straße 17, 55218 Ingelheim) durchführen. Verwendet wurden Testkits der Firma Bühlmann Laboratories AG (Baselstr.55, 4124 Schönenbuch, Schweiz).

2.2.3 Bestimmung der Natriuretischen Peptide

Die Bestimmung der Natriuretischen Peptide pro-ANP und NT-pro-BNP erfolgte aus Serum-Röhrchen (7,5ml) mittels ELISA.

Die Auswertung von pro-ANP und NT-pro-BNP im Labor des UKSH erfolgte auf Elisa 96 well Platten Reader (Seriennummer SN9460076) der Firma TECAN Spectra (Seestrasse 103, 8708 Männedorf, Schweiz) unter Verwendung der Testkits NT-proBNP (Bestellnummer BI-20852) und proANP (Bestellnummer BI-20892) welche über die Firma Biomedica (Divischgasse 4, 1210 Wien, Österreich) vertrieben wurden.

Die Auswertung der Proben im Labor Lademannbogen erfolgte auf dem Immunoassay Analyseautomaten Cobas 8000 der Firma Roche (Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Schweiz) unter Verwendung von Testkits (Artikelnummer 04842464) der Firma Roche (Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Schweiz). Die Werte für NT-pro-BNP werden in fmol/ml angegeben. Hierfür wurden die Werte des Labor Lademannbogen mit dem Faktor 0,1176 multipliziert. Dieser Umrechnungsfaktor wurde vom Labor Lademannbogen nach Rücksprache mit der Firma Roche angegeben.

2.2.4 Bestimmung der Katecholamine

Die Bestimmung der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin erfolgte aus EGTA-Spezialröhrchen (7,5ml). Die Plasmavorbereitung wurde nach der kitspezifischen Anleitung durchgeführt. Bei dieser Vorbereitung werden die Katecholamine mittels Festphasenextraktion durch Adsorption an Aluminiumoxid von der Plasma-Matrix getrennt, bevor sie mittels isokratischem HPLC-System und angeschlossener elektrochemischer Detektion detektiert werden.

Für die Auswertung der Katecholamine am UKSH wurden verwendet: Reagenzien (Bestellnummer 5000) und Zubehör (Bestellnummer 5100) der Firma Chromsystems (Am Haag 12, 82166 Gräfelfing/München), der Autosampler 465 der Firma Kontron (Oskar-von-Miller-Straße 1, 85386 Eching), die Pumpe K-1001 der Firma Knauer (Hegauer Weg 38, 14163 Berlin) sowie der elektrochemischer Detektor ECD 41000 der Firma Chromsystems (Am Haag 12, 82166 Gräfelfing/München). Die verwendete

Auswertungssoftware war Clarity 2.2.0.55+LC der Firma DataApex Ltd. (Petrzilkova 2583/13, 15800 Prag, Tschechien).

Im Labor Lademannbogen erfolgte die Auftrennung der Katecholamine über eine eigene Analysemethode des Labors Lademannbogens, es wurden keine Fertigreagenzien verwendet. Die laboreigene Analysemethode ist validiert und akkreditiert, (Akkreditierungsnummer des Labors D-ML-13171-01-00). Folgende Chemikalien wurden verwendet: Aluminiumoxid der Firma Immundiagnostic AG (Stubenwald-Allee 8a, 64625 Bensheim, Ionenpaarbildner der Firma Carl Roth GmbH (Schömperlenstr.3-5, 76185 Karlsruhe), Kaliumdihydrogenphosphat der Firma Merck KGaA (Frankfurter Str.250, 64293 Darmstadt) sowie Methanol und Acetonitril der Firma Fischer Scientific (Im Heiligen Feld 17, 58239 Schwerte).

Verwendet wurden der Autosampler ASPEC XLi der Firma Abimed GmbH (Raiffeisenstr. 3, 40764 Langenfeld), die Niederdruckgradientenpumpe L-6200 sowie der elektrochemische Detektor ECD BAS-Modell LC-4C Firma Axel Semrau GmbH & Co. KG (Stefansbecke 42, 45549 Sprockhövel). Zur Auswertung und Steuerung wurde die LiChrograph-Software „HPLC-Manager“ der Firma Merck KGaA (Frankfurter Str.250, 64293 Darmstadt) verwendet.

2.3 Euro-SCORE II

Zur Ermittlung des Euro-SCORE II wurde der üblicherweise verwendete Erhebungsbogen verwendet.

2.4 Statistik

Die Ergebnisse im Text und in den Abbildungen sind als absolute und relative Häufigkeiten bzw. als arithmetische Mittelwerte $\pm$ SE (Standardabweichung des Mittelwertes) oder Medianwerte mit dem gewichteten Mittel als 25%- und 75%-Perzentile angegeben. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test, dem zweiseitigen Students-t-Test, dem χ^2 -Test, dem Wilcoxon-Test und dem exakten Test nach Fisher durchgeführt. Als signifikant galt jeweils ein p-Wert $<0,05$, als hoch signifikant ein p-Wert von $<0,01$ und als höchst signifikant ein p-Wert von $<0,001$. Für die statistische Auswertung wurde SPSS Statistics 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) benutzt.

3 Ergebnisse

Für den Ergebnisteil der Gruppen AAD, AAA und BYP gilt für die Signifikanzen zwischen den Gruppen: ⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und ⁺⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. Für die Untergruppen der Dissektionspatienten, Gruppe AAD_{OE} und AAD_E sowie Gruppe AAD_L und AAD_V gilt für die Signifikanzen zwischen den Gruppen: ⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD_{OE} und AAD_E bzw. Gruppe AAD_L und AAD_V.

3.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden in die Studie 155 Patienten eingeschlossen, davon 53 Patienten mit Aortendissektion Typ Stanford A, 32 Patienten mit Ersatz der Aorta ascendens und 50 Patienten mit Bypass und/oder Aortenklappenersatz. 83 Patienten (= 61,48%) des Gesamtkollektivs waren Männer und 52 Patienten (= 38,52%) Frauen. Die Verteilung der Geschlechter in den 3 Gruppen zeigt Tabelle 3.

Präoperative Parameter	AAD		AAA		BYP	
Anzahl der Patienten (n)	53		32		50	
Männliches Geschlecht (n, %)	33	62,26	17	53,12	33	67

Tabelle 3 Anzahl der Patienten und Geschlechterverteilung der Gruppen AAD, AAA und BYP

Tabelle 4 zeigt die Mittelwerte, die Verteilung und die Signifikanzen des Alters zum Zeitpunkt der Operation sowie die Mittelwerte und Signifikanzen des BMI und Blutdruck bei Aufnahme der Patienten in Gruppe AAD, AAA und BYP mit den jeweiligen Standardabweichungen.

Präoperative Parameter	AAD	AAA	BYP	Signifikanz
Alter bei OP in Jahren				
MW ± SE	60,53 ± 15,89	60,82 ± 12,76	69,34 ± 9,92	⁺⁺ 0,004
Verteilung	23,04-90,91	24,09-78,90	43,32-85,50	⁺⁺⁺ 0,003
BMI				
MW ± SE	28,67 ± 5,97	27,85 ± 4,96	27,65 ± 5,33	n.s.
Blutdruck bei Aufnahme in mmHg				
Systolisch (MW ± SE)	123,35 ± 36,41	132,97 ± 21,08	143,5 ± 25,2	⁺⁺ 0,002 ⁺⁺⁺ 0,013
Diastolisch (MW ± SE)	65,9 ± 19,56	78,55 ± 12,02	77,12 ± 8,96	⁺ 0,003 ⁺⁺ 0,001

Tabelle 4 Präoperative Daten der Gruppen AAD, AAA und BYP. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. ⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und ⁺⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP.

3.1.1 Vorerkrankungen

Tabelle 5 zeigt die präoperativen Vorerkrankungen der Studiengruppe sowie der beiden Kontrollgruppen.

Präoperative Parameter	AAD		AAA		BYP		Signifikanz
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen							
Hypertension (n, %)	43	81,13	27	84,38	48	96	⁺ 0,001 ⁺⁺ < 0,0001
NYHA III-IV (n, %)	2	3,77	1	3,12	1	2	n.s.
KHK (n, %)	11	20,75	10	33,34	45	88,24	⁺ 0,05 ⁺⁺ < 0,0001 ⁺⁺⁺ < 0,0001
EF > 50% (n, %)	39	73,58	28	87,5	29	58	⁺⁺⁺ 0,005
EF 30-50% (n, %)	8	15,09	3	9,38	20	40	⁺⁺ 0,005 ⁺⁺⁺ 0,003
EF < 30% (n, %)	2	3,77	1	3,13	1	2	n.s.
EF unbekannt (n, %)	4	7,55	0		0		n.s.
VHF (n, %)	1	1,89	6	18,75	1	2	⁺ 0,032 ⁺⁺ 0,069 ⁺⁺⁺ 0,069
AK-Insuffizienz (n, %)	11	20,75	16	50	8	16	⁺ 0,005 ⁺⁺⁺ 0,003
kongenitale Herzerkrankung (bikuspide Aortenklappe) (n, %)	3	5,66	11	34,38	0	0	⁺ 0,001 ⁺⁺⁺ < 0,0001
MK-Insuffizienz (n, %)	3	5,66	7	21,88	7	14	⁺ 0,029 ⁺⁺ 0,002
Krit.präop.kardialer Status (n, %)	4	7,55	0	0	0	0	⁺⁺ 0,048
Hypertensive Entgleisung (n, %)	6	11,32	1	3,13	0	0	⁺⁺ 0,05
Lungenerkrankung (n, %), davon COPD (n, %)	12 6	22,64 11,32	5 3	15,63 9,38	9 3	18 6	n.s. n.s.
Stoffwechsel							
Diabetes mellitus (n, %)	5	9,43	6	18,78	21	42	⁺⁺ < 0,0001
Dyslipoproteinämie (n, %)	16	30,19	13	40,63	39	78	⁺⁺ < 0,0001 ⁺⁺⁺ < 0,0001
Neurologische und zerebrovaskuläre Vorerkrankungen							
Neurologische VE (n, %)	2	3,77	1	3,13	2	4	n.s.
Zerebrovaskuläre VE (n, %)	0	0	1	3,13	10	20	n.s.
Nierenfunktionsstörung (n, %)	10	18,87	1	3,13	10	20	n.s.
pAVK (n, %)	2	3,77	2	6,25	5	10	n.s.

Tabelle 5 Vorerkrankungen der Gruppen AAD, AAA und BYP. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. ⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und ⁺⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP.

3.1.2 Euro-SCORE II

Den Euro-SCORE II im Mittelwert sowie Standardabweichung und Signifikanzen zwischen den Gruppen zeigen Tabelle 6 und Abbildung 8. Es bestanden höchst signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

	AAD	AAA	BYP	Signifikanz
Euro-SCORE II (MW $\pm$ SE)	11,00 $\pm$ 3,03	6,91 $\pm$ 1,77	3,24 $\pm$ 4,13	⁺ 0,003 ⁺⁺ 0,003

Tabelle 6 Euro-SCORE II der Gruppen AAD, AAA und BYP. Als signifikant gelten p-Werte $<0,05$. ⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und ⁺⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP.

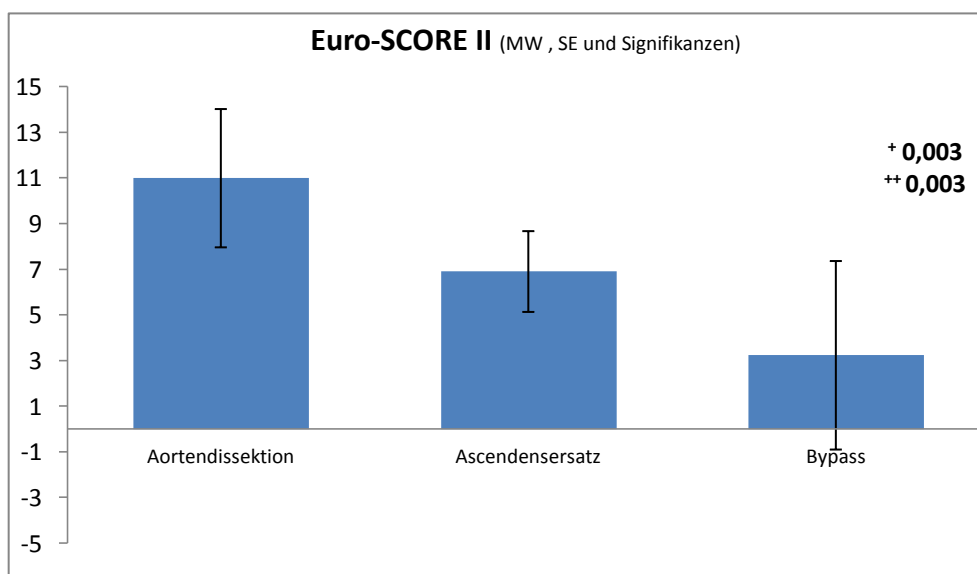


Abbildung 8 Euro-SCORE II der Gruppen AAD, AAA und BYP. Als signifikant gelten p-Werte $<0,05$. ⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und ⁺⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP.

3.2 Intraoperative Phase

Tabelle 7 zeigt die Operationszeit, Perfusionszeit und Klemmzeit der 3 Gruppen sowie die Anzahl der Patienten, bei denen ein Kreislaufstillstand erfolgte. Weiterhin sind die Dauer des Kreislaufstillstandes, die zusätzlichen intraoperativen Prozeduren und der Kreislaufstatus bei Operationsende dargestellt.

Procedural Details	AAD		AAA		BYP		Signifikanz
Operationsdauer in min (MW ± SE)	415,79 ± 131,44		300,70 ± 88,73		265,77 ± 88,32		+ < 0,0001 ++ < 0,0001 +++ 0,044
Perfusionszeit in min (MW ± SE)	226,49 ± 79,22		169,93 ± 52,61		114,33 ± 44,17		+ < 0,0001 ++ < 0,0001 +++ < 0,0001
Klemmzeit in min (MW ± SE)	158,23 ± 63,82		130,42 ± 48,77		91,80 ± 39,59		++ < 0,0001 +++ 0,001
Min. Körpertemperatur in °C (MW ± SE)	18,04 ± 3,4		21,69 ± 5,49		32,25 ± 4,04		+ 0,006 ++ < 0,0001 +++ < 0,0001
Kreislaufstillstand (KSS)							
Patienten (n, %)	47	89	19	61	0	0	n.s.
Dauer KSS in min (MW ± SE)	41,40 ± 18,84		23,47 ± 11,54				+ < 0,0001
Zusätzliche Prozeduren							
Bogen(teil-)ersatz (n,%)	20	38	13	41	0	0	n.s.
AK-Rekonstruktion (n,%)	9	17	4	12	0	0	n.s.
AK-Ersatz (n,%)	6	11	17	53	12	24	n.s.
ACVB (n,%)	4	8	6	19	50	100	n.s.
Kreislaufstatus OP-Ende							
stabil ohne/mit geringer med. Unterstützung (n,%)	23	43	25	78	34	68	n.s.
stabil mit moderater/ starker med. Unterstützung (n,%)	26	49	7	22	16	32	n.s.
instabil (trotz) starker med. Unterstützung (n,%)	3	6	0	0	0	0	n.s.
Intraoperativ verstorben (n,%)	1	2	0	0	0	0	n.s.

Tabelle 7 Procedural Details der Gruppen AAD, AAA und BYP. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. + Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ++ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und +++ Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP.

Abbildung 9 zeigt den Kreislaufstatus der Patienten in Gruppe AAD, AAA und BYP bei Operationsende.

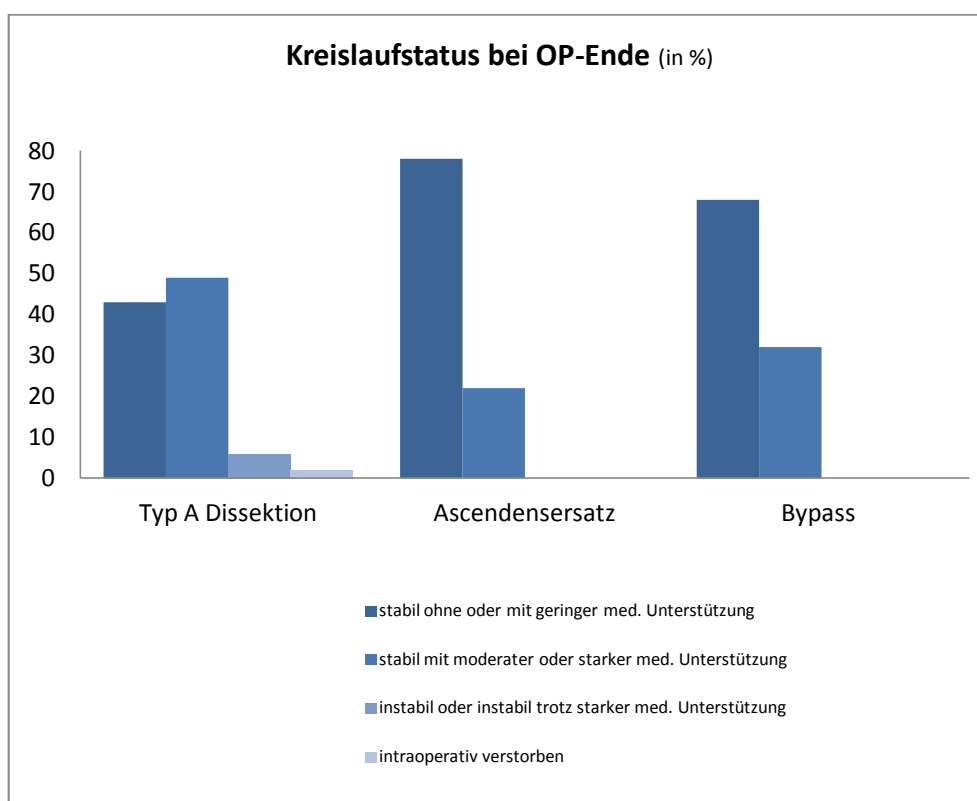


Abbildung 9 Kreislaufstatus der Gruppen AAD, AAA und BYP bei Operationsende.

3.3 Postoperative Phase

Tabelle 8 zeigt Mittelwerte, Standardabweichungen, Anzahl und Prozentzahlen von Parametern des postoperativen Verlaufs der Gruppen AAD, AAA und BYP. Außerdem sind signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufgeführt.

Tabelle 9 zeigt Anzahl bzw. Prozentzahlen der Patienten mit postoperativem zerebralem Ereignis und der Notwendigkeit einer Hämofiltration der Gruppe AAD, AAA und BYP. Zwischen den Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Postoperative Parameter	AAD		AAA		BYP		Signifikanz
Intensivaufenthalt >3 Tage (n, %)	38	70	8	25	11	22	n.s.
Postoperative Reanimation (n, %)	3	6	0	0	0	0	n.s.
Tage bis Verlegung (MW $\pm$ SE)	15,37 $\pm$ 9,86		12,90 $\pm$ 4,41		12,67 $\pm$ 3,75		n.s.
Verlegung in Reha-Einrichtung (n, %)	23	43	25	78	33	66	n.s.
Verlegung in anderes KH (n, %)	23	43	6	19	15	30	n.s.
Aufenthaltstage bis zur Verlegung in Tagen (MW $\pm$ SE)	15,37 $\pm$ 9,86		12,90 $\pm$ 4,41		12,67 $\pm$ 3,75		n.s.
low cardiac output syndrome (n, %)	4	7	1	3	2	4	n.s.
EF > 50% (n, %)	34	63	25	78	31	63	n.s.
EF 30-50% (n, %)	7	13	4	13	17	34	n.s.
EF < 30% (n, %)	2	4	0	0	2	4	n.s.
EF unbekannt (n, %)	6	11	3	9	0	0	n.s.
Komplexe Rhythmusstörung (n, %)	11	20	5	16	20	40	n.s.
Pacemaker Implantation (n, %)	2	4	1	3	2	4	n.s.
Beatmung > 1 Tag (n, %)	29	54	4	13	3	6	n.s.
Reintubierte Patienten (n, %)	19	35	5	16	2	4	n.s.
Postoperative Pneumonie (n, %)	27	50	5	16	7	14	n.s.
Drainageverlust >1000 ml (n, %)	33	61	10	31	22	44	n.s.
Re-Thorakotomie (n, %)	14	26	1	3	3	6	n.s.
Gabe von Blutkonzentraten (intra- und postoperativ)							
Gabe von Erythrozytenkonzentraten (n, MW $\pm$ SE)	7,10 $\pm$ 10,22		2,23 $\pm$ 8,29		1,02 $\pm$ 1,29		⁺ < 0,0001 ⁺⁺ < 0,0001
Gabe von Thrombozytenkonzent. (n, MW $\pm$ SE)	1,08 $\pm$ 1,96		0,13 $\pm$ 0,33		0,02 $\pm$ 0,14		⁺ 0,005 ⁺⁺ < 0,0001 ⁺⁺⁺ 0,049
Gabe von FFP (n, MW $\pm$ SE)	4,04 $\pm$ 6,78		1,13 $\pm$ 4,33		0,14 $\pm$ 0,57		⁺ 0,005 ⁺⁺ < 0,0001
Gastrointestinale Komplikation (n, %)	4	7	0	0	0	0	n.s.

