

Aus der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Schäfers

Echokardiographische Kriterien zur Detektion unikuspider Aortenklappen

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2017

vorgelegt von: Petra Gabriele Weber
geb. am: 04.01.1992 in Heidelberg

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

UAV	unikuspide Aortenklappe
BAV	bikuspide Aortenklappe
TAV	trikuspide Aortenklappe
QAV	quadrikuspide Aortenklappe
HK	Hauptkriterien
NK	Nebenkriterien
Δp_{peak}	maximaler Druckgradient
Δp_{mean}	mittlerer Druckgradient
BSA	Körperoberfläche
MDAA	maximaler Durchmesser der Aorta ascendens
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
STJ	sinotubulärer Übergang
%	Prozent
n	Anzahl
m ²	Quadratmeter
ANOVA	Signifikanzanalyse
i. D.	im Durchschnitt
m.	männlich
Spw.	Spannweite
J.	Jahre
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
SAVR	Surgical Aortic Valve Replacement
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Zusammenfassung	5
1.1 Zusammenfassung in Englisch	5
1.2 Zusammenfassung in Deutsch	6
2. Einleitung und Fragestellung	7
2.1 Die Aortenklappe	7
2.1.1 Trikuspide Aortenklappe	9
2.1.2 Bikuspidale Aortenklappe	12
2.1.3 Unikuspidale Aortenklappe	13
2.1.4 Quadrikuspidale Aortenklappe	16
2.2 Fragestellung	17
3. Material und Methodik	21
3.1 Der Score	21
3.2 Anwendung des Scores	22
3.2.1 Eine einzige Anheftungsstelle für eine Kommissur (zumeist posterior)	22
3.2.2 Ein abgerundeter freier Anteil an Taschengewebe gegenüber der einzigen Anheftungsstelle	23
3.2.3 Exzentrische Klappenöffnungsfläche während der Systole	23
3.2.4 Weitere Kriterien	24
3.3 Untersuchte Patienten	24
3.3.1 Untersuchungen	24
3.4 Statistische Analysen	26

1. Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung in Englisch

Background: The unicuspid aortic valve (UAV) is a rare congenital malformation associated with aortic stenosis with or without regurgitation. So far there are no exact echocardiographic criteria to detect UAV. The aim of this study is to determine echocardiographic criteria to identify UAV.

Methods: A total of 69 patients with intraoperatively confirmed UAV underwent an aortic valve repair procedure between November 2008 and March 2016. All patients underwent a preoperative baseline and echocardiographic examination. To compare our findings of UAV cases with those of other valve morphologies, we examined 99 further patients with a bicuspid aortic valve (BAV) and 103 further patients with a tricuspid aortic valve (TAV). They as well had aortic valve surgery before May 2016. Major criteria were defined as follows: 1) single commissural attachment zone, 2) rounded, leaflet-free edge on the opposite side of the commissural attachment zone, 3) eccentric valvular orifice during systole and 4) age < 20 years and mean $\Delta p > 15$ mmHg. Minor criteria were defined as 1) associated thoracic aortopathy and 2) age < 40 years. UAV is highly probable if three out of the four major criteria or two out of the four major criteria and one minor criterion were met.

Results: The mean age of the 271 patients was 44.2 ± 12.8 years; 85 % were men, with a mean body mass index of 26.2 ± 4.0 kg/m². Patients with UAV were younger and had less co-morbidities than patients with BAV or TAV. All patients with UAV and none of the patients with BAV or TAV fulfilled our score. Associated 95 % confidence intervals were calculated for each estimate of sensitivity (94.7 %–100 %) and specificity (98.1 %–100 %), indicating that an adequate number of patients were included in each of the three groups.

Conclusion: This echocardiographic score is a specific and sensitive method to differentiate UAV from BAV and TAV.

1.2 Zusammenfassung in Deutsch

Hintergrund: Die unikuspide Aortenklappe (UAV) ist eine seltene angeborene Malformation, die mit einer schweren Aortenklappenstenose mit oder ohne Insuffizienz einhergeht. Ziel dieser Studie ist es einen Score an Echokriterien zu bestimmen, um die UAV sicher in der echokardiographischen Routinediagnostik zu identifizieren.

Methoden: Insgesamt wurden am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg zwischen November 2008 und März 2016 69 Patienten mit intraoperativ verifizierter UAV an der Aortenklappe operiert. Alle Patienten wurden präoperativ echokardiographisch und klinisch untersucht. Um die Untersuchungsergebnisse der UAV mit denen der anderen Klappenmorphologien zu vergleichen, untersuchten wir 99 weitere Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe (BAV) und weitere 103 Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe (TAV), die alle bis Mai 2016 in Homburg an der Aortenklappe operiert wurden. Wir bestimmten folgende Hauptkriterien: 1) eine einzige Anheftungsstelle für eine Kommissur (zumeist posterior), 2) ein abgerundeter freier Anteil an Taschengewebe gegenüber der einzigen Anheftungsstelle, 3) eine exzentrische Klappenöffnungsfläche während der Systole, 4) Alter < 20 Jahre und $\Delta p_{\text{mean}} > 15$ mmHg. Als Nebenkriterien bestimmten wir ein Alter < 40 Jahre, sowie eine assoziierte thorakale Aortopathie. Der Score ist dann erfüllt, wenn zwei Hauptkriterien und ein Nebenkriterium, oder drei Hauptkriterien erfüllt sind.

Ergebnisse: Die 271 Patienten waren im Durchschnitt 44.2 ± 12.8 Jahre alt; 85 % waren männlich mit einem mittleren Body-Mass-Index von 26.2 ± 4.0 kg/m². Patienten mit einer UAV waren jünger und hatten weniger Komorbiditäten. Der Score wurde von allen Patienten mit UAV erfüllt, keiner der Patienten mit einer BAV oder TAV hat den Score erfüllt. Um zu zeigen, dass die drei untersuchten Gruppen groß genug waren, wurden die 95%-Konfidenzintervalle für Sensitivität und Spezifität berechnet (Sensitivität: 94.7 % - 100 %, Spezifität: 98.1 % - 100 %).

Schlussfolgerung: Der von uns entwickelte Score an Echokriterien ist eine spezifische und sensitive Methode um die UAV von der BAV und der TAV zu unterscheiden.

2. Einleitung und Fragestellung

Die vorliegende Arbeit behandelt als zentrales Thema die Entwicklung eines echokardiographischen Scores, der dem Untersucher bei der Detektion einer unikuspiden Aortenklappe (UAV) in der echokardiographischen Routinediagnostik helfen soll. Da die unikuspide Aortenklappe eine seltene Malformation darstellt, werden, um die Auswahl der Kriterien klarer zu beleuchten, zunächst die embryonale Entwicklung, Morphologie, Funktion und der klinische Verlauf der normalen trikuspiden Aortenklappe (TAV), der malformierten bikuspiden Aortenklappe (BAV) und der UAV ausführlich erläutert und die Pathophysiologie der Aortenklappenstenose und -insuffizienz erklärt. Am Ende der Einleitung wird konkret auf die Fragestellung eingegangen.

2.1. Die Aortenklappe

Die Aortenklappe ist eine der vier Herzklappen des menschlichen Herzens. Sie liegt als Semilunarklappe zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta und verhindert in der Diastole den Rückfluss des Blutes ins Herz.