Tabelle 8 Postoperative Parameter der Gruppen AAD, AAA und BYP. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. ⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und ⁺⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP.

Postoperative Parameter	AAD		AAA		BYP		Signifikanz
Zerebrales Ereignis (n, %)	8	15	2	6	2	4	n.s.
Hämofiltration (n, %)	18	33	4	13	2	4	n.s.

Tabelle 9 Postoperative zerebr. Ereignisse und Hämofiltration der Gruppen AAD, AAA und BYP. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. ⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und ⁺⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP.

Abbildung 10 und Abbildung 11 zeigen die Prozentzahl der Patienten mit postoperativem zerebralem Ereignis und postoperativer Hämofiltration der Gruppe AAD, AAA und BYP.

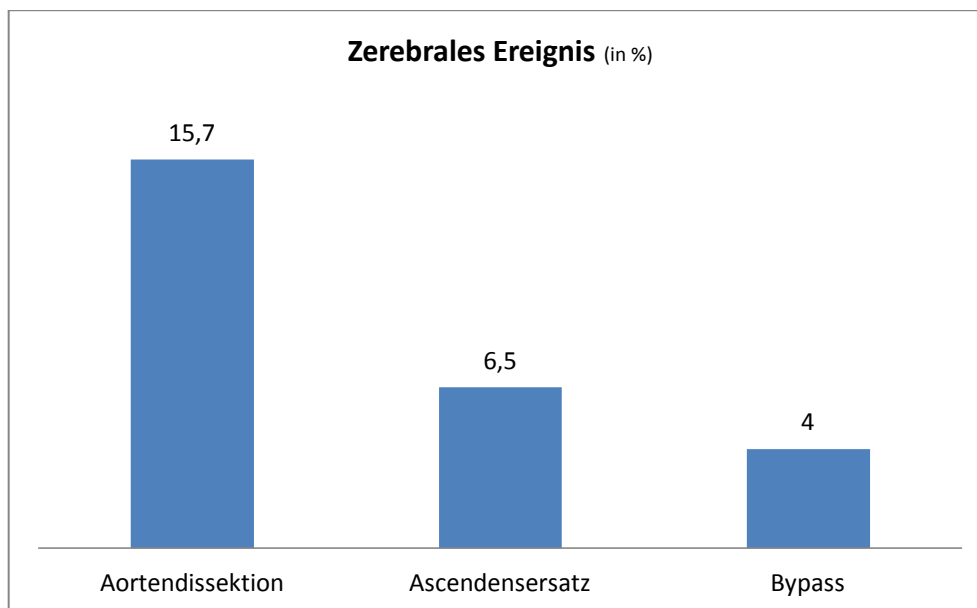


Abbildung 10 Patienten mit postoperativem zerebralem Ereignis der Gruppen AAD, AAA und BYP in Prozent.

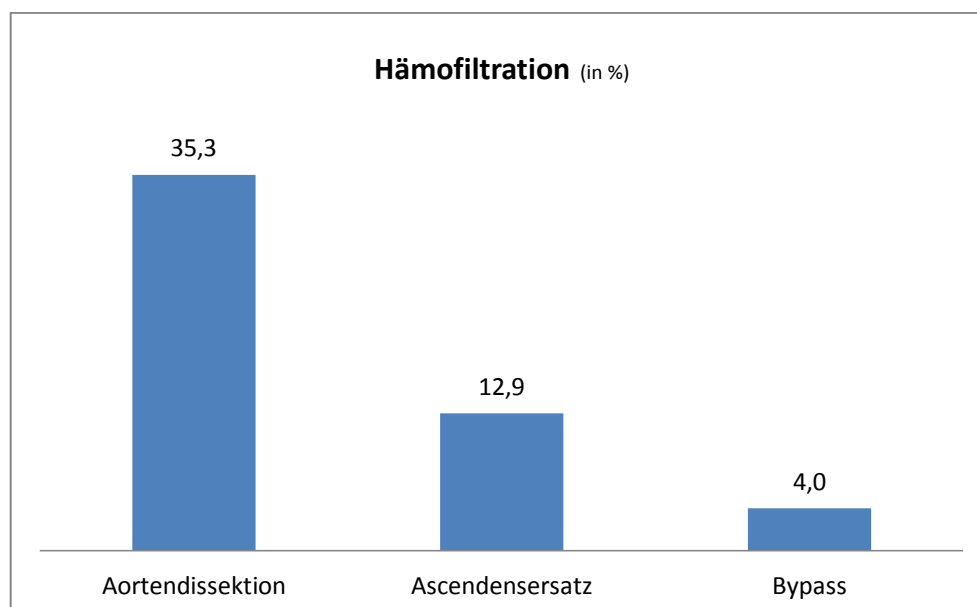


Abbildung 11 Patienten mit postoperativer Hämofiltration der Gruppen AAD, AAA und BYP in Prozent.

3.4 Labor

3.4.1 Standardlabor

3.4.1.1 Präoperatives Standardlabor

Tabelle 10 zeigt das präoperative Standardlabor mit den Werten für Natrium, Kalium und CRP sowie Hb, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, CK, CK-MB, LDH, GOT, γ -GT und Kreatinin für die Gruppe AAD, AAA und BYP. Die Signifikanz zwischen den Gruppen ist ebenfalls angegeben.

Laborwerte (MW $\pm$ SE)	AAD	AAA	BYP	Signifikanz
Natrium [mmol/l]	138,96 $\pm$ 3,19	139,22 $\pm$ 2,3	138,92 $\pm$ 2,27	n.s.
Kalium [mmol/l]	3,86 $\pm$ 0,7	4,08 $\pm$ 0,52	4,08 $\pm$ 0,39	n.s.
CRP [mg/l]	30,04 $\pm$ 49,83	18,18 $\pm$ 48,55	9,9 $\pm$ 17,87	n.s.
Hämoglobin [g/l]	129,1 $\pm$ 21,44	138,06 $\pm$ 20,54	131,42 $\pm$ 17,73	n.s.
Erythroz. [$10^6/\mu\text{l}$]	4,2 $\pm$ 0,63	4,48 $\pm$ 0,62	4,24 $\pm$ 0,51	n.s.
Thromboz. [$10^3/\mu\text{l}$]	204,94 $\pm$ 55,84	244,97 $\pm$ 69,05	245,40 $\pm$ 80,94	+ 0,006 ++ 0,003
Leukozyten [$/\mu\text{l}$]	11884,4 $\pm$ 4595,24	8057,19 $\pm$ 4941,26	7793,6 $\pm$ 2139,23	+ < 0,0001 ++ < 0,0001
CK max [U/l]	237,75 $\pm$ 478,88	103,57 $\pm$ 77,8	90,84 $\pm$ 60,01	n.s.
CK-MB max [U/l]	26,8 $\pm$ 48,41	12,33 $\pm$ 7,28	13,12 $\pm$ 8,21	n.s.
Myoglobin [$\mu\text{g/l}$]	203,82 $\pm$ 502,20	36,90 $\pm$ 32,00	40,27 $\pm$ 24,10	+ 0,003 ++ 0,012
LDH [U/l]	232,44 $\pm$ 110,59	206 $\pm$ 93,33	186,45 $\pm$ 44,96	++ 0,033
HBDH [U/l]	190,00 $\pm$ 77,85	172,75 $\pm$ 138,54	145,98 $\pm$ 43,65	+ 0,05 ++ 0,019
GOT [U/l]	59,45 $\pm$ 114	32,46 $\pm$ 21,54	22,17 $\pm$ 9,93	n.s.
γ -GT [U/l]	81,18 $\pm$ 140,15	57,47 $\pm$ 73,71	55,9 $\pm$ 61,28	n.s.
Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	99,29 $\pm$ 49,15	84,85 $\pm$ 17,46	94,90 $\pm$ 45,83	n.s.

Tabelle 10 MW $\pm$ SE des präoperativen Standardlabors und Signifikanzen zwischen den Gruppen AAD, AAA und BYP. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. + Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ++ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und +++ Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP.

3.4.1.2 Postoperatives Standardlabor

Tabelle 11 zeigt das postoperative Standardlabor mit den Werten für Natrium, Kalium und CRP sowie Hb, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, CK, CK-MB, LDH, GOT, γ -GT und Kreatinin für die Gruppe AAD, AAA und BYP. Die Signifikanz zwischen den Gruppen ist ebenfalls angegeben.

Laborwerte (MW $\pm$ SE)	AAD	AAA	BYP	Signifikanz
Natrium [mmol/l]	138,75 $\pm$ 4,24	138,71 $\pm$ 3,11	137,72 $\pm$ 2,27	n.s.
Kalium [mmol/l]	4,27 $\pm$ 0,59	4,23 $\pm$ 0,44	4,16 $\pm$ 0,39	n.s.
CRP [mg/l]	90,50 $\pm$ 71,32	72,01 $\pm$ 46,17	76,30 $\pm$ 63,95	n.s.
Hämoglobin [g/l]	104,31 $\pm$ 17,09	103,16 $\pm$ 14,83	104,79 $\pm$ 15,01	n.s.
Erythrozyten [$10^6/\mu$ l]	3,41 $\pm$ 0,56	3,38 $\pm$ 0,48	3,39 $\pm$ 0,51	n.s.
Thromboz. [$10^3/\mu$ l]	290,53 $\pm$ 175,09	311,19 $\pm$ 135,95	301,49 $\pm$ 111,55	n.s.
Leukozyten [$10^3/\mu$ l]	10355,49 $\pm$ 935,08	9355,81 $\pm$ 2156,93	9311,91 $\pm$ 2697,78	n.s.
CK max [U/l]	426,98 $\pm$ 1173,22	92,79 $\pm$ 93,62	104,69 $\pm$ 144,42	n.s.
CK-MB max [U/l]	36,31 $\pm$ 122,80	10,13 $\pm$ 3,07	10,38 $\pm$ 6,08	n.s.
Myoglobin [μ g/l]	1508,00 $\pm$ 3000,7	281,50 $\pm$ 319,42	203,50 $\pm$ 173,69	n.s.
LDH [U/l]	320,20 $\pm$ 100,72	283,82 $\pm$ 101,33	257,18 $\pm$ 70,69	⁺⁺ 0,006
HBDH [U/l]	267,27 $\pm$ 102,10	217,86 $\pm$ 82,62	204,71 $\pm$ 53,16	⁺⁺ 0,001 ⁺⁺⁺ 0,001
GOT [U/l]	212,65 $\pm$ 573,41	33,78 $\pm$ 12,34	23,62 $\pm$ 5,74	⁺⁺ 0,007
γ -GT [U/l]	142,76 $\pm$ 125,47	74,96 $\pm$ 64,96	74,64 $\pm$ 63,59	⁺ 0,008 ⁺⁺ 0,002
Kreatinin [μ mol/l]	106,22 $\pm$ 66,81	85,10 $\pm$ 38,64	91,76 $\pm$ 28,58	n.s.

Tabelle 11 MW $\pm$ SE des postoperativen Standardlabors und Signifikanzen zwischen den Gruppen AAD, AAA und BYP. Als signifikant gelten p-Werte $<0,05$. ⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und ⁺⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP.

3.4.1.3 Präoperative/postoperative Signifikanzen der Standardlabore innerhalb der Gruppen AAD, AAA und BYP

Tabelle 12 zeigt die die Mittelwerte der prä- und den postoperativen Standardlabore und die Signifikanzen innerhalb der Gruppen AAD, AAA und BYP für diese Laborwerte. Bei allen Labor-werten, die nicht in Tabelle 12 aufgeführt sind, bestand kein signifikanter Unterschied zwischen prä- und postoperativem Wert innerhalb der Gruppen.

	AAD		AAA		BYP	
	Laborwert (MW ± SE)	Sig.	Laborwert (MW ± SE)	Sig.	Laborwert (MW ± SE)	Sig.
CRP [mg/l]						
prä	30,04 ± 49,8	0,001	18,18 ± 48,55	<0,0001	9,9 ± 17,87	<0,0001
post	90,50 ± 71,32		72,01 ± 46,17		76,30 ± 63,95	
Hämoglobin [g/l]						
prä	129,1 ± 21,44	<0,0001	138,06 ± 20,54	<0,0001	131,42 ± 17,73	<0,0001
post	104,31 ± 17,09		103,16 ± 14,83		104,79 ± 15,01	
Erythrozyten [10 ⁶ /μl]						
prä	4,2 ± 0,63	<0,0001	4,48 ± 0,62	<0,0001	4,24 ± 0,51	<0,0001
post	3,41 ± 0,56		3,38 ± 0,48		3,39 ± 0,51	
Thrombozyten [10 ³ /μl]						
prä	204,94 ± 55,84	0,006	244,97 ± 69,05	0,014	245,40 ± 80,94	0,021
post	290,53 ± 175,09		311,19 ± 135,95		301,49 ± 111,55	
Leukozyten [/μl]						
prä	11884,4 ± 4595,24	n.s.	8057,19 ± 4941,26	<0,0001	7793,6 ± 2139,23	<0,0001
post	10355,49 ±		9355,81 ± 2156,93		9311,91 ± 2697,78	
Myoglobin [μg/l]						
prä	203,82 ± 502,20	n.s.	36,90 ± 32,00	n.s.	40,27 ± 24,10	n.s.
post	1508,00 ± 3000,7		281,50 ± 319,42		203,50 ± 173,69	
LDH [U/l]						
prä	232,44 ± 110,59	0,008	206 ± 93,33	<0,0001	186,45 ± 44,96	<0,0001
post	320,20 ± 100,72		283,82 ± 101,33		257,18 ± 70,69	
HBDH [U/l]						
prä	190,00 ± 77,85	n.s.	172,75 ± 138,54	0,001	145,98 ± 43,65	<0,0001
post	267,27 ± 102,10		217,86 ± 82,62		204,71 ± 53,16	
γ-GT [U/l]						
prä	81,18 ± 140,15	0,021	57,47 ± 73,71	0,006	55,9 ± 61,28	0,010
post	142,76 ± 125,47		74,96 ± 64,96		74,64 ± 63,59	

Tabelle 12 MW ± SE und Signifikanz prä- zu postoperativem Standardlabor innerhalb der Gruppen AAD, AAA und BYP. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. * Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ** Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und *** Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP.

3.4.2 Zusätzliche Laborparameter

3.4.2.1 Angiotensin-II

Tabelle 13 und Abbildung 12 zeigen die prä- und postoperativen Werte für Angiotensin-II der Gruppen AAD, AAA und BYP. Es gab keine signifikanten Unterschiede innerhalb und zwischen den Gruppen.

Angiotensin II [pmol/l]	AAD	AAA	BYP	Signifikanz zw. den Gruppen
prä				
Median	16,64	13,38	13,31	n.s.
gewichtetes Mittel Perzentile (25%;75%)	12,25; 38,39	10,43; 17,69	6,00; 48,80	
post				
Median	15,74	14,50	17,06	n.s.
gewichtetes Mittel Perzentile (25%;75%)	11,47; 18,00	9,21; 20,22	6,62; 32,98	
Signifikanz zwischen prä-und postoperativem Wert für Angiotenin-II				
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	

Tabelle 13 Prä- und postoperative Werte und Signifikanzen für Angiotensin-II der Gruppen AAD, AAA und BYP. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. * Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ** Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und *** Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP.

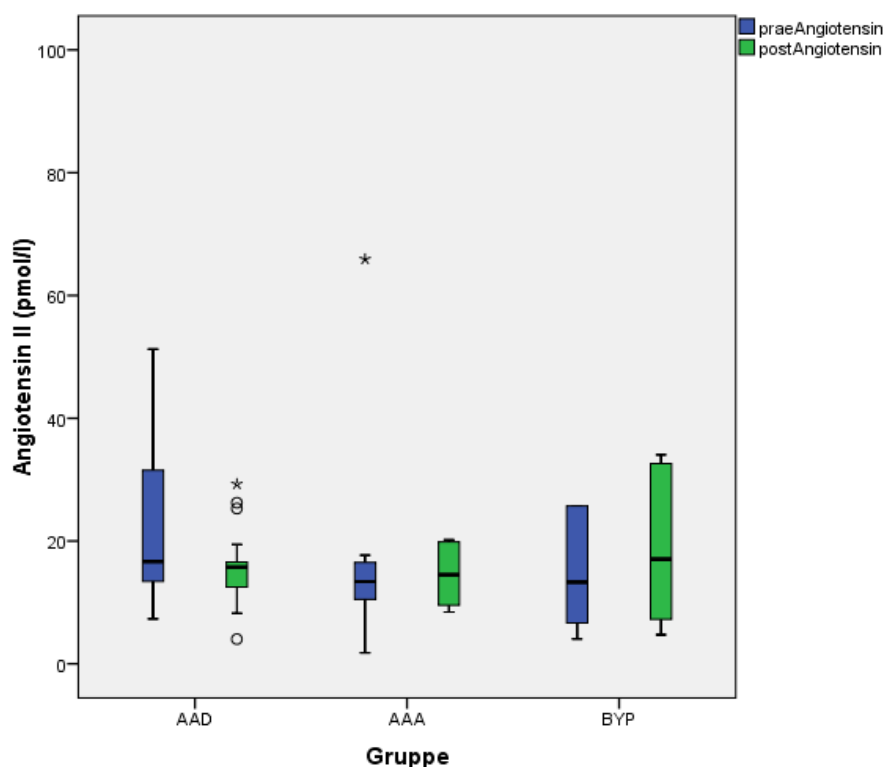


Abbildung 12 Prä- und postoperative Werte und Signifikanzen für Angiotensin-II der Gruppe AAD, AAA und BYP.

3.4.2.2 ADH (Vasopressin)

Tabelle 14 und Abbildung 13 zeigen die prä- und postoperativen Werte für ADH der Gruppen AAD, AAA und BYP. Innerhalb der Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede, zwischen den Gruppen gab es prä- und postoperativ signifikante Unterschiede.

ADH [pgl/ml]	AAD	AAA	BYP	Signifikanz zw. den Gruppen
prä				
Median	38,71	20,40	2,70	+ < 0,0001 ++ < 0,0001 +++ 0,004
gewichtetes Mittel	20,90; 83,51	2,20; 38,47	1,68; 9,15	
Perzentile (25%;75%)				
post				
Median	33,19	11,74	3,35	+ 0,006 ++ < 0,0001
gewichtetes Mittel	13,96; 55,66	3,03; 26,50	2,60; 7,31	
Perzentile (25%;75%)				
Signifikanz zwischen prä-und postoperativem Wert für ADH				
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	

Tabelle 14 Prä- und postoperative Werte und Signifikanzen für ADH der Gruppen AAD, AAA und BYP. . Als signifikant gelten p-Werte <0,05. + Signifikanz zwischen Gruppe AAD, AAA und BYP.