Pathophysiologie der Aortenklappenstenose

Die häufigste Ursache der Aortenklappenstenose (AS) ist die aktive Degeneration der Klappe ähnlich wie bei der Artherosklerose. Es kommt zur Entzündung, Lipidinfiltration und dystrophen Kalzifizierung bis hin zur Verknöcherung der Klappe. Bei jüngeren Erwachsenen liegt häufig eine kongenitale valvuläre, supra- oder subvalvuläre AS vor. Die rheumatische AS, bei der es als Spätfolge einer Infektion mit Gruppe A Streptokokken zu Verdickungen der Taschen und Verklebung der Kommissuren kommt, ist in modernen Ländern heute selten.³ Um den erhöhten Gradienten über der Aortenklappe zu überwinden und somit das Herz-Zeit-Volumen aufrecht zu erhalten entsteht eine Druckbelastung des linken Ventrikels, die eine konzentrische Hypertrophie des Myokards bewirkt. Im Verlauf entwickelt sich dadurch eine diastolische Dysfunktion und eine Linksherzinsuffizienz mit Rückstau des Blutes in die Lunge und letztlich eine globale Herzinsuffizienz. Die körperlichen Symptome sind eingeschränkte Belastbarkeit und Dyspnoe. Die Hypertrophie des linken Ventrikels geht mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf des Myokards und dem

körperlichen Symptom der Angina pectoris einher. Des Weiteren können sich Herzrhythmusstörungen entwickeln. Der hohe linksventrikuläre Druck führt über die linksventrikulären Barorezeptoren zu einer peripheren Vasodilatation, welche als Hauptursache für Synkopen und Schwindel bei körperlicher Belastung angesehen wird. Die Symptome beginnen zumeist ab einer schweren AS, d.h. einer Klappenöffnungsfläche $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ Körperoberfläche (KOF) und / oder einer maximalen Blutflussgeschwindigkeit über der Aortenklappe von $> 4 \text{ m/s}$ und/oder einem mittleren Gradienten $> 50 \text{ mmHg}$.³

Pathophysiologie der Aortenklappeninsuffizienz

Die häufigsten Ursachen für die Aortenklappeninsuffizienz (AI) sind die aortoannuläre Ektasie und die BAV. Auch die degenerativ-kalzifizierende Aortenklappenstenose weist häufig begleitend eine Insuffizienz auf. Weitere seltene Ursachen sind die infektiöse Endokarditis (sie führt zu einer akuten AI), das Marfan-Syndrom und die rheumatische Endokarditis. Eine minimale AI bei TAV ist im Alter echokardiographisch zunehmend nachzuweisen, besitzt aber keine klinische Bedeutung. Durch Volumenbelastung kommt es zu einer Dilatation des linken Ventrikels, anfangs diastolisch, später auch systolisch, da die Kontraktilität des Myokards abnimmt. Im Verlauf entwickelt sich eine Linksherzinsuffizienz und letztlich eine globale Herzinsuffizienz. Die Patienten bleiben lange asymptomatisch, in der Spätphase ist die Dyspnoe das führende Symptom. Eine semiquantitative Abschätzung des Schweregrades wird durch die echokardiographische Beurteilung der Klappe, die Messung des systolischen und diastolischen linksventrikulären Durchmessers oder Volumens, der Erfassung der proximalen Jetbreite, der Doppler-Halbwertzeit des Regurgitationssignals, des diastolischen Rückstroms in der Aorta und den körperlichen Symptomen ermöglicht.³

2.1.1 Die trikuspidale Aortenklappe

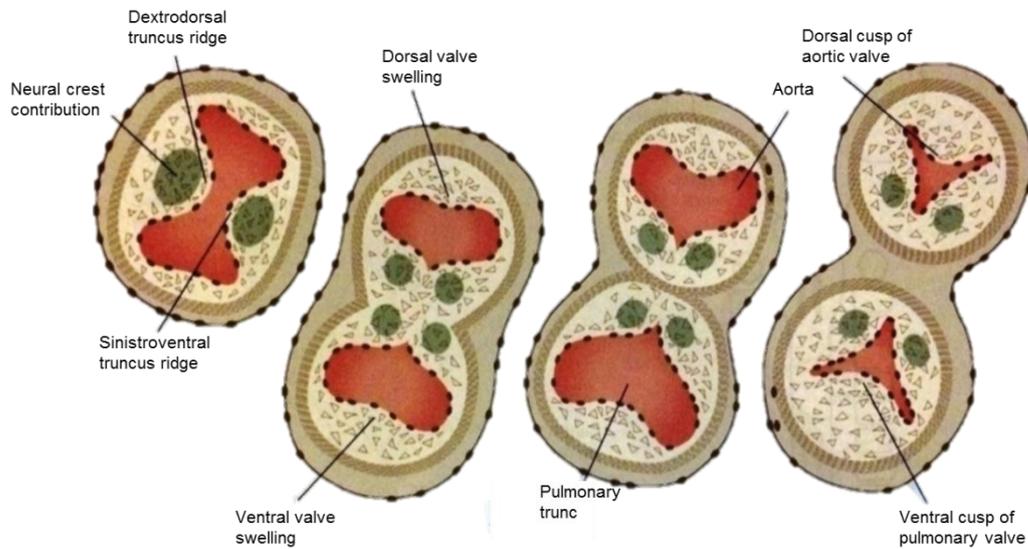


Abbildung 1: Entwicklung der Semilunarklappen

Quelle: Bruce M. Carlson: "Human Embryology and Developmental Biology" 4th Edition

Embryologie

Die Entwicklung des Herzen beginnt am 18. Tag der Embryonalentwicklung. Bis zur frühen fünften Entwicklungswoche hat sich der Herzschlauch gefaltet, die Endokardkissen für die Atrioventrikularklappen ausgebildet, das interventrikuläre Septum und das Septum primum zwischen den beiden Atrien haben sich gebildet und der Ausflusstrakt hat sich von dem rechten Ventrikel differenziert. Im weiteren Verlauf bilden sich aus den Endokardkissen Mitralklappe und Trikuspidalklappe, die gemeinsam mit der Entstehung des Septum sekundum zur Teilung des Atrioventrikularkanals führen. Weiterhin beginnt die spiralförmige Separierung des Ausflusstraktes in Pulmonalarterie und Aorta durch Zellen der Neuralleiste in Richtung der Ventrikel. Am Ende der fünften Embryonalwoche bilden sich am Grund des Konus Endokardkissen, aus denen sich, unter Beteiligung von Zellen der Neuralleiste und des Mesoderms, die Semilunarklappen mit jeweils drei Taschen entwickeln. Wie genau es zu Malformationen des Ausflusstraktes kommt, ist noch nicht vollständig geklärt. Es konnte nachgewiesen werden, dass Translokationen und Deletionen auf Chromosom 22, ein Mangel an Neurotrophin-3, Endothelin-1 und VEGF in Mäusen zu solchen Fehlbildungen führen.⁴

Morphologie

Die trikuspidale Aortenklappe setzt sich aus drei gleich großen und gleich geformten Taschen zusammen, die während der Systole geöffnet und in der Diastole geschlossen sind. Die halb elliptische Verankerung der drei Taschen reicht vom ventrikuloaortalen Übergang bis zum sinotubulären Übergang. Auf dem freien Rand jeder Tasche befindet sich ein feines Knötchen (Nodulus), das zusammen mit dem Randsaum (Lunula) dafür sorgt, dass die Ränder der Klappe beim Schluss aneinanderschlagen und optimal schließen (siehe Abbildung 2). Die Koaptationsflächen der drei Taschen (Kommissuren) bilden eine Mercedes-Stern-artige Figur, wobei jede Tasche über einen Winkel von 120° an der Aortenwurzel ansetzt. Der Raum zwischen freiem Taschenrand und Aorta wird als Sinus Valsalva bezeichnet. Entsprechend dem Ursprung der Koronararterien aus dem entsprechenden Sinus Valsalva benennt man die Taschen als nonkoronar, rechtskoronar und linkskoronar (siehe Abbildung 2).^{5,6}

Klinischer Verlauf

Viele Patienten mit einer TAV entwickeln im Laufe des Lebens niemals klinische Symptome einer Klappeninsuffizienz oder -stenose. Durch degenerative Prozesse und Verkalkung der Klappe steigt ab dem 60. Lebensjahr die Prävalenz der Aortenklappenstenose.⁷ Patienten werden klinisch meist zwischen dem 70. - 90. Lebensjahr mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose auffällig. Die mittlere Lebenserwartung ohne Therapie beträgt dann zwei bis drei Jahre.⁷ Die Prognose der nicht-akuten Aortenklappeninsuffizienz ist meist gut. Auch hier sind das Auftreten von Symptomen Indikatoren für eine eingeschränkte Lebenserwartung.⁷

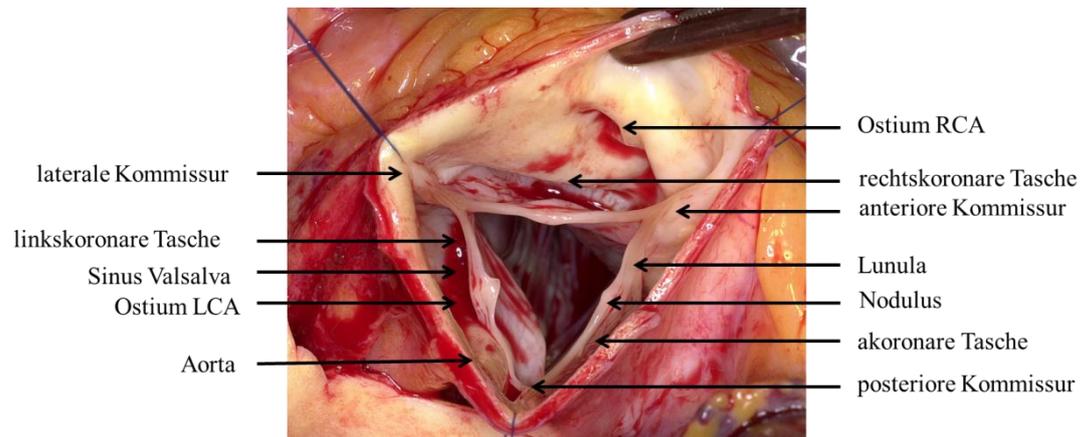


Abbildung 2: trikuspide Aortenklappe intraoperativ; RCA= rechte Koronararterie, LCA= linke Koronararterie; Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Professor Schäfers

2.1.2 Die bikuspidale Aortenklappe

Vorkommen

Mit einer Prävalenz von 2% in der Normalbevölkerung ist die bikuspidale Aortenklappe die häufigste angeborene Fehlbildung des Herzens⁵.