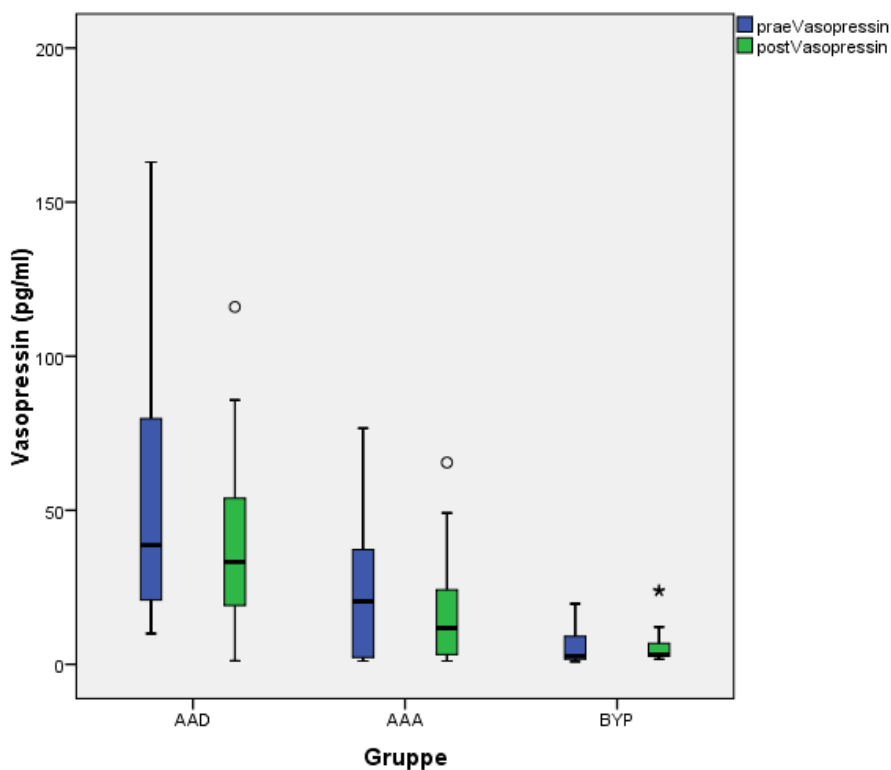


Abbildung 13 Prä- und postoperative Werte und Signifikanzen für ADH der Gruppe AAD, AAA und BYP

3.4.2.3 Natriuretische Peptide

3.4.2.3.1 Pro-ANP

Tabelle 15 und Abbildung 14 zeigen die prä- und postoperativen Werte für pro-ANP der Gruppen AAD, AAA und BYP. Es gab prä- und postoperativ signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sowie signifikante Unterschiede im prä-/postoperativen Vergleich innerhalb der Gruppen.

pro-ANP [nmol/l]	AAD	AAA	BYP	Signifikanz zw. den Gruppen
prä				
Median	4,61	3,72	1,83	++ 0,016
gewichtetes Mittel Perzentile (25%;75%)	2,27; 9,77	1,91; 4,61	1,61; 2,82	
Post				
Median	6,38	4,39	3,72	+ 0,029 ++ 0,024
gewichtetes Mittel Perzentile (25%;75%)	4,42; 14,30	2,69; 5,92	2,85; 5,32	
Signifikanz zwischen prä-und postoperativem Wert für pro-ANP				
Signifikanz	0,010	0,014	0,028	

Tabelle 15 Prä- und postoperative Werte und Signifikanz für pro-ANP der Gruppen AAD, AAA und BYP. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. + Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ++ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und +++ Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP.

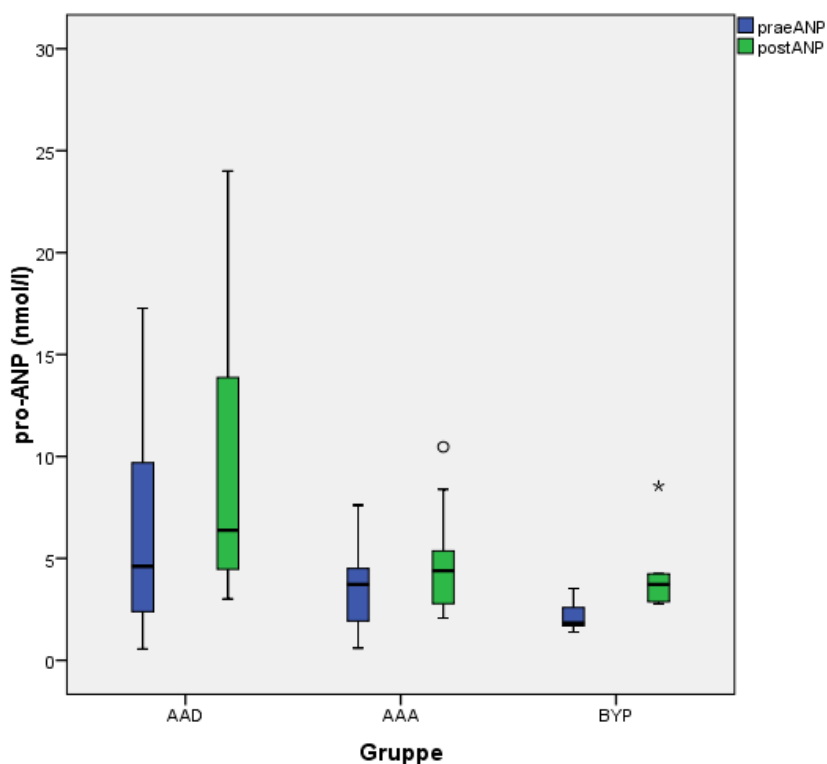


Abbildung 14 Prä- und postoperative Werte und Signifikanz für pro-ANP der Gruppen AAD, AAA und BYP

3.4.2.3.2 NT-pro-BNP

Tabelle 16 und Abbildung 15 zeigen die Werte für NT-pro-BNP der Gruppen AAD, AAA und BYP. Es gab prä- und postoperativ signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sowie signifikante Unterschiede im prä-/postoperativen Vergleich innerhalb der Gruppen.

NT-pro-BNP [fmol/ml]	AAD	AAA	BYP	Signifikanz zw. den Gruppen
prä				
Median	470,42	313,71	93,92	+ 0,028 ++ < 0,0001
gewichtetes Mittel Perzentile (25%;75%)	302,74; 771,12	74,09; 541,31	16,00; 306,80	
Post				
Median	849,52	582,73	276,95	+ 0,012 ++ < 0,0001 +++ 0,039
gewichtetes Mittel Perzentile (25%;75%)	632,83; 1389,55	293,65; 723,95	145,18; 588,53	
Signifikanz zwischen prä-und postoperativem Wert für NT-pro-BNP				
Signifikanz	< 0,0001	< 0,0001	0,002	

Tabelle 16 Prä- und postoperative Werte und Signifikanzen für NT-pro-BNP der Gruppen AAD, AAA und BYP. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. + Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ++ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und +++ Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP.

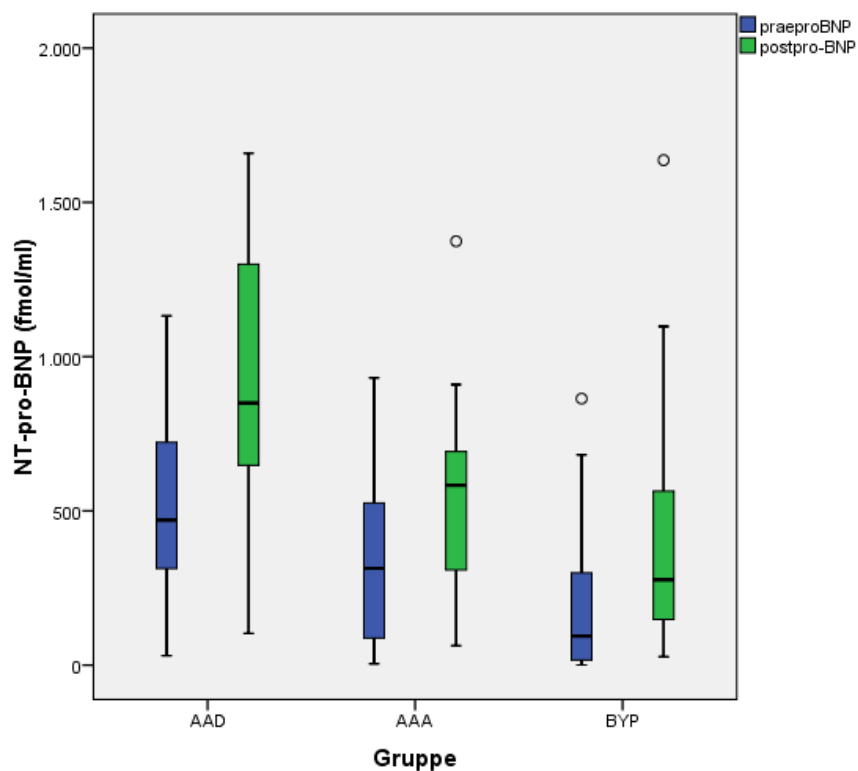


Abbildung 15 Prä- und postoperative Werte und Signifikanzen für NT-pro-BNP der Gruppen AAD, AAA und BYP

3.4.2.4 Katecholamine

3.4.2.4.1 Noradrenalin

Tabelle 17 und Abbildung 16 zeigen die prä- und postoperativen Werte für Noradrenalin der Gruppen AAD, AAA und BYP. Es gab prä- und postoperativ signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sowie signifikante Unterschiede im prä-/postoperativen Vergleich innerhalb der Gruppen.

Noradrenalin [pg/ml]	AAD	AAA	BYP	Signifikanz zw. den Gruppen
prä				
Median	584,90	547,25	496,00	++ 0,021
gewichtetes Mittel Perzentile (25%;75%)	319,90; 1286,95	448,68; 676,73	351,15; 718,00	
post				
Median	773,60	752,30	677,00	n.s.
gewichtetes Mittel Perzentile (25%;75%)	524,10; 1252,25	435,68; 1016,53	424,00; 1077,25	
Signifikanz zwischen prä-und postoperativem Wert für Noradrenalin				
Signifikanz	n.s.	0,020	0,006	

Tabelle 17 Prä- und postoperative Werte und Signifikanz für Noradrenalin der Gruppen AAD, AAA und BYP. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. * Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ++ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und +++ Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP.

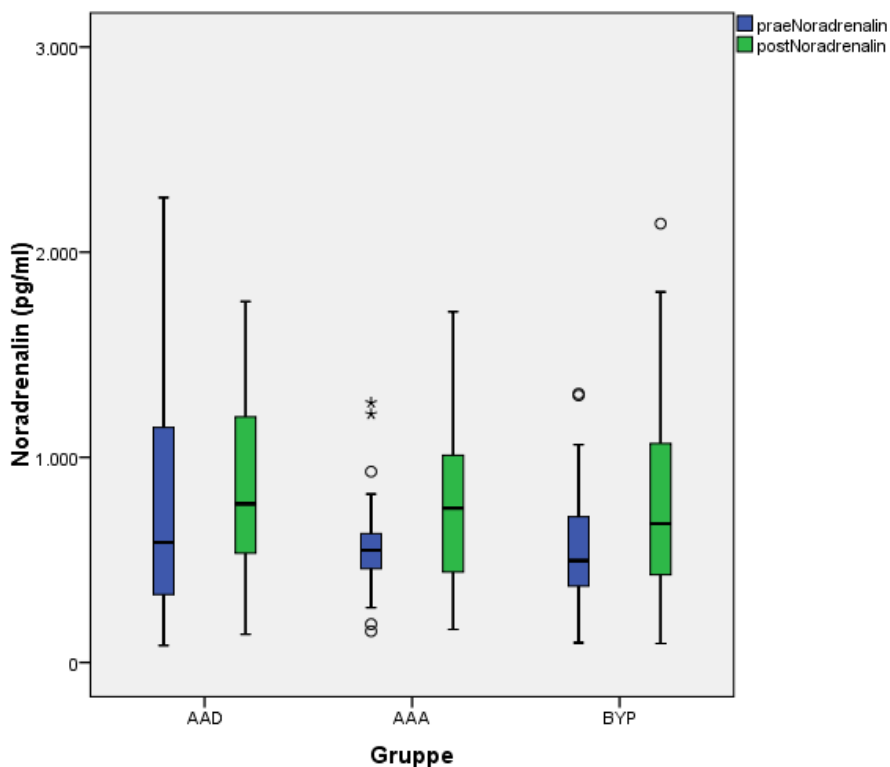


Abbildung 16 Prä- und postoperative Werte und Signifikanz für Noradrenalin der Gruppen AAD, AAA und BYP

3.4.2.4.2 Adrenalin

Tabelle 18 und Abbildung 17 zeigen die prä- und postoperativen Werte für Adrenalin. Es gab prä- und postoperativ signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sowie signifikante Unterschiede im prä-/postoperativen Vergleich innerhalb der drei Gruppen.

Adrenalin [pg/ml]	AAD	AAA	BYP	Signifikanz zw. den Gruppen
prä				
Median	153,40	26,00	39,75	+ < 0,0001 ++ < 0,0001
gewichtetes Mittel Perzentile (25%;75%)	80,93; 673,05	19,50; 85,65	22,00; 57,25	
post				
Median	64,15	46,75	40,30	++ 0,019
gewichtetes Mittel Perzentile (25%;75%)	39,28; 118,53	26,20; 58,78	18,00; 74,75	
Signifikanz zwischen prä-und postoperativem Wert für Adrenalin				
Signifikanz	0,006	n.s.	n.s.	

Tabelle 18 Prä- und postoperative Werte und Signifikanzen für Adrenalin der Gruppen AAD, AAA und BYP. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. + Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ++ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und +++ Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP.

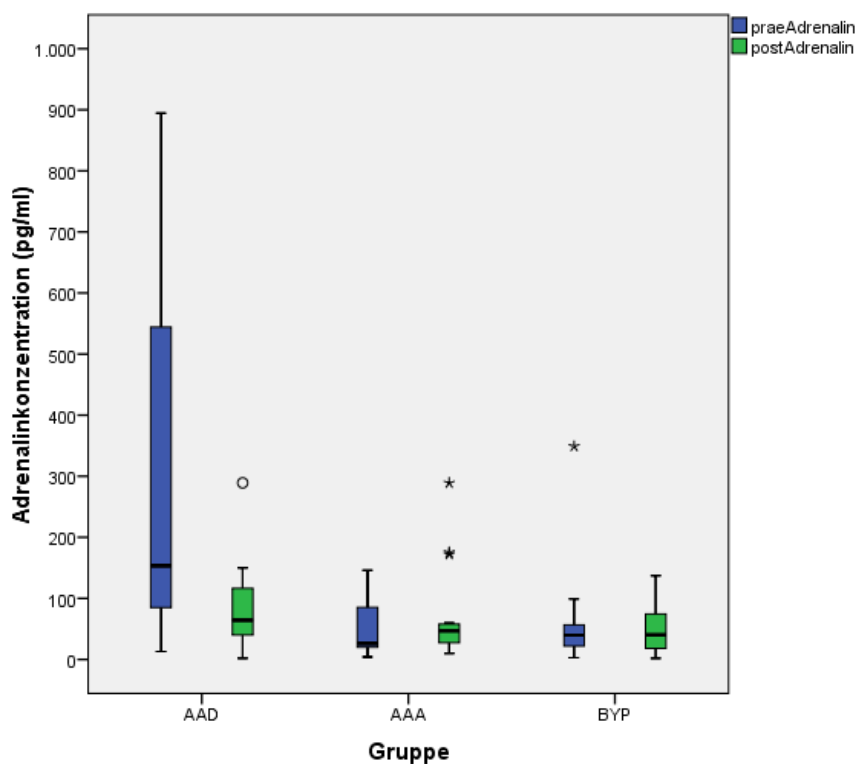


Abbildung 17 Prä- und postoperative Werte und Signifikanzen für Adrenalin der Gruppen AAD, AAA und BYP

3.5 Follow-Up

Tabelle 19 zeigt die Anzahl der Patienten mit kombiniertem Endpunkt und die 30-Tage-Mortalität im Verlauf nach Operation. Der kombinierte Endpunkt wurde als Auftreten eines oder mehrere der folgenden Events definiert: Schlaganfall bzw. neurologisches Event, Notwendigkeit der postoperativen Hämofiltration aufgrund von akutem Nierenversagen sowie Versterben innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation.

Follow-up-Parameter	AAD		AAA		BYP		Sig.
Kombinierter Endpunkt (n, %)	23	43,4	5	15,6	3	6,0	⁺ 0,008 ⁺⁺ < 0,001
30-Tage-Mortalität (n, %)	7	13,2	1	3,1	0	0	⁺⁺ 0,008

Tabelle 19 Follow-up-Parameter und Signifikanzen der Gruppen AAD, AAA und BYP. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. ⁺Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und ⁺⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP.

Abbildung 20 zeigt die Patienten mit kombiniertem Endpunkt der Gruppe AAD, AAA und BYP in Prozent.

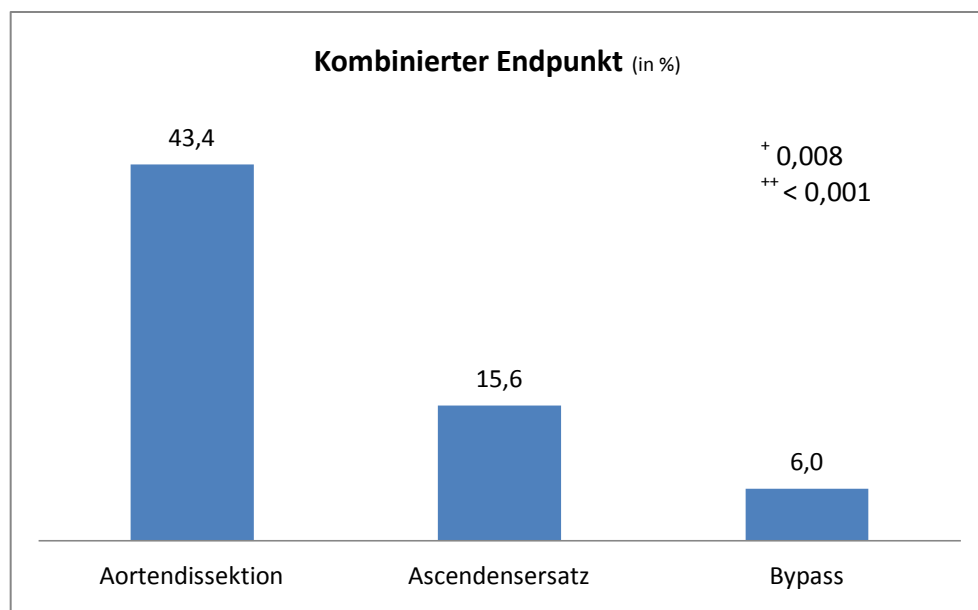


Abbildung 20 Patienten mit komb. Endpunkt der Gruppe AAD, AAA und BYP in Prozent. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. ⁺Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und ⁺⁺⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP.

Abbildung 21 zeigt die Patienten der Gruppe AAD, AAA und BYP in Prozent, die innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation verstarben.

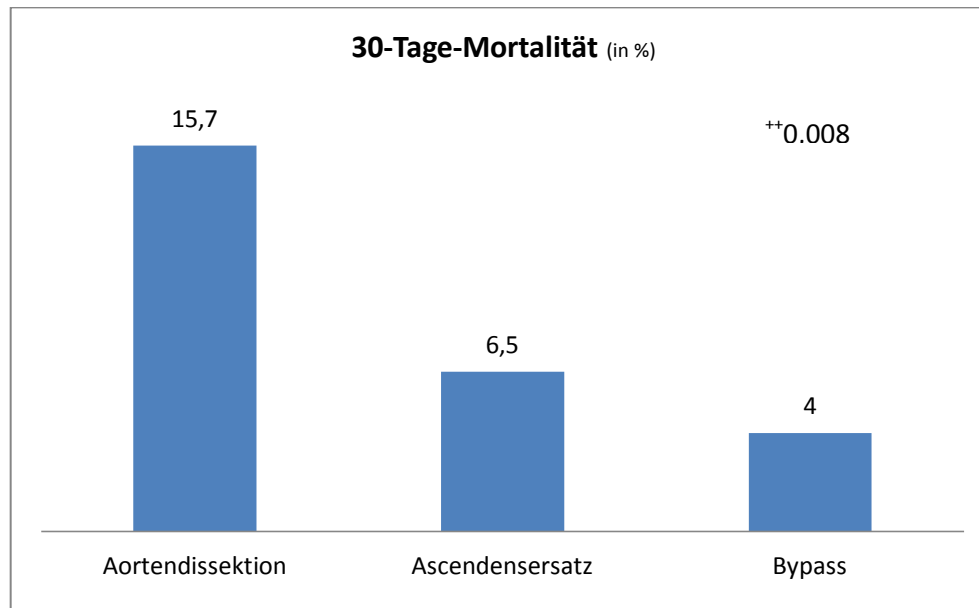


Abbildung 21 30-Tage-Mortalität der Patienten der Gruppen AAD, AAA und BYP in Prozent. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. *Signifikanz zwischen Gruppe AAD und AAA, ** Signifikanz zwischen Gruppe AAD und BYP und *** Signifikanz zwischen Gruppe AAA und BYP.

3.6 Untergruppen der Dissektionspatienten

Innerhalb der Dissektionsgruppe wurden verschiedene Untergruppen genauer statistisch ausgewertet. Zum einen wurden Patienten mit kombiniertem Endpunkt (Gruppe AAD_E) und Patienten ohne kombinierten Endpunkt (Gruppe AAD_{OE}) miteinander verglichen. Zum anderen wurden die überlebenden Patienten der Dissektionsgruppe (Gruppe AAD_L) mit den Dissektionspatienten verglichen, die im Krankenhaus verstarben (Gruppe AAD_V).

3.6.1 Dissektionspatienten ohne und mit kombiniertem Endpunkt (Gruppe AAD_{OE} und Gruppe AAD_E)

Der kombinierte Endpunkt innerhalb der Studiengruppe wurde als Auftreten eines oder mehrerer der folgenden Events definiert: Schlaganfall bzw. neurologisches Event, Notwendigkeit der postoperativen Hämofiltration aufgrund von akutem Nierenversagen sowie Versterben innerhalb der ersten 30 Tage nach der Aortendissektion definiert. Damit gab es innerhalb der Dissektionsgruppe 22 Patienten mit kombiniertem Endpunkt (Gruppe AAD_E) und 31 Patienten ohne kombinierten Endpunkt (Gruppe AAD_{OE}).

3.6.1.1 Präoperative Charakteristika

Tabelle 20 zeigt Mittelwerte, Standardabweichung und Range des Alters bei Operation sowie Mittelwerte und Standardabweichung von BMI und Blutdruck bei Aufnahme der Patienten der Gruppe AAD_{OE} und AAD_E.

Präoperative Parameter	AAD _{OE}	AAD _E	Signifikanz
Alter bei OP in Jahren			
MW ± SE	58,33 ± 15,36	63,68 ± 16,44	n.s.
Range	23,04-79,68	27,12-90,92	
BMI			
MW ± SE	28,80 ± 6,07	28,47 ± 5,96	n.s.
Blutdruck bei Aufnahme in mmHg			
Systolisch (MW ± SE)	126,79 ± 32,60	118,35 ± 41,70	n.s.
Diastolisch (MW ± SE)	68,41 ± 17,77	62,25 ± 21,85	n.s.

Tabelle 20 Präoperative Parameter der Gruppen AAD_{OE} und AAD_E. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. * Signifikanz zwischen Gruppe AAD_{OE} und AAD_E.

3.6.1.2 Euro-SCORE II

Tabelle 21 und Abbildung 22 zeigen Mittelwert und Standardabweichung des Euro-SCORE II für die Gruppe AAD_{OE} und AAD_E. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

	AAD _{OE}	AAD _E	Signifikanz
Euro-SCORE II (MW ± SE)	10,27 ± 2,33	11,96 ± 3,57	n.s.

Tabelle 21 Euro-SCORE II der Gruppen AAD_{OE} und AAD_E. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. * Signifikanz zwischen Gruppe AAD_{OE} und AAD_E.

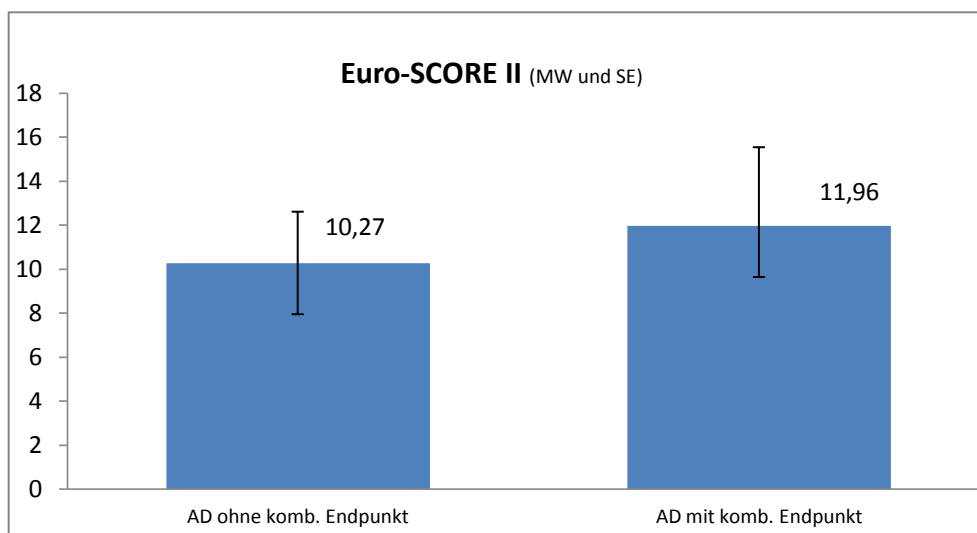


Abbildung 22 Euro-SCORE II der Gruppen AAD_{OE} und AAD_E. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. * Signifikanz zwischen Gruppe AAD_{OE} und AAD_E.

3.6.1.3 Postoperative Phase

Tabelle 22 zeigt Anzahl und Prozentzahlen der Patienten mit postoperativem zerebralem Event und Hämofiltration der Gruppe AAD_E.

Postoperative Parameter	AAD _{OE}		AAD _E	
Zerebrales Ereignis (n, %)	0	0	8	34,8
Hämofiltration (n, %)	0	0	18	78,3

Tabelle 22 Postoperative zerebrale Ereignisse und Hämofiltration der Gruppen AAD_{OE} und AAD_E. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. * Signifikanz zwischen Gruppe AAD_{OE} und AAD_E.

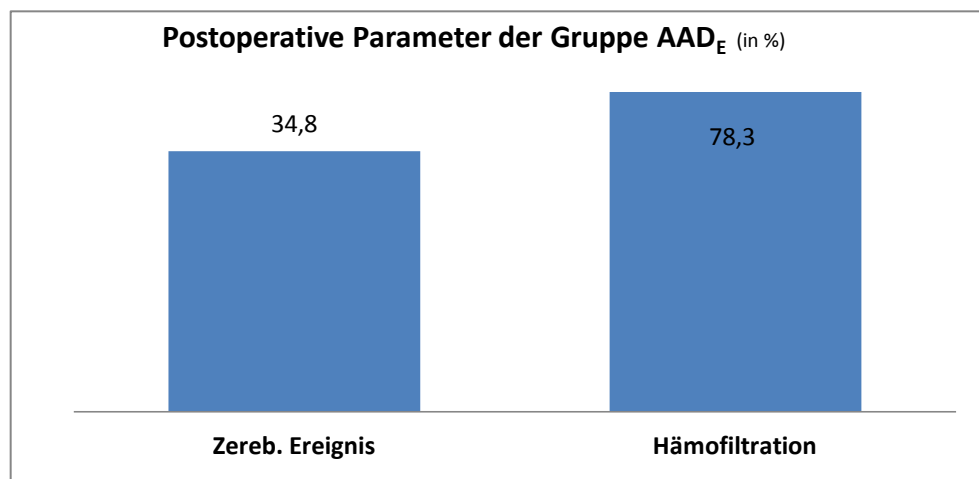


Abbildung 23 Postoperative Parameter der Gruppen AAD_E.

3.6.1.4 Standardlabor

Tabelle 23 zeigt das präoperative Standardlabor mit den Mittelwerten, Standardabweichung und Signifikanzen für die Gruppe AAD_{OE} und AAD_E.

Laborwerte (MW ± SE)	AAD _{OE}	AAD _E	Signifikanz
Natrium [mmol/l]	138,83 ± 2,65	139,27 ± 3,84	n.s.
Kalium [mmol/l]	3,84 ± 0,71	3,89 ± 0,71	n.s.
CRP [mg/l]	29,12 ± 51,45	31,36 ± 49,04	n.s.
Hämoglobin [g/l]	130,23 ± 20,48	127,4 ± 23,23	n.s.
Erythrozyten [10 ⁶ /μl]	4,29 ± 0,63	4,08 ± 0,63	n.s.
Thrombozyten [10 ³ /μl]	208,00 ± 67,25	190,00 ± 50,97	n.s.
Leukozyten [/μl]	11700,3 ± 4466,2	12160,5 ± 4886,5	n.s.

CK max [U/l]	310,85 ± 606,73	133,86 ± 148,91	n.s.
CK-MB max [U/l]	30,69 ± 61,97	21,82 ± 22,33	n.s.
LDH [U/l]	258,79 ± 134,42	193,92 ± 42,24	n.s.
GOT [U/l]	73,44 ± 148,33	42,23 ± 47,33	n.s.
γ-GT [U/l]	54,64 ± 59,83	113,84 ± 198,14	n.s.
Kreatinin [μmol/l]	89,89 ± 44,10	112,73 ± 53,81	+ 0,036

Tabelle 23 MW ± SE des präoperativen Standardlabors und Signifikanzen zwischen Gruppen AAD_{OE} und AAD_E. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. + Signifikanz zwischen Gruppe AAD_{OE} und AAD_E.

3.6.1.5 Zusätzliche Laborparameter

Tabelle 24 zeigt das präoperative Zusatzlabor mit den Mittelwerten, Standardabweichung und Signifikanzen für Angiotensin II, ADH, die natriuretischen Peptide und die Katecholamine für die Gruppe AAD_{OE} und AAD_E.

Laborwerte	AAD _{OE}	AAD _E	Signifikanz
Angiotensin II [pmol/l]			
Median gewichtetes Mittel, Perzentile (25%;75%)	15,36 10,62; 38,39	16,81 13,75; 18,95	n.s.
ADH [pg/ml]			
Median gewichtetes Mittel, Perzentile (25%;75%)	34,73 13,69; 74,49	36,58 22,33; 73,65	n.s.
pro-ANP [nmol/l]			
Median gewichtetes Mittel, Perzentile (25%;75%)	4,68 2,83; 5,97	7,25 2,70; 11,16	n.s.
NT-pro-BNP [fmol/ml]			
Median gewichtetes Mittel, Perzentile (25%;75%)	374,58 126,54; 570,64	425,05 174,63; 767,70	n.s.
Noradrenalin [pg/ml]			
Median gewichtetes Mittel, Perzentile (25%;75%)	530,95 314,05; 1130,125	1145,50 569,85; 5039,75	n.s.
Adrenalin [pg/ml]			
Median gewichtetes Mittel Perzentile (25%;75%)	123,20 29,25; 260,95	213,45 100,55; 1213,93	n.s.

Tabelle 24 Präoperatives Zusatzlabor der Gruppen AAD_{OE} und AAD_E. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. + Signifikanz zwischen Gruppe AAD_{OE} und AAD_E.

3.6.1.6 Follow-up

Tabelle 25 zeigt die 30-Tage Mortalität in Anzahl und Prozent der Patienten der Gruppe AAD_E.

Follow-up-Parameter	AAD _{OE}		AAD _E	
30-Tage-Mortalität (n, %)	0	0	7	30,4

Tabelle 25 Verstorbene Patienten der Gruppe AAD_E in Prozent

3.6.2 Lebende Dissektionspatienten (Gruppe AAD_L) und verstorbene Dissektionspatienten (Gruppe AAD_V)

Weiterhin wurden die Daten der verstorbenen Dissektionspatienten mit denen der überlebenden Dissektionspatienten verglichen. Dabei gab es innerhalb der Dissektionsgruppe 46 Patienten, die überlebten (Gruppe AAD_L) und 7 Patienten, die im Krankenhaus verstarben (Gruppe AAD_V).

3.6.2.1 Präoperative Charakteristika

Tabelle 26 zeigt MW, SE und Range des Alters bei Operation sowie Mittelwerte und Standardabweichung von BMI und Blutdruck der Gruppe AAD_L und AAD_V.

Präoperative Parameter	AAD _L	AAD _V	Signifikanz
Alter bei OP in Jahren			
MW ± SE	59,78 ± 15,46	66,43 ± 18,93	n.s.
Range	23,04 - 83,08	36,99 - 90,92	
BMI			
MW ± SE	28,08 ± 5,29	33,17 ± 9,19	n.s.
Blutdruck bei Aufnahme in mmHg			
Systolisch (MW ± SE)	128,07 ± 35,83	95,00 ± 27,23	n.s.
Diastolisch (MW ± SE)	68,31 ± 18,50	51,43 ± 20,96	n.s.

Tabelle 26 Präoperative Daten Gruppe AAD_L und AAD_V. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. * Signifikanz zwischen Gruppe AAD_L und AAD_V.

3.6.2.2 Euro-SCORE II

Tabelle 27 und Abbildung 24 zeigen Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanz des Euro-SCORE II für die Gruppe AAD_L und AAD_V.

	AAD _L	AAD _V	Signifikanz
Euro-SCORE II (MW ± SE)	10,48 ± 2,52	14,43 ± 3,99	⁺ 0,001

Tabelle 27 Euro-SCORE II der Gruppe AAD_L und AAD_V. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. ⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD_L und AAD_D.

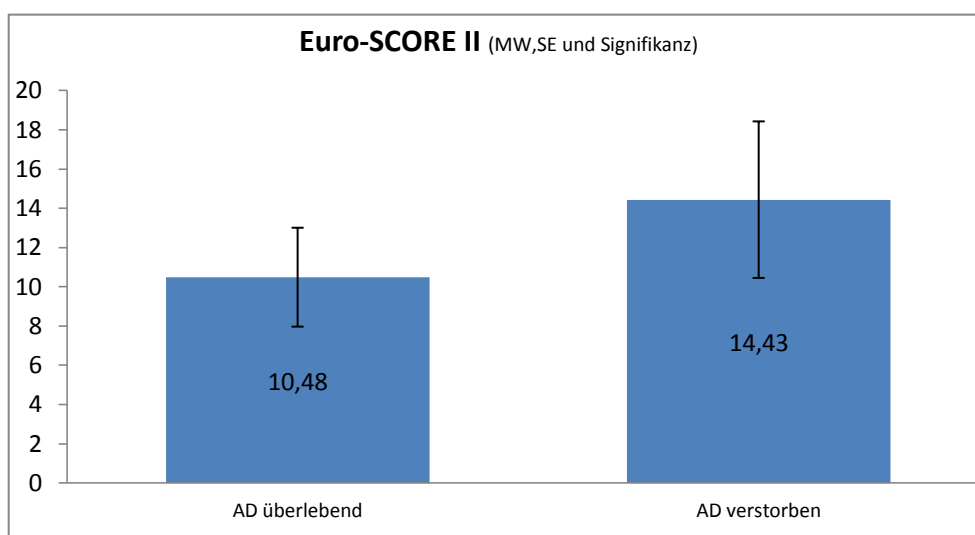


Abbildung 24 Euro-SCORE II der Gruppe AAD_L und AAD

3.6.2.3 Postoperative Phase

Tabelle 28 zeigt die Patienten mit postoperativem zerebralem Event und Hämofiltration der Gruppe AAD_L und AAD_V. Da von den 7 Patienten der Gruppe AAD_V bereits 2 Patienten intraoperativ verstarben, bezieht sich die Statistik auf 5 (= 100%) Patienten.

Postoperative Parameter	AAD _L		AAD _V		Signifikanz
Zerebrales Ereignis (n; %)	8	17,4	0	0	n.s.
Hämofiltration (n, %)	14	30,4	4	80	⁺ 0,028

Tabelle 28 Postoperative zerebr. Ereignisse und Hämofiltration der Gruppe AAD_L und AAD_V. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. ⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD_L und AAD_D.

Abbildung 25 und Abbildung 26 zeigen die Prozentzahl der Patienten mit postoperativem zerebralem Ereignis und postoperativer Hämofiltration der Gruppe AAD_L und AAD_V.

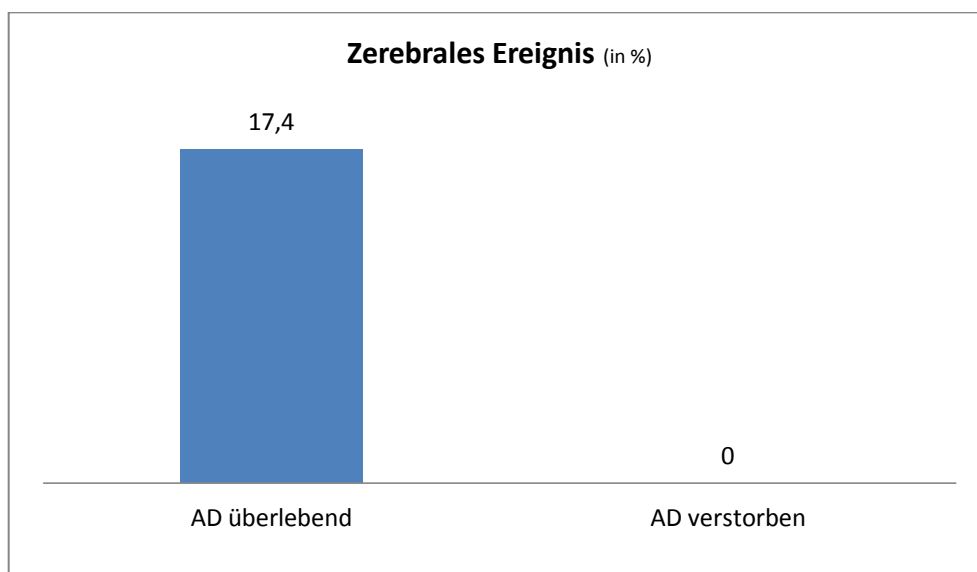


Abbildung 25 Patienten mit zereb. Ereignis der Gruppe AAD_L und AAD_V in Prozent

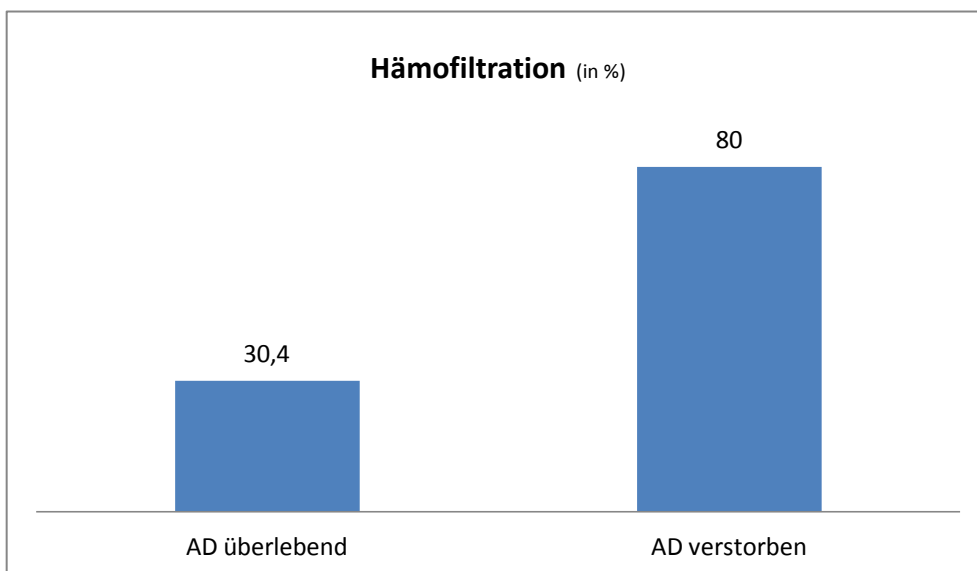


Abbildung 26 Patienten mit Hämofiltration der Gruppe AAD_L und AAD_V in Prozent

3.6.2.4 Standardlabor

Tabelle 29 zeigt das präoperative Standardlabor mit den Mittelwerten, Standardabweichung und Signifikanzen für Natrium, Kalium und CRP sowie Hb, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, CK, CK-MB, LDH, GOT, γ -GT und Kreatinin für die Gruppe AAD_L und AAD_V.

Laborwerte (MW $\pm$ SE)	AAD _L	AAD _V	Signifikanz
Natrium [mmol/l]	138,58 $\pm$ 2,98	141,43 $\pm$ 3,60	n.s.
Kalium [mmol/l]	3,88 $\pm$ 0,73	3,70 $\pm$ 0,51	n.s.
CRP [mg/l]	33,51 $\pm$ 52,46	6,42 $\pm$ 9,14	n.s.
Hämoglobin [g/l]	127,81 $\pm$ 20,30	137,00 $\pm$ 27,99	n.s.
Erythrozyten [10^6 / μ l]	4,18 $\pm$ 0,62	4,35 $\pm$ 0,74	n.s.
Thrombozyten [10^3 / μ l]	206,33 $\pm$ 59,04	166,86 $\pm$ 69,08	n.s.
Leukozyten [/ μ l]	11908,37 $\pm$ 4779,45	11737,14 $\pm$ 3538,03	n.s.
CK max [U/l]	243,65 $\pm$ 508,0	198,40 $\pm$ 220,98	n.s.
CK-MB max [U/l]	27,80 $\pm$ 52,27	20,97 $\pm$ 11,17	n.s.
Myoglobin [μ g/l]	274,67 $\pm$ 601,05	65,50 $\pm$ 30,41	n.s.
LDH [U/l]	232,11 $\pm$ 118,43	234,75 $\pm$ 11,84	n.s.
HBDH [U/l]	180,09 $\pm$ 95,75	171,00 $\pm$????	n.s.
GOT [U/l]	64,12 $\pm$ 122,41	30,25 $\pm$ 10,53	n.s.
γ -GT [U/l]	84,65 $\pm$ 149,64	59,50 $\pm$ 58,68	n.s.
Kreatinin [μ mol/l]	99,29 $\pm$ 51,95	99,33 $\pm$ 28,07	n.s.