Entwicklung und Morphologie

Die BAV entsteht während der pränatalen Entwicklung durch die Fusion zweier Taschen, zumeist entlang einer Kommissur mit Bildung einer Raphe. Es bilden sich entweder eine nonkoronare Tasche und eine Tasche mit beiden Koronarostien, oder zwei Taschen mit je einem Koronarostium (siehe Abbildung 3).⁶

Klinischer Verlauf

Im Verlauf entwickelt sich in der vierten bis fünften Lebensdekade entweder eine Aortenklappenstenose und/oder eine Insuffizienz aufgrund eines Taschenprolapses oder durch eine bakterielle Endokarditis.¹

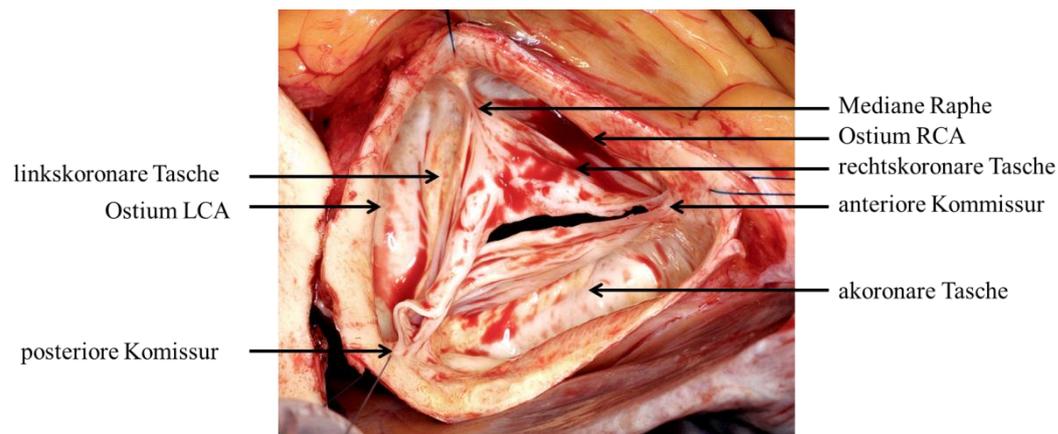


Abbildung 3: bikuspidale Aortenklappe intraoperativ; RCA= rechte Koronararterie, LCA= linke Koronararterie; Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Professor Schäfers

2.1.3 Die unikuspide Aortenklappe

Vorkommen

Die UAV hat eine Prävalenz von 0.02 % in der echokardiographischen Routinediagnostik. Betroffen sind meist junge Erwachsene, überwiegend Männer ($\text{♂}:\text{♀}=4:1$) im Alter von 34 ± 10 J.⁸ Betrachtet man Kinder, bei denen eine Ballonvalvuloplastie aufgrund einer kongenitalen Stenose der Aortenklappe durchgeführt wurde, so beträgt die Prävalenz der unikuspiden Klappe 9 %. Intraoperativ beträgt die Prävalenz 4 - 6 %.^{1,2,6}

Entwicklung und Morphologie

Die unikommissurale UAV entsteht pränatal durch Fusion von zwei der drei Kommissuren der ursprünglichen trikuspiden Aortenklappe mit Bildung zweier Raphen. Es entsteht eine Tasche, die nicht halbelliptisch, sondern ringförmig an der Aortenwand befestigt ist und deren Öffnungsfläche von der Mitte in Richtung Aortenwand an den Ort der übrigen Kommissur (meist nach posterior in Richtung Mitralklappe zeigend) verlagert ist.^{1,6} Die Klappe öffnet nicht mehr zentral sondern exzentrisch. Gegenüber der Kommissur liegt ein freier, abgerundeter, membranöser Gewebsanteil, der am ehesten der rudimentären gegenüberliegenden Tasche entspricht. Des Weiteren ist eine wesentlich seltener vorkommende akommissurale (alle drei Kommissuren sind fusioniert) Form mit geringerer Öffnungsfläche beschrieben (siehe Abbildung 4, 5).⁹ Begleitend weisen die Betroffenen oft eine Dilatation der Aorta ascendens auf.^{1, 2, 3, 6} In einer Studie konnte histologisch nachgewiesen werden, dass alle Patienten mit UAV unabhängig vom Alter von einer Medianekrose und -fibrose der Aortenwand betroffen waren.¹⁰

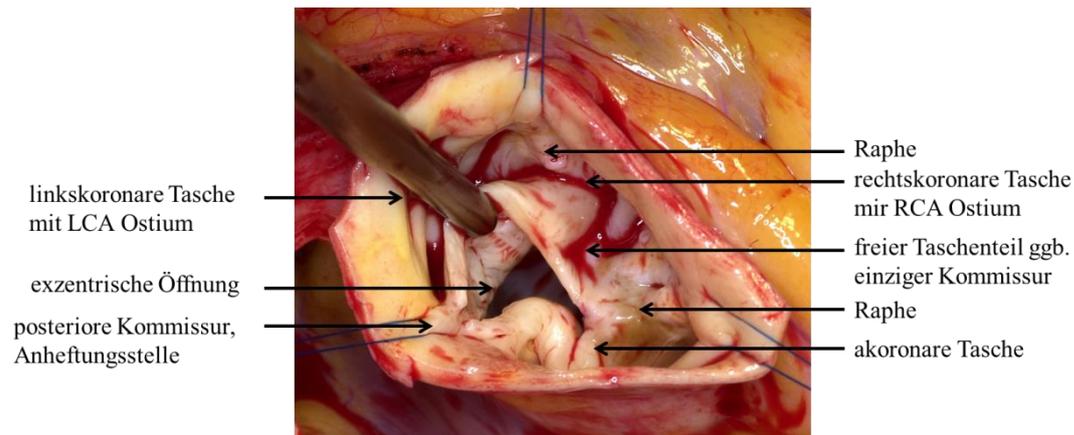


Abbildung 4: unikuspidale Aortenklappe intraoperativ; RCA= rechte Koronararterie, LCA= linke Koronararterie; Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Professor Schäfers

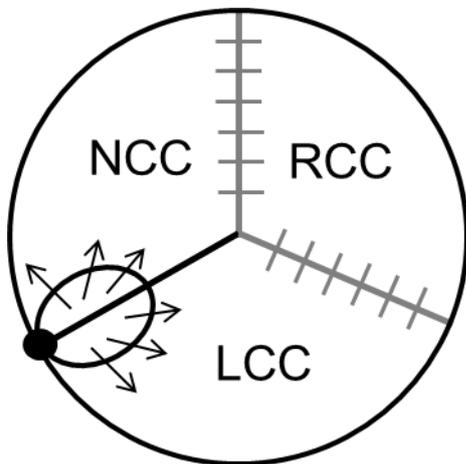


Abbildung 5: Schemazeichnung UAV (NCC = nonkoronare Tasche, RCC = rechtskoronare Tasche, LCC = linkskoronare Tasche)

Klinischer Verlauf der unikuspiden Aortenklappe

Patienten mit einer UAV entwickeln vor dem 30. Lebensjahr meist eine Aortenklappenstenose mit oder ohne Insuffizienz und müssen mit großer Wahrscheinlichkeit am Herzen operiert werden. Oft findet die erste Intervention schon beim Neugeborenen in Form einer Ballonvalvuloplastie statt. Die Klappen der älteren Patienten sind stark kalzifiziert, wobei der Schweregrad unabhängig vom Alter stark variieren kann.^{9,11}

Die UAV ist mit Fehlbildungen der Aorta, vor allem Dilatation, Aneurysma und Dissektion, assoziiert.⁸ Als Ursache hierfür wurden bei histologischen Untersuchungen der Aortenwand in manchen Wandabschnitten der Tunica media keine und fast überall zu wenige elastische Fasern nachgewiesen.¹² Aufgrund der Stenose mit oder ohne Insuffizienz entwickeln die Patienten Dyspnoe, Angina pectoris, Schwindel und Synkopen.⁸ Die UAV unterliegt denselben destruktiven Prozessen wie die BAV: Kalzifizierung, Dysfunktion, Dilatation und Dissektion der Aorta ascendens und aortale Medianekrose. Sie beginnen bei Patienten mit UAV jedoch früher als bei Patienten mit BAV, weshalb sie auch früher symptomatisch werden.^{8, 10}

2.1.4 Die quadrikuspide Aortenklappe

Zur Vollständigkeit wird an dieser Stelle auch die quadrikuspide Aortenklappe erwähnt. Mit einer Prävalenz von schätzungsweise 0.05 %¹⁵ ist sie ebenfalls eine seltene kongenitale Malformation der Aortenklappe, die klinisch hauptsächlich durch eine operationsbedürftige Insuffizienz der Aortenklappe ab dem 50. Lebensjahr auffällig wird.^{15, 16} Fehlbildungen der anderen Herzklappen, ein Ventrikelseptumdefekt, eine persistierende linke obere Hohlvene und ein persistierender Ductus arteriosus treten häufig begleitend auf.¹⁵ 1973 teilten Hurwitz und Roberts¹⁷ die QAV gemäß ihrer Morphologie in die Typen A-G ein. Die Typen A (vier gleich große Taschen) und B (drei gleich große Taschen und eine kleinere Tasche) kommen am häufigsten vor.

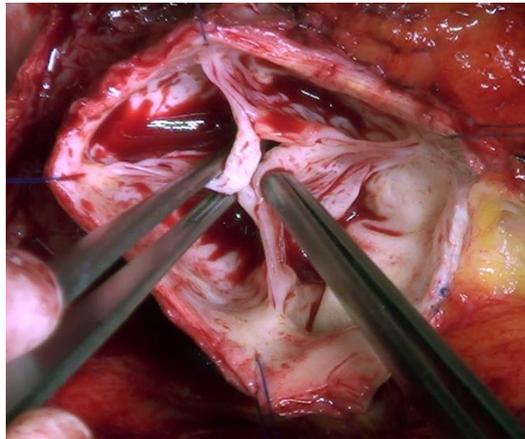


Abbildung 6: Quadrikuspide Aortenklappe intraoperativ;
Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Professor Schäfers

2.2 Fragestellung

Die UAV ist selten, dies macht eine frühe und eindeutige Erkennung schwierig. Falcone et al. untersuchten 1971 21 Patienten (davon 17 männl.) mit unikommissuraler UAV.¹⁸ Die Unterscheidung zwischen UAV und BAV war präoperativ bzw. vor der Autopsie der Klappe nicht möglich.¹⁸ Im Durchschnitt konnte die Aortenklappenstenose auskultatorisch erstmals im Alter von 19 J. nachgewiesen werden, alle Patienten litten an einer Herzinsuffizienz, 12 gaben Angina pectoris an. Sie verstarben im durchschnittlichen Alter von 44 J.¹⁸ Auch Roberts et al. zeigten in einer Studie, dass die Identifikation der UAV sowohl echokardiographisch als auch intraoperativ schwierig ist: Nur 6 von 41 stenotische Aortenklappen wurden von den Chirurgen übereinstimmend mit dem folgenden pathologischen Befund als unikuspid erkannt.^{1, 13}

Aktuell gibt es noch keine Klassifikation oder Score für die UAV. In dieser Studie haben wir einen Score an Echokriterien erstellt, der dem Untersucher die Identifikation der UAV in der echokardiographischen Untersuchung vereinfachen soll. Der von uns erstellte Score wurde auf 271 präoperative echokardiographische Untersuchungen von Patienten mit unikuspider Klappe (69 Patienten), mit bikuspiden Klappe (99 Patienten) und mit trikuspiden Klappe (103 Patienten) angewendet und überprüft, ob sie den Score erfüllen und somit als unikuspid definiert werden können.

Eine ähnliche Studie haben Gebhard et al. 2012 durchgeführt.²⁶ Mit den allgemein als Jenni-Kriterien bekannten Merkmalen zur echokardiographischen Erkennung der „Left ventricular noncompaction cardiomyopathy“ schufen sie die Möglichkeit, dieses seltene und oft fehldiagnostizierte Krankheitsbild zuverlässiger zu erkennen. Die Echokardiographie ist hier aktuell die Methode der Wahl zur Diagnosesicherung.

Die chirurgische Behandlung von Patienten mit UAV bietet zwei Möglichkeiten: Den Ersatz der Klappe durch eine mechanische oder biologische Prothese oder durch ein pulmonales Autograft im Rahmen einer Ross-Operation, sowie die Rekonstruktion der Klappe.⁷ Die mechanische Prothese hat den Nachteil, dass sie thrombogen ist und die Patienten eine lebenslange Antikoagulation benötigen, woraus ein erhöhtes Blutungsrisiko resultiert. Bei den anderen genannten Klappenersatzverfahren entfällt dies, wobei hier mit einer Degeneration der Klappen im Verlauf und einer Re-Operation zu rechnen ist. Alle Eingriffe an der Aortenklappe gehen mit der Gefahr eines atrioventrikulären Blocks und einem lebenslangen erhöhtem Endokarditisrisiko und –

prophylaxenpflicht einher. Bei der Ross-Operation und der Rekonstruktion der Klappe ist das Endokarditisrisiko mit 0.2 % pro Jahr, im Vergleich mit der mechanischen und der biologischen Prothese mit 1 % im Jahr am niedrigsten.⁷

Professor Dr. H. J. Schäfers, Direktor der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Homburg, hat sich intensiv mit der Anatomie, dem klinischen Verlauf und der Rekonstruktion der UAV beschäftigt. Im Rahmen seiner Studien hat er eine eigene Methode zur Rekonstruktion der UAV entwickelt. Dieses unterscheidet sich im Vergleich zu den vorherbekannten Rekonstruktionsmethoden (Abbildung 7) darin, dass nicht die bikuspidale Konfiguration mit einer nonkoronaren und einer bikoronaren Tasche durch Inzision in Richtung der ehemaligen anterioren Kommissur nachgeahmt wird. Stattdessen wird durch Inzision in gerader Verlängerung der noch bestehenden posterioren Kommissur eine neue Kommissur geschaffen. Es entstehen zwei Taschen mit jeweils einem Koronarostium. Beide Verfahren benötigen Patchmaterial. Patienten, die nach der Methode nach Schäfers¹⁹ (Abbildung 8) rekonstruiert wurden, zeigten in einer Studie von 2013 deutlich niedrigeren Δp_{peak} in Ruhe über der Aortenklappe als die Patienten, die nach der konventionellen Methode operiert worden sind.¹⁹

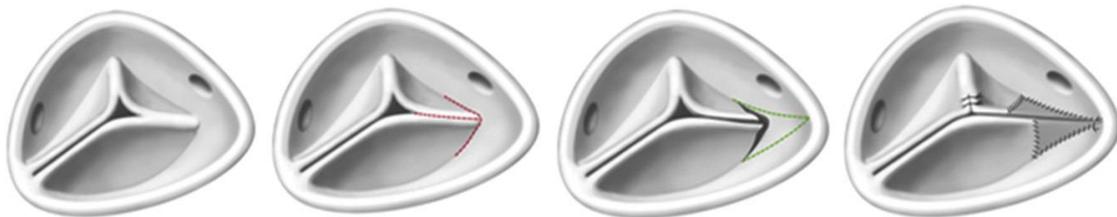


Abbildung 7: Bicuspidization of the unicuspid aortic valve: Design I. Quelle: Ann Thorac Surg. 2013 May;95(5):1545-50. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.02.030. Epub 2013 Apr 3. Aortic valve function after bicuspidization of the unicuspid aortic valve. Aicher D¹, Bewarader M, Kindermann M, Abdul-Khalique H, Schäfers HJ.