Tabelle 29 MW $\pm$ SE des präoperativen Standardlabors und Signifikanzen zwischen Gruppe AAD_L und AAD_V. Als signifikant gelten p-Werte <0,05. *Signifikanz zwischen Gruppe AAD_L und AAD_D.

3.6.2.5 Zusatzlabor

Tabelle 30 zeigt das präoperative Zusatzlabor mit den Mittelwerten, Standardabweichung und Signifikanzen für Angiotensin II, ADH, die natriuretischen Peptide und die Katecholamine für die Gruppe AAD_L und AAD_V.

Laborwerte (MW ± SE)	AAD _L	AAD _V	Signifikanz
Angiotensin II [pmol/l]			
Median gewichtetes Mittel Perzentile (25%;75%)	15,36 10,87; 27,49	17,78 14,61; 104,61	n.s.
ADH [pg/ml]			
Median gewichtetes Mittel Perzentile (25%;75%)	34,60 19,16; 62,08	73,20 24,34; 79,75	n.s.
pro-ANP [nmol/l]			
Median gewichtetes Mittel Perzentile (25%;75%)	5,10 2,98; 7,34	8,12 2,33; 12,72	n.s.
NT-pro-BNP [fmol/ml]			
Median gewichtetes Mittel Perzentile (25%;75%)	396,87 139,33; 577,40	349,90 16,36; 979,20	n.s.
Noradrenalin [pg/ml]			
Median gewichtetes Mittel Perzentile (25%;75%)	660,85 358,15; 1643,58	2278,00 614,00; 11883,10	+ 0,002
Adrenalin [pg/ml]			
Median gewichtetes Mittel Perzentile (25%;75%)	131,10 41,18; 229,88	468,00 239,00; 2107,77	+ 0,012

Tabelle 30 Präoperatives Zusatzlabor der Gruppen AAD_L und AAD_V. Als signifikant gelten p-Werte <0,05⁺ Signifikanz zwischen Gruppe AAD_L und AAD_V.

4 Diskussion

4.1 Präoperative Phase

4.1.1 Demographische Daten

Bei den demographischen Daten fanden sich in der vorliegenden Untersuchung kaum Unterschiede. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Aortendissektion deckte sich mit dem Patientenalter anderer Studien zur akuten Aortendissektion Typ Stanford A (Barbetseas et al., 2008; Evangelista et al., 2012; Golledge und Eagle, 2008; Hansson et al., 2013; Teman et al., 2013). In der Dissektionsgruppe wäre der höchste Blutdruck zu erwarten gewesen. Da in dieser Gruppe aber zur Prophylaxe einer Aortenruptur sofort der Blutdruck medikamentös gesenkt wurde, kam es hier möglicherweise zu dem beobachteten signifikant niedrigeren systolischen und diastolischen Blutdruck.

4.1.2 Vorerkrankungen

Die Unterschiede zwischen den 3 Gruppen bei den Vorerkrankungen spiegeln die eingeschlossene Patientenklientel dieser Gruppen wider. Die Patienten mit dem höchsten Anteil an kardiovaskulären Vorerkrankungen waren wie zu erwarten in Gruppe BYP zu finden. Bei den Patienten der Aorta-Ascendensersatz-Gruppe standen Vorerkrankungen der Herzklappen, vornehmlich der Aortenklappe, im Vordergrund. Bikuspidale Aortenklappen sowie eine Insuffizienz der Aortenklappe, eine Ektasie der Aorta ascendens bzw. ein Aortenaneurysma ebenso wie eine Insuffizienz der Mitralklappe kamen in Gruppe AAA signifikant am häufigsten vor.

4.1.3 Euro-SCORE II

Der 1999 eingeführten Euro-SCORE bzw. der 2011 überarbeitete Euro-SCORE II wird verwendet, um präoperativ die Mortalität für kardiochirurgische Eingriffe während des Krankenhausaufenthalts einzuschätzen (Nashef et al., 2012; Roques et al., 1999). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass sich auch andere Voraussagen über das Outcome von Patienten mit Hilfe dieses Scores getroffen werden können. Dazu gehören ein verlängerter Krankenhausaufenthalt, postoperatives Nierenversagen, eine postoperative Endokarditis, respiratorische Insuffizienz oder Sepsis (Toumpoulis et al., 2005). Auch ein Zusammenhang zwischen dem Euro-SCORE und der Dauer des Intensivaufenthalts konnte gezeigt werden (Messaoudi et al., 2009).

Die deutlich höhere Mortalität von Operationen an der Aorta ascendens spiegelte auch unser Studienkollektiv wider, bei diesen Operationen geht schon der chirurgische Eingriff an der Aorta an sich mit einer längeren Verweildauer auf der Intensivstation einher (De Cocker et al., 2011). Allerdings ist die Aussagekraft des Euro-SCORES im Bezug auf Mortalität und Intensivaufenthalt bei Operationen an der thorakalen Aorta laut aktueller Literatur lange nicht so genau wie beispielsweise bei einer Klappen- oder Bypass-Operation (Chalmers et al., 2013; Ge et al., 2013; Nashef et al., 2012). Vor allem bei akuten Aortendissektionen spielen viele der im Euro-SCORE verwendeten Risikofaktoren nur eine untergeordnete Rolle und die Aussagekraft ist hier deutlich schlechter als bei anderen kardiochirurgischen Krankheitsbildern (Ge et al., 2013). Dennoch hatte der präoperative Score in unserem Kollektiv eine gute Aussagekraft über das Outcome der eingeschlossenen Patienten, die verstorbenen Patienten hatten den höchsten Euro-SCORE.

4.2 Intraoperative Phase

Die Daten der intraoperativen Phase zeigten das aufwendigere Operationsverfahren, die niedrigste Körpertemperatur und somit eine verlängerten Kühlungs- und Aufwärmphase der Patienten, den hohen Anteil an Patienten mit Kreislaufstillstands (KSS) sowie die vergleichsweise längere Dauer des KSS bei den Patienten der Gruppe AAD. Der signifikante Unterschied der Dissektionsgruppe im Vergleich zur Bypassgruppe war durch die notfallmäßig schwierigeren Operationsverhältnisse, die gegebenenfalls schwierige Lokalisation der Dissektion und den somit schwierigeren Prothesenersatz (beispielsweise durch eine Dissektion bis in die supraaortalen Gefäße) zu erklären. Bei Bypassoperationen bzw. Aortenklappenersätzen wird nicht im Kreislaufstillstand und nur in milder Hypothermie operiert, was die kürzeren intraoperativen Zeiten erklärte. Auch der Kreislaufstatus bei Operationsende spiegelte wieder, dass bei den Patienten mit Aortendissektion zusätzlich zum Blutverlust wahrscheinlich auch die massiv ausgeschütteten endogenen Katecholamine ein Problem darstellten, die eine Stabilisierung des Blutdrucks und des Kreislaufs zusätzlich erschwerten.

4.3 Postoperative Phase

Die Gabe von Blutkonzentraten (intra- und postoperativ zusammengefasst) zeigte, dass bei geplanten Operationen im Verhältnis weniger Blutkonserven gegeben werden mussten. Dies erklärt sich durch die Notfallsituation an sich mit dem gegebenenfalls bereits stattgefundenen Blutverlust durch die Dissektion und andererseits durch die Störungen im Gerinnungssystem durch die lange Herz-Lungen-Maschinenzeit und die tiefe Hypothermie.

Auch bei den postoperativen Komplikationen zeigten sich für die zerebralen Ereignisse und für die Hämofiltration deutliche Unterschiede, dies könnte durch die anatomischen Besonderheiten bei der Typ-A Dissektion begründet sein, da hier häufig die supraaortalen Gefäße mit betroffen sind und zu Durchblutungsstörungen führen können. Einen weiteren Risikofaktor stellt prinzipiell auch die Operation im Kreislaufstillstand mit oder ohne selektive Hirnperfusion dar.

Auch in den Untergruppen der Dissektionspatienten zeigte sich ein ähnliches Bild: die Patienten mit schlechterem Outcome (Dissektionspatienten mit kombiniertem Endpunkt und Dissektionspatienten, die verstarben) benötigten häufiger eine postoperative Hämofiltration. Das renale Versagen scheint also, ähnlich wie beim Myokard, die Schwere der Mangelperfusion lebenswichtiger Organ gut darzustellen und könnte möglicherweise ein Prognosefaktor für ein schlechtes Outcome dieser Patienten sein.

4.4 Laborwerte

4.4.1 Standardlabor

Im präoperativen Standardlabor zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Dissektionspatienten und den Patienten, die geplant operiert wurden.

Präoperativ waren die Leukozyten, als Zeichen eines akuten Geschehens, in der Dissektionsgruppe höher. Ebenso waren das Myoglobin, HBDH sowie LDH erhöht. Grund dafür war die kardiale Gewebeschädigung sowie eine intravasale Hämolyse bei den Dissektionspatienten. Die geringeren Thrombozyten dieser Patienten ließen sich durch deren Verbrauch durch Kollagenkontakt des Blutes mit der Tunica media im Bereich der Dissektion werten.

Postoperativ stellten sich höheren LDH-, GOT- und γ -GT- Werten in der Gruppe AAD dar. Die LDH-Erhöhung durch die Operation selbst zeigte sich in allen Gruppen, in der Gruppe AAD kam Gewebsschädigung, Hämolyse und noch immer erhöhte LDH-Werte aufgrund der langen Halbwertszeit hinzu.

Ähnlich verhielt es sich mit den HBDH-Werten, der prä-/postoperative Unterschied war in Gruppe AAA und BYP signifikant, in Gruppe AAD zeigte sich, wohl aufgrund der bereits präoperativ erhöhten Werte kein signifikanter Unterschied. Die postoperative GOT-Erhöhung war als verzögerter Ausdruck der myokardialen Schädigung durch die Aortendissektion zu werten, der maximale GOT-Peak erfolgt in der Regel ca. 2 Tage nach dem akuten Ereignis. Gleiches gilt für γ -GT, die ein sensibler Parameter für hepatische Geschehen ist, jedoch auch bei kardiovaskulären Ereignissen und Minderperfusion steigen kann.

Ansonsten ließen sich im prä-/postoperativen Verlauf vor allem die Auswirkungen der Operation nachweisen. So zeigte sich ein Anstieg des CRP sowie der Thrombozyten in allen 3 Gruppen, die als Konsequenz auf den operativen Eingriff zu werten waren. Der Abfall von Hämoglobin sowie der Erythrozyten in allen Gruppen spiegelte den intraoperativen Blutverlust bzw. postoperative Blutungen wider. Eine Ausnahme stellte der prä- zu postoperative Vergleich der Leukozyten dar. Während die Werte der Patienten in den beiden Kontrollgruppen durch die Operation höchst signifikant stiegen, sanken sie in der Dissektionsgruppe, da die Operation bei diesen Patienten wohl eine Deeskalation der Akutsituation darstellte. Trotzdem waren die postoperativ bestimmten Leukozytenwerte in der Dissektionsgruppe noch höher als in den Kontrollgruppen.

Zusätzlich wurden die präoperativen Standardlabore der Untergruppen innerhalb der Dissektionsgruppe statistisch ausgewertet. Hier zeigte sich bei der Auswertung von Gruppe AAD_{OE} und AAD_E bzw. von Gruppe AAD_L und AAD_V kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

4.4.2 Zusätzliche Laborparameter

4.4.2.1 Angiotensin-II

Bei den Werten für Angiotensin-II zeigten sich sowohl prä- als auch postoperativ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Gleiches galt für den prä- zu postoperativen Vergleich innerhalb der 3 Gruppen.

Auch zwischen den Untergruppen der Dissektionspatienten zeigte sich präoperativ kein signifikanter Unterschied.

4.4.2.2 ADH

Neben der Regulation des Wasserhaushaltes über die bereits erklärten Regelkreise hat ADH weitere Wirkungen, davon auch zahlreiche kardiovaskuläre. So konnten Indrambarya et al. 2009 zeigen, dass die Gabe von ADH die myokardiale Funktion am Mausmodell nach Ischämie des Herzens signifikant verschlechterte, indem es die linksventrikuläre Ejektionsfraktion herab setzte. Als Grund hierfür wurde eine veränderte Kontraktilität der Myokardzellen angenommen. Die Herzfrequenz, sowie die Vor- und Nachlast waren nicht verändert, es zeigte sich jedoch eine erhöhte Mortalität in dieser Tiergruppe. Diese Verschlechterung zeigte sich jedoch nur nach Ischämie des Myokards, in der Kontrollgruppe hatte ADH keinen Einfluss auf die kardiale Funktion.

Hauptaussage einer Studie von Müller et al. 2008 war die Herabsetzung des kardialen Outputs sowie, durch einen erhöhten Gefäßwiderstand, den Blutflusses in der Arteria carotis, der Niere und im Myokard nach akuter experimenteller kardialer Ischämie. Außerdem kam es zur Beeinträchtigung der diastolischen ventrikulären Funktion, die myokardiale Kontraktilität war in dieser Studie unbeeinträchtigt.

Unsere Ergebnisse ließen keine klare Aussage über eine Verschlechterung des kardialen Outcomes durch hohe ADH-Werte zu. Es zeigte sich in der Dissektionsgruppe, deren Patienten das schlechteste Outcome und die höchste Mortalität hatten, die höchsten prä- und postoperativen ADH-Werte. Im postoperativen Verlauf konnte jedoch weder eine schlechtere Ejektionsfraktion bei diesen Patienten festgestellt werden, noch kamen komplexe Herzrhythmusstörungen häufiger als in den anderen Gruppen vor. Zu erwähnen sei, dass es bei 7% der Dissektionspatienten postoperativ zu einem vorübergehenden

Low-cardiac-output-Syndrom kam. Dies könnte darauf hinweisen, dass es bei höheren ADH-Konzentrationen im Blut zeitweise zur Verschlechterung der myokardialen Funktion kommt. Diese Theorie wird dadurch unterstützt, dass auch im Tierversuch von Müller et al. 2008 die Verschlechterung des myokardialen Outputs reversibel war. 40 Minuten nach Beendigung der ADH-Gabe war die kardiale Funktion wieder auf ihrem Ausgangsniveau.

Zwischen den Untergruppen der Dissektionspatienten zeigte sich präoperativ kein signifikanter Unterschied für ADH.

4.4.2.3 Natriuretische Peptide

Natriuretische Peptide werden primär als diagnostischer Marker und zur Therapieüberwachung bei chronischer Herzinsuffizienz verwendet. In verschiedenen Studien konnte aber auch der prognostische Wert von präoperativ abgenommenem pro-ANP und NT-pro-BNP für verschiedene Outcome-Kriterien gezeigt werden.

Luers et al. zeigten im Jahr 2013 in ihrer Studie, dass pro-ANP und NT-pro-BNP prognostische Aussagekraft für die 30-Tage-Mortalität bei Patienten mit akutem Herzversagen, ischämischer oder anderer Ätiologie, haben. Wichtig war hier jedoch, dass die Aussagekraft vom Zeitpunkt der Blutabnahme abhing. Sie war für die Bestimmung von NT-pro-ANP bei Aufnahme mit der Bestimmung von NT-pro-BNP nach 12h vergleichbar gut. Giannakoulas et al. konnten 2010 bei Patienten mit kongenitaler Herzerkrankung, die sich symptomatisch in der Notaufnahme vorstellten, einen hohen Vorhersagewert für das mittelfristige Versterben der Patienten für beide natriuretischen Peptide nachweisen, wobei das Follow-up dieser Studie im Mittel 7,9 Jahre betrug. Auch in einem Kollektiv, dessen Patienten aufgrund eines akuten Myokardinfarkts aufgenommen wurden, konnten die Werte einer einmaligen Bestimmung von NT-pro-ANP und NT-pro-BNP prognostisch mit einem klinisch ungünstigen Outcome in Beziehung gesetzt werden (Squire et al., 2004). Im direkten Vergleich zeigte sich bei alleiniger Verwendung für NT-pro-BNP eine bessere Aussagekraft. Auch McKie et al. konnten in ihrer 9-Jahres-Studie aus dem Jahr 2011, die Patienten aus der Allgemeinbevölkerung einschloss, einen signifikante Vorhersagewert für NT-pro-ANP und NT-pro-BNP in Bezug auf die Mortalität finden.

Für pro-ANP konnte gezeigt werden, dass die Plasmakonzentration sowohl bei Akutpatienten unabhängig vom kardialen Status als auch bei normaler kardialer Funktion bei Aufnahme, ein unabhängiger Prognosefaktor für die 1-Jahres- und für die langfristige Mortalität ist (Lauridsen et al., 2013).

Die Dissektionspatienten unserer Studie zeigten die höchsten pro-ANP-Werte, ihr Outcome war am schlechtesten. Die Patienten mit der niedrigsten Mortalität hatten auch die niedrigsten Plasmaspiegel. Es fiel auf, dass es innerhalb der drei Gruppen von prä- zu postoperativ zu einem signifikanten bzw. hoch signifikanten Anstieg von pro-ANP kam. Zum prä-/postoperativen Vergleich von pro-ANP-Werten gibt es bisher jedoch noch keine Studien. Der postoperative Anstieg lässt vermuten, dass eine herzchirurgische Operation per se Stress auf das Herz ausübt. Der Anstieg in der Bypassgruppe war dabei am geringsten. Dies könnte als Hinweis darauf gewertet werden, dass die Bypassversorgung und/oder der Aortenklappenersatz eine deutliche Entlastung für das insuffiziente Herz darstellt und der Anstieg deshalb geringer ausfällt als in den beiden Gruppen mit Ersatz der Aorta ascendens.

Verschiedene Studien konnten aber auch die renalo- und kardioprotektive Wirkung einer Low-Dose-ANP-Gabe bei Patienten mit kardiovaskulärer Operation zeigen. Mitaka et al. fassten 2011 in ihrer Arbeit 15 Studien zusammen und konnten ein signifikant selteneres Auftreten von Arrhythmien nach Low-Dose-ANP-Gabe zeigen. Im Bezug auf den Herzindex gab es kein eindeutiges Ergebnis. Während Bergman et al. 1996 von einer Herabsetzung nach ANP-Gabe ausgehen, zeigte sich in den Studie von Hayashi et al. aus dem Jahr 2003 ein erhöhter Herzindex. Sezai und Kollegen konnten 2010 wiederum konnten eine signifikant bessere linksventrikuläre Funktion im Follow-up-Zeitraum von 1 Jahr feststellen.

Renal führte die ANP-Gabe zu einer erhöhten glomerulären Filtrationsrate (GFR) (Mitaka et al., 2011; Sezai et al., 2010; Valsson et al., 1996; Voors und van Veldhuisen, 2010), senkte das Kreatinin im Serum (Ambwani et al. 2009; Mitaka et al. 2011; Sezai et al. 2010; Voors und van Veldhuisen 2010) und führte zu einer geringeren Gabe von Furosemid (Mitaka et al., 2011). Außerdem war seltener eine Nierenersatztherapie nötig (Mitaka et al., 2011; Swärd et al., 2004). Außerdem zeigten mehrere postoperative Blutentnahmen eine signifikant verringerte RAAS-Aktivität, was niedrigere Plasmalevel von NT-pro-BNP,

Angiotensin-II und Aldosteron (Sezai et al., 2010) sowie von Renin (Hayashi et al., 2003) zur Folge hatte. In unserer Studie hatten die Patienten der Dissektionsgruppe renal das schlechteste Outcome der 3 Gruppen. Ein Drittel der Patienten kamen postoperativ in ein akutes Nierenversagen. Pro-ANP hatte anscheinend keine renoprotektive Wirkung, da hier wahrscheinlich zu hohe pro-ANP-Spiegel vorkamen. Nigwekar et al. verglichen 2009 die Low-dose- und die High-dose-Gabe von ANP. Sie konnten nur für die Low-dose-Gabe die seltenere Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie sowie eine Verkürzung des Intensiv- und Krankenhausaufenthalts bestätigen. Für die High-dose-Gabe zeigte sich Zunahme von Hypotension und Arrhythmien.