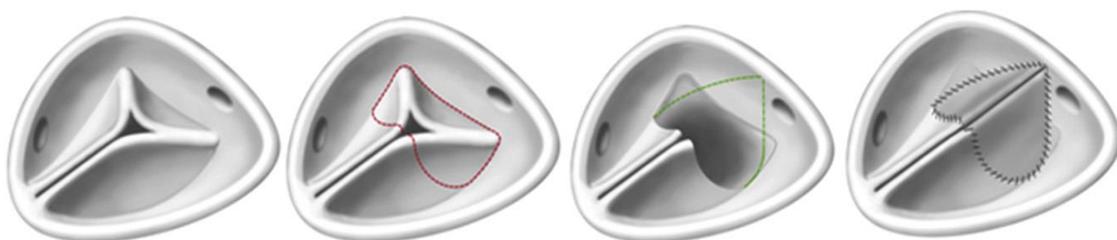


Abbildung 8: Bicuspidization of the unicuspid aortic valve: Design II. Quelle: Ann Thorac Surg. 2013 May;95(5):1545-50. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.02.030. Epub 2013 Apr 3. Aortic valve function after bicuspidization of the unicuspid aortic valve. Aicher D¹, Bewarader M, Kindermann M, Abdul-Khalique H, Schäfers HJ.

Innerhalb der letzten 5 Jahre hat die Anzahl an TAVIs (transcatheter aortic valve implantation) drastisch zugenommen. Wie das GARY-Register zeigt, waren 2011 ein Drittel aller isolierten Aortenklappenersatz-Eingriffe in Deutschland TAVIs, während die Anzahl an operativen Aortenklappeneingriffen nicht zurückgegangen ist.^{20, 21} Im kathetergestützten Verfahren wird die verkalkte Klappe mittels Ballonvalvuloplastie dilatiert. Danach wird die Klappe (biologische Prothese) entweder retrograd (entgegen die Blutflussrichtung) durch die Arteria femoralis, oder antegrad durch die Herzspitze direkt in den linken Ventrikel eingesetzt.²¹

Dieses minimalinvasive Verfahren eignet sich vor allem für Patienten mit isolierter Aortenklappenstenose und hohem Operationsrisiko, wobei die endgültige Entscheidung von einem interdisziplinären Herz-Team individuell für jeden Patienten getroffen wird.¹⁷

Die TAVI und der chirurgische Aortenklappenersatz (SAVR) unterscheiden sich in ihren Hauptkomplikationen: Bei der TAVI kommt es häufiger zu, paravalvulären Lecks und atherosklerotische Embolien, wohingegen es bei dem SAVR häufiger zu neu aufgetretenem Vorhofflimmern nach dem Eingriff kommt.^{22, 23, 24}

Eine TAVI bei Patienten mit einer UAV durchzuführen ist noch eine absolute Ausnahme. In einem Case Report von S. Acharji et al.²⁵ werden die Schwierigkeiten dargestellt: Die freie Tasche gegenüber der einzigen Anheftungsstelle kann die Koronarostien verschließen, wenn sie von der Prothese an die Wand gedrückt wird. Durch die exzentrische Klappenöffnung, die untypisch fusionierten Taschen und den atypische Annulus kann es zu einer asymmetrischen Expansion des Ballons kommen. Dies erschwert auch die Einschätzung der Diameter in der Aortographie, im TEE und in der computertomographischen Angiographie, wodurch die Prothese zu klein gewählt wird. Gleichzeitig ist die Gefahr der Ruptur des Aortenannulus durch zu starke Dilatation erhöht. Die Prothese wurde in dem oben genannten Fall initial zu gering dilatiert und falsch positioniert, woraus ein schweres paravalvuläres Leck resultierte. Sie wurde mit gutem Ergebnis repositioniert und der Patient zeigte nach einem Monat keine Anzeichen der Herzinsuffizienz.²⁵

Fazit ist, dass die TAVI in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewinnt und sie bei Patienten mit UAV in Ausnahmefällen eine mögliche Alternative darstellt. Da man jedoch noch keinen validen Behandlungserfolg nachweisen kann ist eine TAVI bei

Patienten mit UAV nicht indiziert. Es wird die chirurgische Rekonstruktion der Aortenklappe angestrebt.

Dies zeigt, wie wichtig es ist Patienten mit unikuspider Aortenklappe zu erkennen, um sie verantwortungsvoll, gezielt und adäquat zu behandeln.

Es ist die Intention dieser Arbeit herauszufinden ob es möglich ist einen Score zu erstellen, anhand dessen Kriterien die unikuspide Aortenklappe auch ohne Spezialisierung und viel Erfahrung bei echokardiographischen Routineuntersuchungen erkennbar ist.

Ziel meiner Arbeit ist es zu zeigen, dass der von uns entworfene Score genau dies ermöglicht.

3. Material und Methodik

Im Folgenden wird dargestellt worauf der Score beruht, wie er angewendet und überprüft wurde und wie das Patientenkollektiv definiert wurde.

3.1 Der Score

Das interdisziplinäre Herz-Team des Universitätsklinikums Homburg hat basierend auf seiner Erfahrung einen Score entwickelt, der die Erkennung der unikuspiden Aortenklappe durch echokardiographische Untersuchungen zuverlässig ermöglichen soll. Die unikommissurale Konfiguration der unikuspiden Aortenklappe ⁸ steht hierbei im Vordergrund. Professor Dr. H.-J.Schäfers gab durch seine langjährige Erfahrung wichtige Implementationen für die Wahl der Kriterien. Der Score enthält Aspekte der typischen Morphologie der unikuspiden Aortenklappe und den daraus resultierenden hämodynamischen und degenerativen Veränderungen, welche die Klappe, das Herz und die Aorta betreffen. Diese wurden bereits in der Einleitung unter Punkt 2.1.3 „Unikuspide Aortenklappe“ ausführlich beschrieben. Eine wichtige Grundlage ist die Verbesserung der Qualität der Echokardiographie-Geräte in den letzten Jahren, die es ermöglicht immer mehr Bilddetails darzustellen.

Folgende Haupt- und Nebenkriterien wurden definiert:

Hauptkriterien

1. Eine einzige Anheftungsstelle für eine Kommissur (zumeist posterior)
2. Ein abgerundeter freier Anteil an Taschengewebe gegenüber der einzigen Anheftungsstelle
3. Exzentrische Klappenöffnungsfläche während der Systole
4. Alter < 20 Jahre und $\Delta p_{\text{mean}} > 15$ mmHg

Nebenkriterien

1. Alter < 40 Jahre
2. Assoziierte thorakale Aortopathie

3.2 Anwendung des Scores

Im Folgenden wird kurz erläutert und an Echobildern veranschaulicht, wie der Score anzuwenden ist.

3.2.1 Eine einzige Anheftungsstelle für eine Kommissur (zumeist posterior)



Abbildung 9

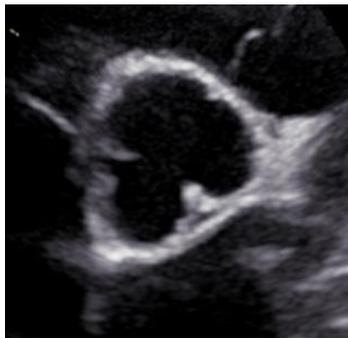


Abbildung 10

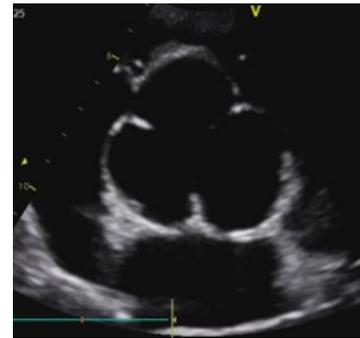


Abbildung 11

In der Abbildung 9 ist die posteriore einzige Anheftungsstelle deutlich als echoreiche Struktur zu erkennen (rote Markierung). Hierbei muss zur besseren Orientierung beachtet werden, dass die Anheftungsstelle höher liegt als die der BAV und TAV. Im Vergleich dazu sieht man in der Abbildung 10 die beiden gegenüberliegenden Anheftungsstellen der bikuspiden Aortenklappe und in Abbildung 11 die drei Anheftungsstellen der trikuspiden Aortenklappe.