Auch NT-pro-BNP kann als prognostischer Parameter herangezogen werden. McKie et al. konnten 2011 neben der Mortalität zusätzlich einen Vorhersagewert für das Auftreten von Herzversagen und Myokardinfarkten (MI) in ihrem Patientenkollektiv aus der Allgemeinbevölkerung zeigen. In einer Studie von Richards et al. stellte sich NT-pro-BNP als bester Parameter zur Einschätzung der linksventrikulären Funktion bei Patienten mit MI dar. Weiterhin zeigte er sich als unabhängiger Faktor für die Einschätzung von Herzversagen bzw. Versterben der Patienten in den Monaten nach einem Myokardinfarkt (Richards et al., 1999). Hartmann et al. konnten ebenfalls in einer Studie mit MI-Patienten eine prognostische Aussagekraft für NT-pro-BNP zeigen. Die Vorhersagekraft für Herzversagen sowie Versterben im 2-Jahres-Follow-up dieser Patienten war für NT-pro-BNP, hier zusätzlich im Vergleich zu den Katecholaminen untersucht, am stärksten (Hartmann et al., 2003). Einen Zusammenhang zwischen NT-pro-BNP und der Mortalität konnten auch Kragelund et al. 2005 bei ihrem Studienkollektiv mit stabiler koronarer Herzkrankheit zeigen.

Auch für postoperative Outcomekriterien konnte die Gültigkeit von NT-pro-BNP als Marker gezeigt werden. In einer Studie von Sodeck et al. aus dem Jahr 2008 zeigte sich eine signifikante Assoziation eines erhöhten NT-pro-BNP-Wertes mit dem Auftreten von postoperativem Herzversagen. In einem Kollektiv von Patienten, die bei Operation als ASA III oder IV eingestuft wurden, konnte erhöhtes präoperatives NT-pro-BNP ebenfalls als unabhängiger Prognosefaktor für postoperative myokardiale Schädigung festgestellt werden (Oscarsson et al., 2009). Auch ein Zusammenhang mit der Dauer des Intensivaufenthaltes (> 2 Tage), einer verlängerten bzw. höheren Katecholamin-

pflichtigkeit, der häufigere Notwendigkeit einer IABP-Anlage sowie einem postoperativen Nierenversagen konnte nachgewiesen werden (Elíasdóttir et al. 2008). Elíasdóttir et al. konnten im Jahr 2008, Cuthbertson et al. im Jahr 2009 eine erhöhte 30-Tage-Sterblichkeit bei Patienten mit erhöhtem NT-pro-BNP feststellen. Auch in einer Studie aus dem Jahr 2012 konnte bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose eine erhöhte Mortalität bei einem erhöhten NT-pro-BNP-Werten gezeigt werden (Katz et al., 2012). Zudem korreliert der präoperative NT-pro-BNP-Wert gut mit dem Euro-SCORE (Elíasdóttir et al., 2008).

Im Bezug auf die akute Aortendissektion konnten Sbarouni et al. 2007 zeigen, dass präoperativ ein erhöhter Wert für NT-pro-BNP vorlag. Im Vergleich zu Patienten mit chronischem Aneurysma der Aorta ascendens, bei denen NT-pro-BNP ebenfalls erhöht war, zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied (Sbarouni et al. 2007).

In unserem Kollektiv zeigte sich prä- und postoperativ ein signifikanter Unterschied zwischen Dissektions- und Bypasspatienten. Auffallend ist außerdem Anstieg von NT-pro-BNP innerhalb der Gruppen im prä-/postoperativen Vergleich, sehr ähnlich wie bei pro-ANP. Auch hier könnte der geringere Anstieg von NT-pro-BNP in der Gruppe BYP als Hinweis auf eine deutlichere und vor allem schnellere Entlastung des insuffizienten Herzens durch den Bypass bzw. den Klappenersatz im Vergleich zum reinen Aorta Ascendensersatz gewertet werden.

Auch für BNP konnten reno- und kardioprotektive Wirkungen nachgewiesen werden. Eine Gabe von BNP senkte das Kreatinin im Serum, erhöhte die GFR und reduzierte die Anzahl akuter Nierenversagen (Mitaka et al., 2011). Ebenso wurden Intensiv- und Krankenhausaufenthalt verkürzt. Aber auch hier scheint dies nur für die Low-dose-Gabe zu gelten, die Ergebnisse unserer Studie zeigten für NT-pro-BNP, wie auch schon für pro-ANP, ein schlechteres renales Outcome für die Patienten der Dissektionsgruppe mit hohen NT-pro-BNP-Werten.

Zwischen den Untergruppen der Dissektionspatienten zeigte sich präoperativ kein signifikanter Unterschied bei den natriuretischen Peptiden.

4.4.2.4 Katecholamine

Kernthema dieser Arbeit war die Regulierung des Blutdrucks sowie des Kreislaufs über Ausschüttung von Katecholaminen bei Patienten mit Aortendissektion Typ Stanford A. Außerdem stellte sich die Frage, ob die Höhe dieser Katecholamine, also Noradrenalin und Adrenalin, Einfluss auf das Outcome dieser Patienten hat.

Die sympathoadrenerge Aktivierung per se und somit die Ausschüttung von Katecholaminen ist als Hinweis auf eine akut schwere Erkrankung zu sehen, die Ausschüttung von Katecholaminen soll physiologischerweise der Anpassung an das akute kardiale Ereignis sowie der Aufrechterhaltung vitaler Organfunktionen dienen (Karlsberg et al., 1979; Ostrowski et al., 2013). So konnte beispielsweise im Tierversuch gezeigt werden, dass der Verschluss einer Koronararterie zur sofortigen Aktivierung des Sympathikus führte: die Katecholaminspiegel erhöhten sich innerhalb einer Minute nach dem Verschluss, im Verlauf bis auf das 10-fache des Ausgangswerts (Karlsberg et al., 1979). Die adrenerge Reaktion hing dabei quantitativ mit der hämodynamischen Verschlechterung durch den akuten Koronarverschluss zusammen, es zeigte sich also ein Zusammenhang zwischen Katecholaminausschüttung und Größe des Myokardinfarkts. Allerdings kann die Ausschüttung von Katecholaminen selbst auch zur Maladaptation und Organschäden führen. Eine schädliche Wirkung auf die Myozyten zeigten Opie im Jahr 1975. Auch in diesem Zusammenhang ist die Schädlichkeit von der Höhe der Katecholaminausschüttung abhängig, so konnten Ostrowski et al. 2013 direkte Schäden des vaskulären Endotheliums durch hohe Katecholaminkonzentrationen nachweisen.

Für Noradrenalin konnten Waldenström und Kollegen im Jahr 1978 eine direkte Schädigung myokardialer Zellen feststellen. Mikroskopisch beschrieben sie hyperkonzentrierte Myofibrillen sowie geschwollene und desorganisierte Mitochondrien als Zeichen der myokardialen Zellzerstörung. Opie et al. beschrieben 1979 eine vermehrte Freisetzung von LDH aus Myokardzellen nach High-dose-Gabe von Adrenalin als Zeichen der Zellnekrose. Horak et al. konnten 1980 den Zusammenhang zwischen Adrenalinintoxikation und Höhe der LDH-Freisetzung zeigen. Auch eine Medianekrose in der Aorta durch hohe Adrenalinpiegel konnte gezeigt werden (Haft, 1974).

Katecholamine greifen neben der direkten toxischen Wirkung auf die myokardialen Zellen in hoher Konzentration aber auch in den Energiehaushalt des Myokards ein. Sowohl Adrenalin (Opie et al., 1979) als auch Noradrenalin (Waldenström et al., 1978) führten zur dosis-abhängigen Verringerung von Adenosintriphosphat (ATP) und damit zur Reduktion von Energie in myokardialen Zellen. Horak et al. beschrieben 1980 eine dosis-abhängige Erhöhung von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP), also dem Abbauprodukt von ATP im kardialen Gewebe durch Adrenalin. Grund für den erhöhten Bedarf an ATP ist ein Absinken der Effizienz kardialer Arbeit durch Adrenalin (Opie et al., 1979). Folglich führten Katecholamine zu einer Leistungsminderung des Herzens. Trotz vermehrter Arbeit der myokardialen Zellen sank das kardiale Output durch Katecholamingabe, obwohl Adrenalin bzw. Noradrenalin per se eine ino- und chronotrope Wirkung besitzen. Insgesamt führten die Katecholamine über die Steigerung der kardialen Arbeit zu einem unverhältnismäßig erhöhten ATP- und vor allem Sauerstoffverbrauch (Karlsberg et al., 1979; Opie et al., 1979). Damit kommt es durch die Gabe bzw. Ausschüttung von Katecholaminen über einen gesteigerten O₂-Verbrauch reaktiv zu einer hypoxischen Stoffwechsellage, da das Herz auch durch eine Steigerung der Koronarperfusion nicht ausreichend Sauerstoff bereit stellen kann. Akute Krankheitsgeschehen, die zur exzessiven Katecholaminausschüttung führen, sind daher möglicherweise mit dem Geschehen eines Myokardinfarktes vergleichbar.

Auch andere Studien zeigten den Zusammenhang zwischen einer Ausschüttung von Katecholaminen und deren myokardinfarkt-ähnlichen Folgen. So konnte eine myokardiale Schädigung nach Katecholamingabe durch Blättchenaggregation innerhalb kleiner myokardialer Gefäße gezeigt werden (Haft und Fani, 1973; Haft et al., 1972; Haft, 1974; Karlsberg et al., 1979). Auch mikroskopische Läsionen im myokardialen Gewebe durch Katecholamine, die sich wie bei einem Myokardinfarkt darstellten (mitochondriale Schäden, Lipidkörperchen sowie Schäden der Myofibrillen) wies Haft 1974 nach.

Lässt sich aus diesen Zusammenhängen auch eine Vorhersage zwischen Katecholaminsekretion, deren Auswirkungen und somit dem Outcome von Patienten mit akuter Aortendissektion treffen? Die prognostische Aussagekraft von Katecholaminen für verschiedene Outcome-Kriterien konnte bereits in zahlreichen Studien gezeigt werden. Ostrowski et al. 2013 zeigten, dass die Höhe von Adrenalin ein unabhängiger Prognosefaktor für die kurz- und langfristige Mortalität sowie für Herzversagen bei

Patienten mit STEMI war. Die Höhe von Adrenalin korrelierte dabei mit der Schwere der Erkrankung (Ostrowski, et al. 2013; Oswald et al. 1986). Auch bei Traumapatienten war Adrenalin unabhängig mit der 30-Tage-Mortalität assoziiert (Johansson et al., 2012).

Ist die Höhe von Katecholaminen auch ein guter Prognosefaktor für die akute Aortendissektion? Für Patienten mit Myokardinfarkt stellt NT-pro-BNP den besser verwertbaren Prognoseparameter im Vergleich zu den Katecholaminen dar (Hartmann et al., 2003). Als Grund dafür führen Hartmann et al. den unterschiedlichen Aktivierungsweg von Natriuretischen Peptiden und Katecholaminen an. Die Ausschüttung Natriuretischer Peptide wird hauptsächlich von lokalen Faktoren beeinflusst, im Falle des akuten MI folglich von der ventrikulären Überlastung und dem erhöhten Wandstress (Hartmann et al., 2003).

Die Aktivierung des Sympathikus und damit der Katecholaminausschüttung werden hauptsächlich durch Schmerz, Stress und Angst ausgelöst. Die Freisetzung von Noradrenalin wird lokal reguliert, es wird aus postganglionären Nervenenden des Sympathikus im Myokard freigesetzt (Staszewska-Barczak, 1971). Die Dissektion führt somit sicherlich zum einen durch Schmerz, zum anderen durch die akute kardiale Belastung zur Ausschüttung von Noradrenalin. Allerdings spielt Noradrenalin als lokaler Mediator bei einem systemischen Krankheitsgeschehen wie der akuten Aortendissektion nur eine untergeordnete Rolle. In unserer Studie zeigte sich dazu passend präoperativ nur ein Unterschied zwischen den beiden Kontrollgruppen für Noradrenalin. Als Grund für diesen Unterschied war die gestörte Regulation des Blutdrucks aufgrund der Ektasie der Aorta ascendens in Gruppe AAA zu sehen. Durch die Aortenektasie und die konsekutive Aortenklappeninsuffizienz kommt es zur chronischen Volumenbelastung des Herzens und folglich zu erhöhten Noradrenalinspiegeln im Plasma. Das akute Geschehen der Aortendissektion hingegen scheint bei den Patienten in Gruppe AAD nicht die ausgeprägte Noradrenalinausschüttung zu verursachen wie die chronische Volumenbelastung. Ausgelöst durch die Operation und durch den Einsatz der HLM kam es innerhalb der Kontrollgruppen zum Anstieg beim prä- zu postoperativen Vergleich. Im Gegensatz dazu wurde die Kreislauf- und Blutdrucksituation bei den Patienten in der Dissektionsgruppe durch den Prothesenersatz im Vergleich zur präoperativen Notfallsituation deutlich verbessert und die Ausschüttung von Noradrenalin sank, hier zeigte sich ein Abfall von prä- zu postoperativ.

Die Ausschüttung von Adrenalin hingegen erfolgt reflektorisch über kardiale Rezeptoren im Infarktgebiet sowie an dessen Grenze, dabei spielen sowohl vagale, extravagale als auch Reflexe des Splanchnikusgebiets eine Rolle (Karlsberg et al., 1979; Staszewska-Barczak, 1971). Adrenalin ist folglich als das systemische Katecholamin zu sehen, während Noradrenalin lokal als Neurotransmitter agiert. Da die akute Aortendissektion als systemisches Krankheitsgeschehen zu betrachten ist, bei dem lokale Einflüsse einen verhältnismäßig kleineren Einfluss haben, spielt Adrenalin hier als Prognosefaktor eine viel wichtigere Rolle als beispielsweise beim MI. Denn neben den kardialen Rezeptoren spielen auch die arteriellen Barorezeptoren in der Tunica media und der Tunica adventitia des Arcus aortae, des Sinus caroticus sowie in anderen Arterien eine wichtige Rolle der Regulation der Adrenalinsekretion. Sie nehmen, auch im Falle eines akuten Krankheitsgeschehens, eine zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung des Blutdrucks und einer ausreichenden Organdurchblutung ein. Bei einer Aortendissektion kommt es zu einer Abnahme des transmuralen Drucks im Aortenbogen, die Stimulation der Barorezeptoren sinkt und dadurch verringern diese ihre Impulsfrequenz. Folglich nimmt die Aktivität des Parasympathikus ab, die sympathische Aktivität steigt und Adrenalin wird aus dem Nebennierenmark freigesetzt.

Dass Adrenalin das wichtigere Katecholamin bei der Aortendissektion ist, zeigten auch unsere Ergebnisse. Der Mechanismus zur Regulierung des Blutdrucks schien in dieser Notfallsituation nicht ausreichend gegriffen zu haben und führte, aufgrund der fehlenden negativen Rückkoppelung, zur überschießenden Adrenalin ausschüttung.

Die postoperativ höheren Adrenalinwerte in der Ascendensgruppe im Vergleich zur Bypassgruppe könnten Hinweis auf eine zusätzliche Störung des chronisch veränderten Regelkreis bei der Resektion der Barorezeptoren sein, die anscheinend noch deutlich größeren Einfluss auf die Katecholaminausschüttung hat als die kardiochirurgische Operation an sich.

Im prä-/postoperativen Vergleich sahen wir nur in der Dissektionsgruppe einen signifikanten Abfall. Es stellt sich die Frage, ob möglicherweise die sehr hohen präoperativen Adrenalinwerte oder auch der steile Abfall Gründe für den schlechteren postoperativen Verlauf und das schlechtere Outcome dieser Patienten darstellen, denn die Dissektionspatienten hatten deutlich schlechtere postoperative Verläufe und eine höhere Krankenhaussterblichkeit als die Patienten der beiden Kontrollgruppen. Weiter zu

hinterfragen ist deshalb, ob es innerhalb der Dissektionsgruppe relevante Unterschiede der Adrenalinwerte gab und wie sich die Verläufe dieser Patienten im Vergleich zueinander darstellten.

Zwischen der Untergruppe AAD_L und der Untergruppe AAD_V zeigte sich präoperativ, dass die Patienten, die noch im Krankenhaus verstarben deutlich höher Plasmaspiegel sowohl von Noradrenalin als auch von Adrenalin hatten. Dabei zeigen die höheren Plasmaspiegel von Noradrenalin die Schwere des kardialen Geschehens: die akute Aortendissektion führt zu einer akuten Herzinsuffizienz, die das Myokard im Vergleich zu einer chronischen Herzinsuffizienz schwerer kompensieren kann. Die oben ausgeführten Auswirkungen von Katecholaminen, die über eine katecholamin-induzierte Erhöhung des ATP-Verbrauchs und einen reaktiven O₂-Mangel zu einem MI-ähnlichen Zustand führen, aggravierern die Situation zusätzlich.

Die höheren Plasmaspiegel von Adrenalin als systemisch wirksames Katecholamin weisen auf das generalisierte Problem der Organdurchblutung hin, welches bei den verstorbenen Patienten anscheinend gravierender war als bei den Patienten, die überlebten. Vor allem die kardiale, aber auch die renale Perfusion, stellte hier ein großes Problem dar. Dies zeigte sich eindrucksvoll beim Vergleich der postoperativen Verläufe.

4.5 Follow-Up

Der postoperative Follow-up-Zeitraum betrug 30 Tage. Die folgenden Ereignisse wurden allein oder in Kombination als kombinierter Endpunkt definiert: Notwendigkeit einer postoperativen Hämofiltration aufgrund von akutem Nierenversagen, ein postoperativer Schlaganfall bzw. ein neurologisches Event oder das Versterben innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation. Wie bereits in den postoperativen Details beschrieben waren in der Dissektionsgruppe postoperativ die zerebralen Ereignisse, die Notwendigkeit einer postoperativen Hämofiltration und folglich ein kombinierter Endpunkt am häufigsten. Eine zentrale Rolle spielte die postoperative Hämofiltration, das renale Versagen war als Folge der unzureichenden Kreislaufaufrechterhaltung und Organperfusion während der akuten Dissektion zu werten. Zahlreiche Studien zeigten den Zusammenhang zwischen einem akuten Nierenversagen und dem postoperativen Outcome bei kardiochirurgischen Patienten.

Cooper et al. zeigten in ihrer Studie aus dem Jahr 2006 den prognostischen Wert der präoperativen GFR für die operative Mortalität von ACVB-Patienten. Eine verschlechterte postoperative Nierenfunktion zeigte neben einer erhöhten Mortalität auch einen Zusammenhang mit postoperativen Komplikationen wie beispielsweise einem Schlaganfall oder Re-Operation (Cooper et al., 2006). Eine höhere Langzeit-Mortalität bei akutem Nierenversagen von kardiochirurgischen Patienten konnte auch besonders für Patienten mit höhergradigem (RIFLE-I und RIFLE-F) Nierenversagen gezeigt werden (Lopez-Delgado et al., 2013). Auch eine aktuelle Studie von Machado et al. aus dem Jahr 2014 konnte, unter Verwendung der KDIGO-Klassifikation, eine geringfügige Verschlechterung der Nierenfunktion als Prognosefaktor für eine erhöhte 30-Tage-Mortalität bei ACVB und Klappenpatienten zeigen. Eine Erholung der Nierenfunktion hingegen war bei ACVB-Patienten mit einem besseren Outcome assoziiert (Dardashti et al., 2014).

Zusätzlich zur renalen Minderperfusion hatten die Dissektionspatienten die höchsten Katecholaminwerte, auch in den Untergruppen AAD_L (Überlebende) und AAD_V (Verstorbene) zeigte sich die zentrale Rolle dieser beiden Kriterien: Die Patienten, die verstarben, hatten sowohl die höchsten Adrenalinwerte als auch am häufigsten die Notwendigkeit einer Hämofiltration. Deshalb stellt sich die Frage, ob das Auftreten eines akuten Nierenversagens und die Höhe der Katecholaminausschüttung zusammenhängen. Kam es auch hier zur katecholamin-induzierten Erhöhung des ATP-Verbrauchs und somit über einen reaktiven O₂-Mangel zur renalen Minderperfusion ähnlich wie im Myokard? Es ist anzunehmen, dass die exzessive Katecholaminausschüttung, vor allem von Adrenalin, auch renal zu einer sich selbst verschlimmernden Stoffwechsellage führte.