3.2.2 Ein abgerundeter freier Anteil an Taschengewebe gegenüber der einzigen Anheftungsstelle



Abbildung 12

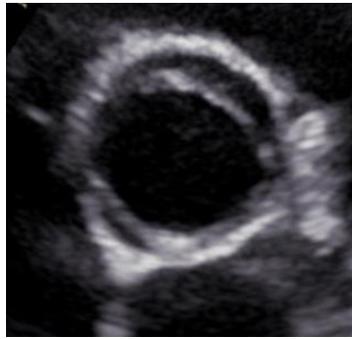


Abbildung 13



Abbildung 14

In der Abbildung 12 ist die unikuspide Klappe in der Systole aufgenommen. Anterior sieht man deutlich eine abgerundete Kante aus freiem Klappengewebe (rote Markierung), dort wo bei der bikuspiden Klappe (Abbildung 13) die zweite Anheftungsstelle und ein Teil der Tasche sind. Sie entspricht am ehesten der rudimentären gegenüberliegenden Tasche. Bei der trikuspiden Klappe liegt dort die echte anteriore Tasche der Aortenklappe. (Abbildung 14)

3.2.3 Exzentrische Klappenöffnungsfläche während der Systole



Abbildung 15



Abbildung 16



Abbildung 17

Die Abbildungen 15-16 sind in der frühen Systole aufgenommen. Bei der unikuspiden Aortenklappe sieht man die typische exzentrische Öffnung (Abbildung 15). Die initiale Öffnung ist nach anterior in Richtung der abgerundeten Kante verschoben. Im Vergleich dazu sind die zentrale Öffnung der bikuspiden Aortenklappe (Abbildung 16) und die

typische zentrale und regelmäßige Öffnung der trikuspiden Aortenklappe dargestellt. (Abbildung 17)

3.2.4 Weitere Kriterien

Die Überprüfung der Kriterien erfolgte mit Hilfe des Analyseprogramms „EchoPac von GE Healthcare“ oder wurde den Untersuchungsbefunden bzw. den Operationsbereichen entnommen. Sie werden unter 4. Ergebnisse dargestellt.

3.3 Untersuchte Patienten

Alle Patienten mit unikuspiden Aortenklappen, die zwischen November 2008 und März 2016 in der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes eine operative Versorgung der Aortenklappe erhalten haben und deren echokardiographische Bildgebung, transthorakal oder transösophageal, ausreichende Qualität zur präoperativen Detektion der UAV bot, wurden in die Studie aufgenommen. Die intraoperative Validierung erfolgte immer durch Herrn Professor Dr. H. J. Schäfers, Ärztlicher Direktor der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes. Zur Validierung des Scores wurde die echokardiographische Bildgebung von Patienten mit BAV und TAV herangezogen, die in den letzten zwei Jahren ebenfalls in unserem Haus versorgt und an der Aortenklappe operiert wurden. Die Gruppengröße wurde hier nach Fallzahlanalyse anhand der Konfidenzintervalle für Sensitivität und Spezifität, basierend auf der Intervallberechnung von Edwin B. Wilson²⁷, als groß genug berechnet.

3.3.1 Untersuchungen

Bei allen Patienten wurden die Basisdaten Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht erfasst, woraus deren BMI (kg/m^2) und die Körperoberfläche (m^2) anhand der Mosteller Formel ($\text{Körperoberfläche} [\text{m}^2] = (\text{Körpergröße} [\text{cm}] \times \text{Körpergewicht} [\text{kg}]/3600)^{1/2}$) berechnet wurden. An Komorbiditäten wurden koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus Typ II und Niereninsuffizienz erfasst. An echokardiographischen Basisdaten wurden der maximale Durchmesser der Aorta ascendens, der linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Durchmesser, der

Durchmesser des Aortenannulus, des Sinus aortae und des sinotubulären Übergangs, sowie die Ejektionsfraktion erfasst. (siehe Abbildung 18) Zuletzt wurde bei allen Patienten überprüft, ob sie die unter Punkt 3.1 festgelegten und unter Punkt 3.2 beschriebenen Echokriterien erfüllten.

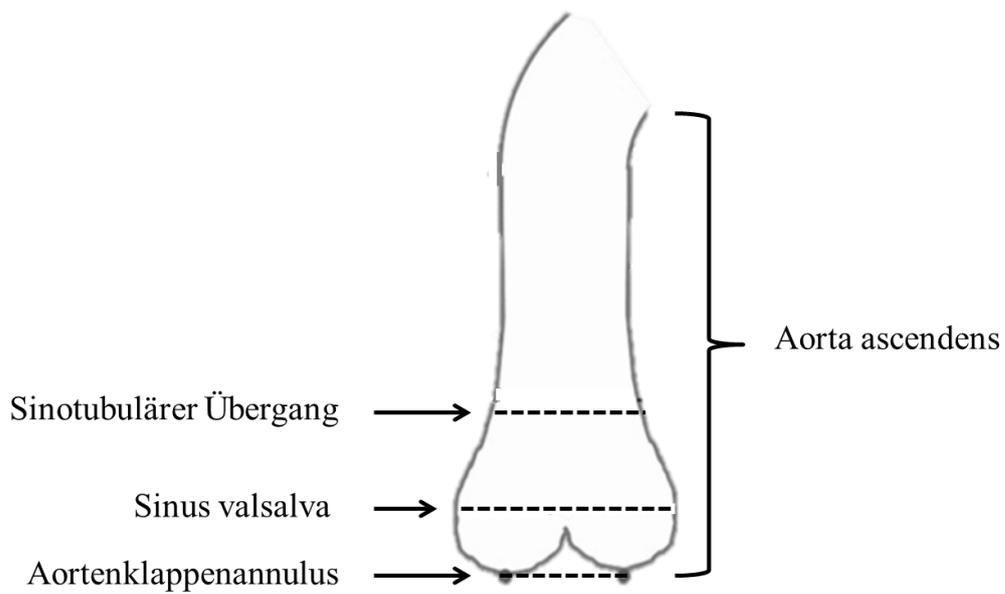


Abbildung 18

3.4. Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Statistik-Software IBM SPSS Statistics 21 für Windows ausgewertet.

Zur Beschreibung verschiedener Variablen, wie z.B. Alter, Body Mass Index und Größe, wurde deskriptive Statistik angewandt. Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Intergruppenvergleiche für stetige Variablen wurden mit der Varianzanalyse für Messwiederholungen (repeated measures ANOVA model), die für kategoriale Variablen mit dem Chi-Quadrat Test bzw. dem exakten Test nach Fischer berechnet.

Paarweise Vergleiche von stetigen Merkmalen zweier Gruppen wurden mit dem t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Die Konfidenzintervalle für Sensitivität und Spezifität basieren auf der Intervallberechnung von Edwin B. Wilson.²⁷ Die Berechnung wurde in R 3.2.4 mit dem binom-Paket durchgeführt.

Signifikante Unterschiede wurden bei einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ angenommen.

4. Ergebnisse

4.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

In der vorliegenden Arbeit wurden 271 Patienten untersucht. Das Patientenkollektiv lässt sich in drei Gruppen einteilen: Die Untersuchungsgruppe mit 69 UAV-Patienten und die beiden Kontrollgruppen mit 99 BAV-Patienten und 103 TAV-Patienten.

4.1.1 Patientencharakteristika

Die 271 untersuchten Patienten waren im Mittel 44 ± 13 Jahre alt, 85 % waren männlich mit einem mittleren BMI von 26 ± 4 kg/m² und einer mittleren Körperoberfläche von 2 ± 0.2 m². Bei 22 Patienten ist eine koronare Herzkrankheit, bei 186 eine arterielle Hypertonie, bei 71 eine Hypercholesterinämie und bei 27 ist ein Diabetes mellitus Typ-II bekannt. (siehe Tabelle 1) Die echokardiographischen Daten ergaben einen mittleren maximalen Durchmesser der Aorta ascendens von 1.89 ± 0.45 cm, einen mittleren linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Durchmesser von 2.94 ± 0.58 cm bzw. 2.07 ± 0.48 cm, einen mittleren Durchmesser des Aortenannulus von 1.3 ± 0.22 cm, des Sinus Aortae von 1.83 ± 0.34 cm und des sinutubulären Übergangs von 1.73 ± 0.4 cm, sowie eine mittlere Ejektionsfraktion von 55 ± 12 %. 8 Patienten (11.6 %) mit einer UAV, 30 Patienten (30.3 %) mit einer BAV und 25 Patienten (24.3 %) mit TAV zeigten einen normalgroßen und –strukturierten linken Ventrikel und eine erhaltene Ejektionsfraktion > 55 %. (siehe Tabelle 2) 18 Patienten (6.6 %) hatten eine Aortenklappenstenose, 239 Patienten (88.2 %) hatten eine Aortenklappeninsuffizienz und bei 14 Patienten (5.2 %) lag eine Kombination beider Vitien vor. Verglichen mit den beiden Kontrollgruppen waren die Patienten der UAV-Gruppe deutlich jünger (29.0 ± 13 J. entgegen 43.3 ± 12.2 J. bei der BAV-Gruppe und 60.4 ± 13.2 J. bei der TAV-Gruppe) und insgesamt deutlich weniger an Komorbiditäten erkrankt. (siehe Tabelle 1). Bei 61 (88 %) Patienten mit UAV lag die Kommissur posterior, also zwischen der ehemals linkskoronaren und der nonkoronaren Tasche.

Tabelle 1: Patientencharakteristika: Demographie, Körperwerte, Komorbiditäten

Anzahl der Patienten	Alle n = 271	UAV n = 69	BAV n = 99	TAV n = 103	p- Werte	Unterscheidende Gruppen
Demographie						
Alter (Jahre)	44.2 ± 12.8	29.0 ± 13.0	43.3 ± 12.2	60.4 ± 13.2	<0,001	All < 0,001
Männer (%)	229 (85 %)	61 (88 %)	94 (95 %)	74 (72 %)	< 0.001	BAV/TAV < 0.001 BAV/UAV = 0.118 TAV/UAV = 0.01
Körperwerte						
BMI (kg/m²)	26.2 ± 4.0	25.2 ± 4.5	27.4 ± 3.6	26.1 ± 3.8	0.028	BAV/TAV = 0.58 BAV/UAV < 0.01 TAV/UAV < 0.48
BSA (Mosteller)	2 ± 0.24	1.92 ± 0.32	2.09 ± 0.19	1.98 ± 0.19	< 0.001	BAV/TAV < 0.001 BAV/UAV < 0.001 TAV/UAV = 0.198
Komorbiditäten						
KHK (%)	22 (8 %)	1 (2 %)	1 (1 %)	20 (19 %)	< 0.001	BAV/TAV < 0.001 BAV/UAV = 1 TAV/UAV < 0.001
Arterielle Hypertonie (%)	168 (62 %)	29 (42 %)	51 (51 %)	88 (85 %)	< 0.001	BAV/TAV < 0.001 BAV/UAV < 0.226 TAV/UAV < 0.001
Hypercholesterinämie (%)	71 (26 %)	18 (26 %)	8 (8 %)	45 (44 %)	< 0.001	BAV/TAV < 0.001 BAV/UAV < 0.002 TAV/UAV = 0.019
Diabetes mellitus Type II (%)	27 (10 %)	0 (0 %)	19 (40 %)	8 (8 %)	0.016	BAV/TAV = 0.101 BAV/UAV < 0.513 TAV/UAV = 0.022
Cystatin c GFR >60 ml/min/1.73m²	258 (95 %)	69 (100 %)	99 (100 %)	90 (87 %)	0.441	none

BMI = Body Mass Index, BSA = Körperoberfläche, KHK = koronare Herzkrankheit

Tabelle 2: Patientencharakteristika: echokardiographische Daten

Anzahl der Patienten	Alle n = 271	UAV n = 69	BAV n = 99	TAV n = 103	p- Werte	Unterschei - dende Gruppen
Echokardiographische Kriterien (Werte bezogen auf die BSA (cm/m²))						
MDAA	1.89 ± 0.45	1.76 ± 0.38	1.8 ± 0.38	2.05 ± 0.52	0.45	none
LVEDD	2.94 ± 0.58	3.0 ± 0.7	2.9 ± 0.39	2.93 ± 0.65	0.536	none
LVESD	2.07 ± 0.48	2.04 ± 0.49	2.04 ± 0.34	2.12 ± 0.58	0.453	none
Annulus diameter	1.3 ± 0.22	1.29 ± 0.25	1.32 ± 0.2	1.29 ± 0.23	0.64	none
Sinus - Durchmesser	1.83 ± 0.34	1.7 ± 0.34	1.84 ± 0.31	1.92 ± 0.34	< 0.001	BAV/TAV = 0.57 BAV/UAV = 0.008 TAV/UAV < 0.001
STJ - Durchmesser	1.73 ± 0.4	1.6 ± 0.34	1.68 ± 0.36	1.87 ± 0.42	< 0.001	BAV/TAV < 0.001 BAV/UAV = 0.172 TAV/UAV < 0.001
Ejektionsfraktion (%) (n=264)	55 ± 12	58 ± 13	55 ± 11	52 ± 13	0.018	BAV/TAV = 0.105 BAV/UAV = 0.146 TAV/UAV = 0.008

MDAA = maximaler Durchmesser der Aorta ascendens, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVESD = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, STJ = sinotubulärer Übergang

4.2 Betrachtung der einzelnen Score-Kriterien

Im Folgenden wird dargestellt wie die Patienten mit unikuspider Aortenklappe die einzelnen Score-Kriterien erfüllen. Danach werden die Ergebnisse der Patientengruppen mit bikuspiden und trikuspiden Klappen dargestellt.

4.2.1. Patienten mit unikuspider Aortenklappe

4.2.1.1 Eine einzige Anheftungsstelle für eine Kommissur (zumeist posterior)

Beinahe alle Patienten der Untersuchungsgruppe mit unikuspider Aortenklappe haben dieses Kriterium erfüllt.

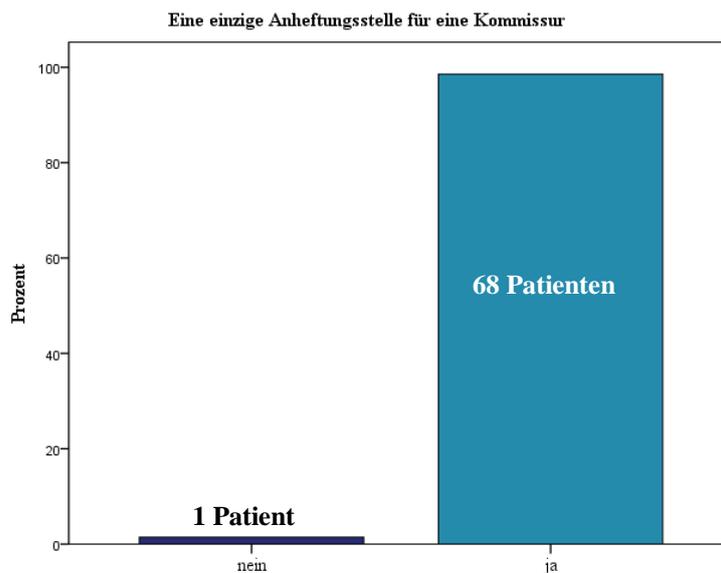


Abbildung 19

4.2.1.2 Ein abgerundeter freier Anteil an Taschengewebe gegenüber der einzigen Anheftungsstelle

57 der 63 Patienten haben dieses Kriterium erfüllt.