Die Wirkung von Adrenalin beschränkt sich wahrscheinlich nicht auf Myokard und Niere, auch in allen anderen Organen könnte Adrenalin über die oben genannten Mechanismen zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führen. Als Hinweis auf diese Theorie könnte auch das Versterben im 30-Tage-Follow-up gewertet werden. 13,2 % der Patienten mit akuter Aortendissektion Typ Stanford A verstarben, im Vergleich hoch signifikant mehr als in der Bypass-Gruppe unseres Studienkollektives. Todesursache dieser Patienten war der Tod durch Entwicklung eines Schockgeschehens und damit eines Multiorganversagens. Als Ursache dafür war am ehesten eine Minderperfusion

lebenswichtiger Organe zu sehen. O₂- Bedarf und -angebot gerieten hierdurch in ein Missverhältnis. Die massive Ausschüttung von Katecholaminen verschlimmerte die Situation, da diese den O₂-Bedarf und den ATP-Verbrauch, wie bereits erläutert, zusätzlich erhöhte. Die Patienten gerieten so in eine Stoffwechselstörung, die letztlich zu Schock und Multiorganversagen führte.

Möglicherweise wäre eine Blockade der endogenen Katecholaminausschüttung mit beispielsweise α - und β -Blockern ein protektiver Therapieansatz und könnte die Mortalitätsrate der akuten Typ A Dissektion verringern.

4.6 Einschränkungen der Studie

Verschiedene Aspekte führen zu Einschränkungen dieser Studie. Primär ist die Aussagekraft unserer Ergebnisse aufgrund des Studiendesigns eingeschränkt, da es sich um eine nicht randomisierte, retrospektive Studie handelt.

Als weitere Gründe für eine eingeschränkte Aussagekraft sind die Umstände der präoperativen Blutentnahme bei den Patienten mit akuter Aortendissektion zu sehen. Diese Blutabnahme fand unter Notfallbedingungen statt, bei den Patienten der beiden Kontrollgruppen erfolgte die Blutabnahme bei der elektiven Aufnahme. In der normalen Aufnahmesituation ist der Patient auch aufgeregt, befindet sich aber nicht in einer solchen Ausnahmesituation wie ein Patient vor einer lebensentscheidenden Operation. Insofern sind die beiden Situationen nicht uneingeschränkt vergleichbar. Des Weiteren erhielten die Patienten der Dissektionsgruppe präoperativ zur Senkung und Stabilisierung des Blutdrucks Medikamente, folglich wurde in die Regulation des Blutdrucks eingegriffen, was ebenfalls Auswirkungen auf die Laborparameter gehabt haben könnte. Auch die Zeitdauer, die bis zur Operation der Dissektionspatienten verging und somit auch die davon abhängigen Auswirkung und Folgen der Dissektion, könnten zu einer Beeinflussung der Studienergebnisse geführt haben.

5 Zusammenfassung

Die akute Aortendissektion Typ Stanford A ist eines der lebensbedrohlichsten und am schwierigsten zu behandelnden Krankheitsbilder in der Medizin. Im Falle einer akuten Aortendissektion kommt es durch das Zerreißen der Aortenwand und durch die gestörten Druckverhältnisse zu einer veränderten Impulsfrequenz der Barorezeptoren wodurch vermehrt Katecholamine ausgeschüttet werden. Vermutlich durch dissektionsbedingte fehlende negative Rückkoppelung über die in ihrer Funktion gestörten Barorezeptoren kommt es zu einer stark erhöhten endogenen Katecholaminausschüttung. Ziel dieser Arbeit war es, diese endogen ausgeschütteten Katecholamine bei Patienten mit einer akuten Aortendissektion Typ Stanford A zu analysieren.

Untersucht wurden drei Gruppen von Patienten: Patienten mit einer akuten Aortendissektion Typ A, die primär nicht katecholaminpflichtig waren (Gruppe AAD, n= 53), Patienten mit einem Aneurysma der Aorta ascendens, um auch den Einfluss eines elektiven Ersatzes der Aorta ascendens beurteilen zu können (Gruppe AAA, n= 32) und Patienten mit einer elektiven coronaren Bypassversorgung und/oder Aortenklappenersatz, um den Einfluss des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine an sich zu erfassen (Gruppe BYP, n= 50). In der Gruppe der Dissektionspatienten wurden noch Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse erfolgte mit einem kombinierten Endpunkt aus dem Auftreten eines neurologischen Ereignisses und/oder akutem Nierenversagen mit Hämofiltration und/oder Versterben innerhalb der ersten 30 Tage nach der Aortendissektion (Gruppen AAD_{OE} und AAD_E). Die andere Subgruppenanalyse teilte die Dissektionspatienten in eine Gruppe von Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage nach der Aortendissektion überlebten (AAD_L) und in eine Gruppe verstorbener Dissektionspatienten (AAD_V). Neben demographischen, prä-, intra- und postoperativen Daten wurden auch diverse Laborparameter prä- und postoperativ erfasst. Dazu zählten unter anderem Adrenalin, Noradrenalin, ADH, pro-ANP, NT-pro-BNP und Angiotensin-II.

Die demographischen Daten der drei Gruppen unterschieden sich kaum. Der Euroscore war bei den verstorbenen Patienten am höchsten. Die Operationen bei den Dissektionspatienten dauerten erwartungsgemäß am längsten, diese Patienten waren am instabilsten, benötigten die meisten Blutkonzentrate, hatten die meisten neurologischen

Ereignisse und benötigten häufiger eine Hämofiltration auf Grund eines akuten Nierenversagens. In den Subgruppenanalysen zeigte sich, dass Patienten mit der Notwendigkeit der Hämofiltration ein schlechteres Outcome hatten. Es gab bei den Dissektionspatienten diverse Unterschiede im Standardlabor im Vergleich zu den Kontrollgruppen, die vor allem die Parameter betrafen, die auf eine myokardiale Gewebeschädigung und Hämolyse hinweisen. Die Gruppe der Dissektionspatienten hatte außerdem die höchsten Konzentrationen an ADH, pro-ANP, NT-pro-BNP und Noradrenalin. Außerdem waren vor allem die Adrenalinkonzentrationen in der Dissektionsgruppe hochsignifikant höher als bei den Kontrollgruppen (AAD 153,40 pg/ml, AAA 26,00 pg/ml, BYP 39,75 pg/ml, $p < 0,0001$ AAD vs. AAA, $p < 0,0001$ AAD vs. BYP). Dieses Ergebnis wurde in der Subgruppenanalyse noch einmal deutlicher: bei den Patienten mit einem kombinierten Endpunkt hatten sich die Adrenalinkonzentrationen im Vergleich zu den Patienten ohne kombinierten Endpunkt ungefähr verdoppelt (AAD_{OE} 123,20 pg/ml, AAD_E 213,45 pg/ml, $p = 0,05$). 13,2% der Patienten mit akuter Aortendissektion Typ Stanford A verstarben. Bei diesen Patienten war die Adrenalinkonzentration ungefähr um das 3,5-fache im Vergleich zu den lebenden Patienten erhöht (AAD_L 131,10 pg/ml, AAD_V 468,00 pg/ml, $p = 0,012$). Todesursache dieser Patienten war die Entwicklung eines Schockgeschehens und damit eines Multiorganversagens am ehesten durch eine Minderperfusion der lebenswichtigen Organe.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine hohe Katecholaminausschüttung als Prognosefaktor für ein schlechteres Outcome der Dissektionspatienten zu werten ist. Die durch eine akute Aortendissektion entstandene Situation führte zu einem Missverhältnis von O₂- Bedarf und -angebot und wurde durch die exzessive und kaum regulierbare Katecholaminausschüttung zusätzlich verschlimmert. Möglicherweise findet sich hier ein therapeutischer Ansatzpunkt, indem beispielsweise über eine medikamentöse α - oder β -Blockade die ungünstigen Katecholamineffekte reduziert werden können.

6 Literaturverzeichnis

- Ambwani, J., Ubhrani, D., Saad, R., Dunning, J. (2009). Could atrial natriuretic peptide be a useful drug therapy for high-risk patients after cardiac surgery? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 8, 474–8.
- Anagnostopoulos, C. E., Prabhakar, M. J., Kittle, C. F. (1972). Aortic dissections and dissecting aneurysms. *The American Journal of Cardiology*, 30, 263–73.
- Bachet, J., Goudot, B., Dreyfus, G., Brodaty, D., Dubois, C., Delentdecker, P., ... Guilmet, D. (2000). Surgery of acute type A dissection: what have we learned during the past 25 years? *Zeitschrift Für Kardiologie*, 89, 47–54.
- Barbetseas, J., Alexopoulos, N., Brili, S., Aggeli, C., Chrysohoou, C., Frogoudaki, A., ... Stefanadis, C. (2008). Atherosclerosis of the aorta in patients with acute thoracic aortic dissection. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 72, 1773–6.
- Bergman, A., Odar-Cederlöf, I., Westman, L., Ohqvist, G. (1996). Effects of human atrial natriuretic peptide in patients after coronary artery bypass surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 10, 490–6.
- Beridze, N., Frishman, W. H. (2012). Vascular Ehlers-Danlos syndrome: pathophysiology, diagnosis, and prevention and treatment of its complications. *Cardiology in Review*, 20, 4–7.
- Bondy, C. A. (2008). Aortic Dissection in Turner Syndrome. *Current Opinion in Cardiology*, 23, 519–526.
- Bonnefoy, E., Godon, P., Kirkorian, G., Chabaud, S., Touboul, P. (2005). Significance of serum troponin I elevation in patients with acute aortic dissection of the ascending aorta. *Acta Cardiologica*, 60, 165–70.
- Booher, A. M., Isselbacher, E. M., Nienaber, C. A., Trimarchi, S., Evangelista, A., Montgomery, D.G., Froehlich, J. B., Ehrlich, M. P., ... Eagle, K. A. (2013). The IRAD classification system for characterizing survival after aortic dissection. *American Journal of Medicine*, 126, 730.e19–730.e24.
- Boor, P. J., Yang, Y., Gong, B. (2006). Role of the media in vascular injury: atherosclerosis and dissection. *Toxicologic Pathology*, 34, 33–8.
- Cachovan, M. (1991). Aortendisektion. In *Thieme's Innere Medizin*. K. Alexander, W. G. Daniel, H. C. Dieneret al. Stuttgart - New York, Georg Thieme Verlag, 71–74.
- Cavanzo, F. J., Taylor, B. H. (1969). Effect of pregnancy on the human aorta and its relationship to dissecting aneurysms. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 105, 567–8.

- Chalmers, J., Pullan, M., Fabri, B., McShane, J., Shaw, M., Mediratta, N., Poullis, M. (2013). Validation of EuroSCORE II in a modern cohort of patients undergoing cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 43, 688–94.
- Chen, K., Varon, J., Wenker, O. C., Judge, D. K., Fromm, R. E. J., Sternbach, G. L. (1997). Acute Thoracic Aortic Dissection: the Basics. *The Journal of Emergency Medicine*, 15, 859–867.
- Chiu, K. W. H., Lakshminarayan, R., Ettles, D. F. (2012). Acute aortic syndrome: CT findings. *Journal of Clinical Radiology*, 68, 741–748.
- Conzelmann, L. O., Hoffmann, I., Blettner, M., Kallenbach, K., Karck, M., Dapunt, O., ... Weigang, E. (2012). Analysis of risk factors for neurological dysfunction in patients with acute aortic dissection type A: data 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*, 42, 557–65.
- Cooper, W. A., O'Brien, S. M., Thourani, V. H., Guyton, R. A., Bridges, C. R., Szczech, L. a, ... Peterson, E. D. (2006). Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation*, 113, 1063–70.
- Cuthbertson, B. H., Croal, B. L., Rae, D., Gibson, P. H., McNeilly, J. D., Jeffrey, R. R., ... Hillis, G. S. (2009). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *British Journal of Anaesthesia*, 103, 647–53.
- Daily, P. O., Trueblood, H. W., Stinson, E. B., Wuerflein, R. D., Shumway, N. E. (1970). Management of Acute Aortic Dissections. *The Annals of Thoracic Surgery*, 10, 237-247.
- Dardashti, A., Ederoth, P., Algotsson, L., Brondén, B., Bjursten, H. (2014). Incidence, dynamics, and prognostic value of acute kidney injury for death after cardiac surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 147, 800–7.
- De Cocker, J., Messaoudi, N., Stockman, B. A., Bossaert, L. L., Rodrigus, I. E. R. (2011). Preoperative prediction of intensive care unit stay following cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 39, 60–7.
- DeBakey, M. E., McCollum, C. H., Crawford, E. S., Morris, G. C., Howell, J., Noon, G. P., Lawrie, G. (1982). Dissection and dissecting aneurysms of the aorta: Twenty-year follow-up of five hundred twenty-seven patients treated surgically. *Surgery*, 92, 1118–34.
- DeSanctis, R. W., Doroghazi, R. M., Austen, W. G., Buckley, M. J. (1987). Aortic Dissection. *The New England Journal of Medicine*, 317, 1060–1067.

- Di Eusanio, M., Trimarchi, S., Patel, H. J., Hutchison, S., Suzuki, T., Peterson, M. D., ... Braverman, A. C. Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, Eagle KA, F. R. (2013). Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 145, 385-390.
- Dietz, H. C., Cutting, C. R., Pyeritz, R. E., Maslen, C. L., Sakail, L. Y., Corson, G. M., ... Francomano, C. A. (1991). Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*, 352, 337-9.
- Eagle, K. A., Isselbacher, E. M., DeSanctis, R. W. (2002). Cocaine-Related Aortic Dissection in Perspective. *Circulation*, 105, 1529–1530.
- Ehrlich, M. P., Ergin, M. A., McCullough, J. N., Lansman, S. L., Galla, J. D., Bodian, C. A., ... Griepp, R. B. (2000). Results of immediate surgical treatment of all acute type A dissections. *Circulation*, 102, III248–52.
- Elíasdóttir, S. B., Klemenzson, G., Torfason, B., Valsson, F. (2008). Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 52, 182–7.
- Erasmí, A. W., Sievers, H.-H., Bechtel, J. F. M., Hanke, T., Stierle, U., Misfeld, M. (2007). Remodeling or reimplantation for valve-sparing aortic root surgery? *The Annals of Thoracic Surgery*, 83, 752–6.
- Erbel, R. (2001). Diseases of the thoracic aorta. *Heart (British Cardiac Society)*, 86, 227–34.
- Erbel, R., Alfonso, F., Boileau, C., Dirsch, O., Eber, B., Haverich, A., ... Providencia, L. A. (2001). Diagnosis and management of aortic dissection. *European Heart Journal*, 22, 1642–81.
- Evangélista, A., Carro, A., Moral, S., Teixido-Tura, G., Rodriguez-Palomares, J. F., Cuéllar, H., Garcia-Dorado, D. (2013). Imaging modalities for the early diagnosis of acute aortic syndrome. *Nature Reviews Cardiology*, 10, 477–486.
- Evangelista, A., Flachskampf, F. a, Erbel, R., Antonini-Canterin, F., Vlachopoulos, C., Rocchi, G., ... Plonska-Gosciniak, E. (2010). Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *European Journal of Echocardiography : The Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, 11, 645–58.
- Fann, J. I., Smith, J. A., Miller, D. C., Mitchell, R. S., Moore, K. A., Grunkemeier, G., ... Shumway, N. E. (1995). Surgical Management of Aortic Dissection During a 30-Year Period. *Circulation*, 92, 113–121.
- Ge, Y., Sun, L., Zhu, J., Liu, Y., Cheng, L., Chen, L., ... Liu, W. (2013). Can EuroSCORE II Predict the Mortality and Length of Intensive Care Unit Stay after Total Aortic Arch

- Replacement with Stented Elephant Trunk Implantation for DeBakey Type I Aortic Dissection? *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 61, 564-8.
- Geirsson, A., Szeto, W. Y., Pochettino, A., McGarvey, M. L., Keane, M. G., Woo, Y. J., ... Bavaria, J. E. (2007). Significance of malperfusion syndromes prior to contemporary surgical repair for acute type A dissection: outcomes and need for additional revascularizations. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 32, 255-62.
- Giannakoulas, G., Dimopoulos, K., Bolger, A. P., Tay, E. L., Inuzuka, R., Bedard, E., ... Gatzoulis, M. a. (2010). Usefulness of natriuretic Peptide levels to predict mortality in adults with congenital heart disease. *The American Journal of Cardiology*, 105, 869-73.
- Golledge, J., Eagle, K. A. (2008). Acute aortic dissection. *Lancet*, 372, 55-66.
- Guo, D. C., Pannu, H., Tran-Fadulu, V., Papke, C. L., Yu, R. K., Avidan, N., ... Milewicz, D. M. (2007). Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nature Genetics*, 39, 1488-93.
- Haft, J. I. (1974). Cardiovascular Injury Induced By Sympathetic Catecholamines. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 17, 73-86.
- Haft, J. I., Fani, K. (1973). Intravascular Platelet Aggregation in the Heart Induced by Stress. *Circulation*, 47, 353-358.
- Haft, J. I., Kranz, P. D., Albert, F. J., Fani, K. (1972). Intravascular Platelet Aggregation in the Heart Induced by Norepinephrine: Microscopic Studies. *Circulation*, 46, 698-708.
- Hagan, P. G., Nienaber, C. A., Isselbacher, E. M., Bruckman, D., Karavite, D. J., Russman, P. L., ... Eagle, K. A. (2000). The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *JAMA*, 283, 897-903.
- Hake, U., Oelert, H. (1992). Chirurgische Therapie der thorakalen Aortendissektion. *Herz*, 17, 357-376.
- Hansson, E. C., Dellborg, M., Lepore, V., Jeppsson, A. (2013). Prevalence, indications and appropriateness of antiplatelet therapy in patients operated for acute aortic dissection: associations with bleeding complications and mortality. *Heart (British Cardiac Society)*, 99, 116-21.
- Hartmann, F., Kurowski, V., Maghsoudi, A., Kurz, T., Schwarz, M., Bonnemeier, H., ... Richardt, G. (2003). Plasma catecholamines and N-terminal proBNP in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Zeitschrift Für Kardiologie*, 92, 73-81.
- Hayashi, Y., Ohtani, M., Hiraishi, T., Kobayashi, Y., Nakamura, T. (2003). Synthetic Human alpha-Atrial Natriuretic Peptide Infusion in Management After Open Heart Operations. *ASAIO Journal*, 49, 320-324.

- Hirst, A. E., Johns, V. J., Kime, S. W. (1958). Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medecine (Baltimore)*, 37, 217–79.
- Horak, A. R., Podzuweit, T., Opie, L. H. (1980). Cyclic AMP as mediator of catecholamine-induced enzyme release from isolated perfused working rat heart. *Advances in Myocardiology*, 1, 367–73.
- Hume, D. M., Porter, R. R. (1963). Acute dissecting aortic aneurysms. *Surgery*, 53, 122–54.
- Indrambarya, T., Boyd, J. H., Wang, Y., McConechy, M., Walley, K. R. (2009). Low-dose vasopressin infusion results in increased mortality and cardiac dysfunction following ischemia-reperfusion injury in mice. *Critical Care (London, England)*, 13, R98.
- Johansson, P. I., Stensballe, J., Rasmussen, L. S., Ostrowski, S. R. (2012). High circulating adrenaline levels at admission predict increased mortality after trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 72, 428–436.
- Karlsberg, R. P., Penkoske, P. A., Cryer, P. E., Corr, P. B., Roberts, R. (1979). Rapid activation of the sympathetic nervous system following coronary artery occlusion : relationship to infarct size , site , and haemodynamic impact. *Cardiovascular Research*, 13, 523–531.
- Kastrup, M., Braun, J., Kaffarnik, M., Von Dossow-Hanfstingl, V., Ahlborn, R., Wernecke, K.-D., Spies, C. (2013). Catecholamine Dosing And Survival In Adult Intensive Care Unit Patients. *World Journal of Surgery*, 37, 766–73.
- Katz, M., Tarasoutchi, F., Pesaro, A. E., Lopes, R. D., Spina, G. S., Vieira, M. L., Grinberg, M. (2012). Natriuretic peptides and long-term mortality in patients with severe aortic stenosis. *The Journal of Heart Valve Disease*, 21, 331–6.
- Khalil, A., Helmy, T., Tarik, T., Porembka, D. T. (2007). Aortic pathology: aortic trauma, debris, dissection and aneurysm. *Critical Care Medicine*, 35, 392–400.
- Khandheria, B. K., Tajik, A. J., Taylor, C. L., Safford, R. E., Miller, F. A. J., Stanson, A. W., ... Seward, J. B. (1989). Aortic dissection: review of value and limitations of two-dimensional echocardiography in a six-year experience. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2, 17–24.
- Kosuge, M., Uchida, K., Imoto, K., Hashiyama, N., Ebina, T., Hibi, K., ... Kimura, K. (2013). Frequency and Implication of ST-T Abnormalities on Hospital Admission Electrocardiograms in Patients With Type A Acute Aortic Dissection. *The American Journal of Cardiology*, 112, 424–9.
- Kragelund, C., Grønning, B., Køber, L., Hildebrandt, P., Steffensen, R. (2005). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*, 352, 666–75.

- Lauridsen, B. K., Iversen, K., Hunter, I., Bay, M., Kirk, V., Nielsen, O. W., ... Goetze, J. P. (2013). ProANP plasma measurement predicts all-cause mortality in acutely hospitalised patients: a cohort study. *BMJ Open*, 3, e003288.
- Levinson, D. C., Edmeades, D. T., Griffith, G. C. (1950). Dissecting Aneurysm of the Aorta: Its Clinical, Electrocardiographic and Laboratory Features: A Report of Fifty-eight Autopsied Cases. *Circulation*, 1, 360–387.
- Liao, M., Zou, S., Weng, J., Hou, L., Yang, L., Zhao, Z., ... Jing, Z. (2011). A microRNA profile comparison between thoracic aortic dissection and normal thoracic aorta indicates the potential role of microRNAs in contributing to thoracic aortic dissection pathogenesis. *Journal of Vascular Surgery*, 53, 1341–1349.
- Lin, A. E., Lippe, B., Rosenfeld, R. G. (1998). Further Delineation of Aortic Dilation, Dissection and Rupture in Patients With Turner Syndrome. *Pediatrics*, 102, e12.
- Loeys, B. L., Chen, J., Neptune, E. R., Judge, D. P., Podowski, M., Holm, T., ... Dietz, H. C. (2005). A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nature Genetics*, 37, 275–81.
- Lopez-Delgado, J. C., Esteve, F., Torrado, H., Rodríguez-Castro, D., Carrio, M. L., Farrero, E., ... Manez, R. (2013). Influence of acute kidney injury on short- and long-term outcomes in patients undergoing cardiac surgery: risk factors and prognostic value of a modified RIFLE classification. *Critical Care (London, England)*, 17, R293.
- Luers, C., Sutcliffe, A., Binder, L., Irle, S., Pieske, B. (2013). NT-proANP and NT-proBNP as prognostic markers in patients with acute decompensated heart failure of different etiologies. *Clinical Biochemistry*, 46, 1013–9.
- Machado, M. N., Nakazone, M. A., & Maia, L. N. (2014). Prognostic Value of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes Definition and Staging (KDIGO) Criteria. *PLoS One*, 9, e98028.
- Macura, K. J., Corl, F. M., Fishman, E. K., Bluemke, D. A. (2003). Pathogenesis in Acute Aortic Syndromes : Aortic Dissection, Intramural Hematoma and Penetrating Atherosclerotic Aortic Ulcer. *American Journal of Roentgenology*, 181, 309–316.
- Massimo, C. G., Presenti, L. F., Favi, P. P., Ponzalli, M., Marranci, P., Crisci, C., ... Zocchi, C. (1990). Excision of the Aortic Wall in the Surgical Treatment of Acute Type-A Aortic Dissection. *The Annals of Thoracic Surgery*, 50, 274–276.
- Masuda, Y., Yamada, Z., Morooka, N., Watanabe, S., Inagaki, Y. (1991). Prognosis of patients with medically treated aortic dissections. *Circulation*, 84, III7–13.

- McKie, P. M., Cataliotti, A., Sangaralingham, S. J., Ichiki, T., Cannone, V., Bailey, K. R., ... Burnett, J. C. (2011). Predictive utility of atrial, N-terminal pro-atrial, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides for mortality and cardiovascular events in the general community: a 9-year follow-up study. *Mayo Clinic Proceedings*, 86, 1154–60.
- Messaoudi, N., De Cocker, J., Stockman, B. a, Bossaert, L. L., Rodrigus, I. E. R. (2009). Is EuroSCORE useful in the prediction of extended intensive care unit stay after cardiac surgery? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 36, 35–9.
- Mitaka, C., Kudo, T., Haraguchi, G., Tomita, M. (2011). Cardiovascular and renal effects of carperitide and nesiritide in cardiovascular surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care (London, England)*, 15, R258.
- Müller, S., How, O.-J., Hermansen, S. E., Stenberg, T. A., Sager, G., Myrmel, T. (2008). Vasopressin impairs brain, heart and kidney perfusion: an experimental study in pigs after transient myocardial ischemia. *Critical Care (London, England)*, 12, R20.
- Murray, C. A., Edwards, J. E. (1973). Spontaneous Laceration of Ascending Aorta. *Circulation*, 47, 848–858.
- Nashef, S. A. M., Roques, F., Sharples, L. D., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A. R., Lockowandt, U. (2012). EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 41, 734–44.
- Neri, E., Toscano, T., Papalia, U., Frati, G., Massetti, M., Capannini, G., ... Sassi, C. (2001). Proximal aortic dissection with coronary malperfusion: presentation, management, and outcome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 121, 552-60.
- Nienaber, C. A., Eagle, K. A. (2003). Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management: Part I: from etiology to diagnostic strategies. *Circulation*, 108, 628–35.
- Nienaber, C. A., Kodolitsch, Y. von, Petersen, B., Loose, R., Helmchen, U., Haverich, A., Spielmann, R. P. (1995). Intramural Hemorrhage of the Thoracic Aorta Diagnostic and Therapeutic Implications. *Circulation*, 92, 1465-72.
- Nigwekar, S. U., Navaneethan, S. D., Parikh, C. R., Hix, J. K. (2009). Atrial natriuretic peptide for preventing and treating acute kidney injury (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD006028.
- Opie, L. H. (1975). Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infarction. Relation to myocardial ischemia and infarct size. *The American Journal of Cardiology*, 36, 938–53.
- Opie, L. H., Thandroyen, F. T., Muller, C., Bricknell, O. L. (1979). Adrenaline-induce "Oxygen-wastage" and Enzyme Release from Working Rat Heart. Effects of Calcium Antagonism, Beta-blockade, Nicotinic Acid and Coronary Artery Ligation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 11, 1073–1094.

- Orihashi, K. (2012). Acute type a aortic dissection: for further improvement of outcomes. *Annals of Vascular Diseases*, 5, 310–20.
- Oscarsson, A., Fredrikson, M., Sörliden, M., Anskär, S., Gupta, A., Swahn, E., Eintrei, C. (2009). Predictors of cardiac events in high-risk patients undergoing emergency surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 53, 986–94.
- Ostrowski, S. R., Pedersen, S. H., Jensen, J. S., Mogelvang, R., Johansson, P. I. (2013). Acute myocardial infarction is associated with endothelial glycocalyx and cell damage and a parallel increase in circulating catecholamines. *Critical Care (London, England)*, 17, R32.
- Oswald, G. a, Smith, C. C., Betteridge, D. J., Yudkin, J. S. (1986). Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 293, 917–22.
- Prêtre, R., Segesser, L. K. Von. (1997). Aortic Dissection. *The Lancet*, 349, 1461–1464.
- Quint, L. E., Platt, J. F., Sonnad, S. S., Deeb, G. M., Williams, D. M. (2003). Aortic intimal tears: detection with spiral computed tomography. *Journal of Endovascular Therapy*, 10, 505-10.
- Rahnavardi, M., Yan, T. D., Bannon, P. G., Wilson, M. K. (2011). Aortic valve-sparing operations in aortic root aneurysms: remodeling or reimplantation? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 13(2), 189–97.
- Richards, A. M., Nicholls, M. G., Yandle, T. G., Ikram, H., Espiner, E. A., Turner, J. G., ... Smyth, D. W. (1999). Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. *Heart*, 81, 114–120.
- Roberts, W. C. (1981). Aortic dissection: anatomy, consequences and causes. *American Heart Journal*, 101, 195–214.
- Roques, F., Nashef, S. a, Michel, P., Gauducheau, E., de Vincentiis, C., Baudet, E., ... Thulin, L. (1999). Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 15, 816–22.
- Rylski, B., Hoffmann, I., Beyersdorf, F., Suedkamp, M., Siepe, M., Nitsch, B., ... Weigang, E. (2014). 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. *Annals of Surgery*, 259, 598-604.
- Sbarouni, E., Georgiadou, P., Marathias, A., Geroulanos, S., Kremastinos, D. T. (2007). D-dimer and BNP levels in acute aortic dissection. *International Journal of Cardiology*, 122, 170–172.

- Schäfers, H.-J., Rossaint, R. (2003). Aortendissektion. In *Klinische Grundlagen der Herz- und Thoraxchirurgie*, 111–117.
- Schnitker, M. A., Bayer, C. A. (1944). Dissection Aneurysm Of The Aorta In Young Individuals, Particularly In Association With Pregnancy. With Report Of A Case*. *Annals of Internal Medicine*, 20, 486–511.
- Sezai, A., Hata, M., Niino, T., Yoshitake, I., Unosawa, S., Wakui, S., ... Minami, K. (2010). Continuous low-dose infusion of human atrial natriuretic peptide in patients with left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose Human ANP Infusion Therapy during cardi. *Journal of the American College of Cardiology*, 55, 1844–51.
- Shiga, T., Wajima, Z., Apfel, C. C., Inoue, T., Ohe, Y. (2006). Diagnostic Accuracy of Transesophageal Echocardiography, Helical Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging for Suspected Thoracic Aortic Dissection. *JAMA*, 166, 1350–1356.
- Silbernagel, S., Despopoulos, A. (2003). Herz und Kreislauf. Aus *Taschenatlas der Physiologie*, 186–221.
- Sodeck, G., Domanovits, H., Schillinger, M., Janata, K., Thalmann, M., Ehrlich, M. P., ... Laggner, A. (2008). Pre-operative N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts outcome in type A aortic dissection. *Journal of the American College of Cardiology*, 51, 1092–7.
- Spittell, P. C., Spittell, J. A., Joyce, J. W., Tajik, A. J., Edwards, W. D., Schaff, H. V., & Stanson, A. W. (1993). Clinical Features and Differential Diagnosis of Aortic Dissection: Experience With 236 Cases (1980 Through 1990). *Mayo Clinic Proceedings*, 68, 642–651.
- Squire, I. B., Brien, R. J. O., Demme, B., Davies, J. E., Ng, L. L. (2004). N-terminal pro-atrial natriuretic peptide (N-BNP) in the prediction of death and heart failure in unselected patients following acute myocardial infarction. *Clinical Science*, 107, 309–316.
- Staszewska-Barczak, J. (1971). The Reflex Stimulation of Catecholamine Secretion during the Acute Stage of Myocardial Infarction in the Dog. *Clinical Science*, 41, 419–439.
- Suzuki, T., Distant, A., Zizza, A., Trimarchi, S., Villani, M., Salerno Uriarte, J. A., ... Eagle, K. (2009). Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience. *Circulation*, 119, 2702–7.
- Svensson, L. G., Labib, S. B., Eisenhauer, A. C., Butterly, J. R. (1999). Intimal Tear Without Hematoma : An Important Variant of Aortic Dissection That Can Elude Current Imaging Techniques. *Circulation*, 99, 1331–1336.

- Swärd, K., Valsson, F., Odencrants, P., Samuelsson, O., Ricksten, S. E. (2004). Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Critical Care Medicine*, 32, 1310–5.
- Teman, N. R., Peterson, M. D., Russo, M. J., Ehrlich, M. P., Myrmel, T., Upchurch, G. R., ... Patel, H. J. (2013). Outcomes of patients presenting with acute type A aortic dissection in the setting of prior cardiac surgery: an analysis from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Circulation*, 128, 180–5.
- Toumpoulis, I. K., Anagnostopoulos, C. E., Swistel, D. G., DeRose, J. J. (2005). Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after cardiac surgery? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 27, 128–33. 0
- Valsson, F., Ricksten, S. E., Hedner, T., Lundin, S. (1996). Effects of atrial natriuretic peptide on acute renal impairment in patients with heart failure after cardiac surgery. *Intensive Care Medecine*, 22, 230–6.
- Van Laer, L., Proost, D., Loeys, B. L. (2013). Educational paper. Connective tissue disorders with vascular involvement: from gene to therapy. *European Journal of Pediatrics*, 172, 997–1005.
- Voors, A. A., van Veldhuisen, D. J. (2010). Cardiorenal effects of recombinant human natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(17), 1852–3.
- Waldenström, A. P., Hjalmarson, A. C., Thornell, L. (1978). A Possible Role of Noradrenaline in the Developement of Myocardial Infarction. *American Heart Journal*, 95, 43–51.
- Weigang, E., Nienaber, C. A., Rehders, T. C. (2008). Management von Patienten mit Aortendisektion. *Deutsches Ärzteblatt*, 105, 639–645.
- Westover, A. N., Nakonezny, P. A. (2011). Aortic Dissection in Young Adults Who Abuse Amphetamines. *American Heart Journal*, 160, 315–321.
- Wilson, S. K., Hutchins, G. M. (1982). Aortic dissecting aneurysms: causative factors in 204 subjects. *Archives of Pathology and Laboratory Medecine*, 106, 175–80.
- Yağdi, T., Atay, Y., Cikirikçioğlu, M., Boğa, M., Posacioğlu, H., Özbaran, M., ... Büket, S. (2000). Determinants of early mortality and neurological morbidity in aortic operations performed under circulatory arrest. *Journal of Cardiac Surgery*, 15, 186–93.

7 Bildquellenverzeichnis

Abbildung 1: Heuser, J., „Aufbau der Aortenwand“, „Aortendissektion“,

<http://de.wikipedia.org/wiki/Aortendissektion>, 23.10.2013

Abbildung 2: Heuser, J., „Einblutung nach Intimaeinriss“, „Aortendissektion“,

<http://de.wikipedia.org/wiki/Aortendissektion>, 23.10.2013

Abbildung 3: Erbel, R., Alfonso, F., Boileau, C., Dirsch, O., Eber, B., Haverich, A., ...

Providencia, L. A. (2001). „Differentiation of classes 1–5 of aortic dissection“, *Diagnosis and management of aortic dissection. European heart journal*, 22(18), 1642–81. doi:10.1053/euhj.2001.2782

Abbildung 4: Svensson, L. G., Labib, S. B., Eisenhauer, A. C., & Butterly, J. R. (1999).

„Classes of aortic dissection“, *Intimal Tear Without Hematoma : An Important Variant of Aortic Dissection That Can Elude Current Imaging Techniques. Circulation*, 99(10),1331–1336. doi:10.1161/01.CIR.99.10.1331

Abbildung 5: Masuda, Yamada, Morooka, Watanabe, & Inagaki. (1991) “Line graph

showing survival curves for medically treated patients with aortic dissection“, *Prognosis of patients with medically treated aortic dissections.pdf*.

Abbildung 6: „David-Operation“, <http://www.uksh.de/herzchirurgie-luebeck/>

[Informationen+f%C3%BCr+Patienten/Operationsverfahren/Herzklappenchirurgie/Yacoub__+David_Operation+zum+Erhalt+der+eigenen+Aortenklappe+.html](http://www.uksh.de/herzchirurgie-luebeck/Informationen+f%C3%BCr+Patienten/Operationsverfahren/Herzklappenchirurgie/Yacoub__+David_Operation+zum+Erhalt+der+eigenen+Aortenklappe+.html), 25.10.2013

Abbildung 7: „Yacoub“, <http://www.uksh.de/herzchirurgie-luebeck/>

[Informationen+f%C3%BCr+Patienten/Operationsverfahren/Herzklappenchirurgie/Yacoub__+David_Operation+zum+Erhalt+der+eigenen+Aortenklappe+.html](http://www.uksh.de/herzchirurgie-luebeck/Informationen+f%C3%BCr+Patienten/Operationsverfahren/Herzklappenchirurgie/Yacoub__+David_Operation+zum+Erhalt+der+eigenen+Aortenklappe+.html), 25.10.2013

8 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACTA-2	Alpha-Actin-2
ACVB	Aorto-coronarer Venenbypass
ADH	Antidiuretisches Hormon
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AKI	Aortenklappeninsuffizienz
AKR	Aortenklappenrekonstruktion
ANP	atrial natriuretic hormone
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
BNP	brain natriuretic hormone
cAMP	cyklisches Adenosinmonophosphat
CK	Creatin-Kinase
CK-MB	Creatin-Kinase (Myokardtyp)
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
EDHF	Endothelium-Derived-Hyperpolarizing-Factor
EDS	Ehlers-Danlos-Syndrom
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EF	Ejektionsfraktion
EGTA	Ethylenbis(oxyethylennitrilo)-Tetraessigsäure
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ET	Endothelin
FBN-1	Fibrillin-1
FFP	fresh frozen plasma
γ-GT	gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
H ⁺	Wasserstoffionen
HBDH	Hydroxybutyrat-Dehydrogenase
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballon-Pumpe
IRAD	Internationales Aortendissektionsregister
K ⁺	Kalium
KHK	Koronare Herzkrankheit
KSS	Kreislaufstillstand
LDH	Laktatdehydrogenase
LDS	Loeys-Dietz-Syndrom
MAP-Kinase	mitogen-activated proteine-Kinase
MI	Myokardinfarkt
MK	Mitralklappe
MKE	Mitralklappenersatz

MKI	Mitralklappeninsuffizienz
MRT	Magnetresonanztomographie
Na ⁺	Natrium
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RIFLE Klassifikation	Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease Klassifikation
Sig.	Signifikanz
STEMI	ST-Elevations Myokardinfarkt
TAVI	Transcatheter Aortic-Valve Implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TK	Thrombozytenkonzentrat
TTE	Transthorakale Echokardiographie
V1-/V2-Rezeptoren	Vassopressin-1-/Vassopressin-2-Rezeptoren
VE	Vorerkrankungen
VHF	Vorhofflimmern
ZNS	Zentrales Nervensystem

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. H.-H. Sievers, Direktor der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, möchte ich für die Überlassung des interessanten Themas herzlich danken. Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Gert Richardt, Chefarzt für Kardiologie und Angiologie des Herzzentrums der Segeberger Kliniken Gruppe, für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr.med. Doreen Richardt, Oberärztin der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, für die ausdauernde Unterstützung, fachliche Begleitung, konstruktive Kritik und die gute Betreuung meiner Doktorarbeit.

Darüber hinaus danke ich Frau Ines Stölting für die Bestimmung der Blutproben, Frau Petra Lingens und Frau Jana Gnuschke aus dem Sekretariat der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie sowie Herrn Michael Diwoky, Frau Anja Huhn und Frau Jana Peise aus der Dokumentation der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie für die organisatorische Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit. Besonders bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn Tobias Frin für seine Unterstützung bei der Lösung sämtlicher EDV-Herausforderungen.

Auch bei allen Freunden möchte ich mich für ihre Unterstützung während dieser Arbeit bedanken. Meinem Freund danke ich herzlich für die Motivation und Begleitung bis zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern für die Ermöglichung meines Studiums und der Unterstützung dieser Promotion.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Maren Friederike Hachtel
Geburtsdatum	30.November 1985
Geburtsort	Stuttgart



Schulische Ausbildung

1992-1996	Grundschule Greutschule Aalen
1996-2005	Schubart-Gymnasium Aalen
21.Juli 2005	Allgemeine Hochschulreife

Medizinische Ausbildung

10/2005-08/2008	Studium der Humanmedizi, Universität des Saarlandes
5.September 2008	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2009-06/2013	Studium der Humanmedizin, Universität zu Lübeck
6.Juni 2013	Staatsexamen Humanmedizin
10/2013-4/2014	Promotionssemester an der Universität zu Lübeck

Beruflicher Werdegang

seit 07/2014	Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig
--------------	---

Dissertation

04/2010	Beginn der Promotion
10/2011	Abschluss des klinischen Teils
10/2013-07/2014	Verfassung der Dissertation

Publikation

“Excessive sympathoadrenergic activation in acute aortic dissection type A: A predictor of in-hospital mortality”. Richardt D, Hachtel M, Sievers HH, Richardt G

Publikation steht unmittelbar vor dem Review-Process.