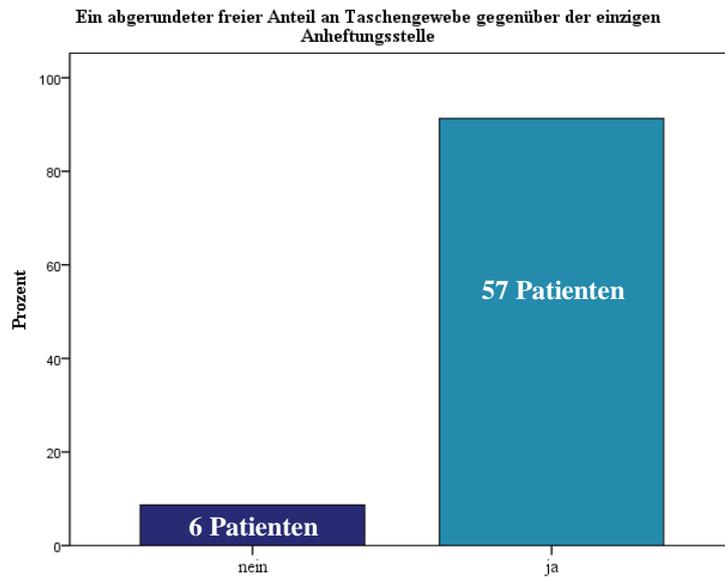


Abbildung 20

4.2.1.3 Exzentrische Klappenöffnungsflächen während der Systole

68 Patienten haben dieses Kriterium erfüllt.

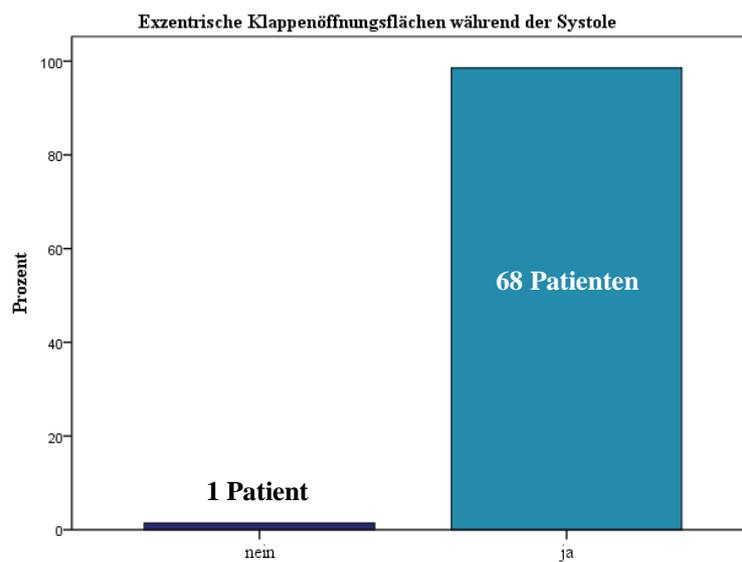


Abbildung 21

4.2.1.4 Alter < 20 Jahre und $\Delta P_{\text{mean}} > 15 \text{mmHg}$

Dieses Kriterium bildet eine Ausnahme, da nur 13 Patienten dieses Kriterium erfüllten.

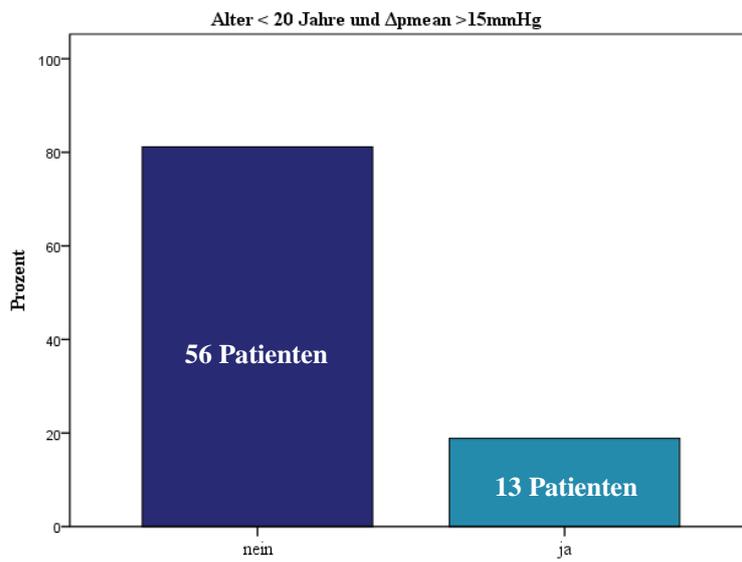


Abbildung 22

4.2.1.5 Alter < 40 Jahre

Nur 56 der 69 Patienten haben dieses Kriterium erfüllt.

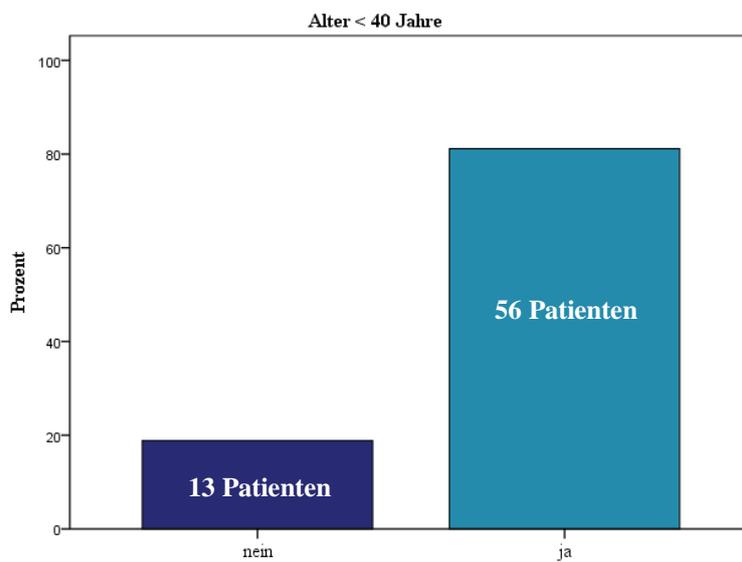


Abbildung 23

4.2.1.6 Assoziierte thorakale Aortopathie

Etwa die Hälfte der Patienten erfüllte dieses Kriterium.

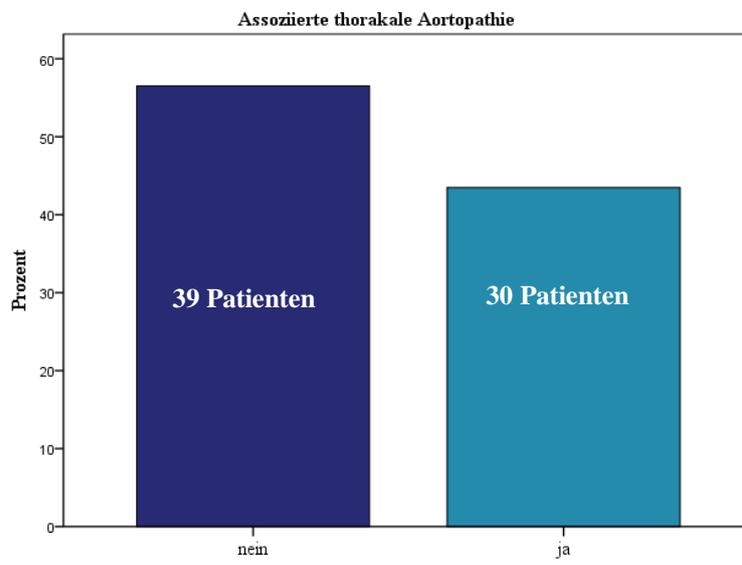


Abbildung 24

Tabelle 3: Erfüllung der Kriterien durch die UAV-Gruppe

Kriterium		Häufigkeit	%	gültig %	kumuliert %
Eine einzige Anheftungsstelle für eine Kommissur (zumeist posterior)	nein	1	1.4	1.4	1.4
	ja	68	98.6	98.6	100
	alle	69	100	100	
Ein abgerundeter freier Anteil an Taschengewebe gegenüber der einzigen Anheftungsstelle	nein	6	8.7	8.7	8.7
	ja	63	91.3	91.3	100
	alle	69	100	100	
Exzentrische Klappenöffnungsfläche während der Systole	nein	1	1.4	1.4	1.4
	ja	68	98.6	98.6	100
	alle	69	100	100	
Alter < 20 Jahre und $\Delta p_{\text{mean}} > 15 \text{mmHg}$	nein	56	81.2	81.2	81.2
	ja	13	18.8	18.8	100
	alle	69	100	100	
Alter < 40 Jahre	nein	13	18.8	18.8	18.8
	ja	56	81.2	81.2	100
	alle	69	100	100	
Assoziierte thorakale Aortopathie	nein	39	56.5	56.5	56.5
	ja	30	43.5	43.5	100
	alle	69	100	100	

4.2.2 Die Patienten mit bikuspider Aortenklappe

Kein Patient dieser Vergleichsgruppe hat den Score erfüllt, somit wurde keine BAV falsch als UAV identifiziert. Ein direkter Vergleich der drei Gruppen (UAV, BAV, TAV) ist in der Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 4: Erfüllung der Kriterien durch die BAV-Gruppe

Kriterium		Häufigkeit	%	gültig %	kumuliert %
Eine einzige Anheftungsstelle für eine Kommissur (zumeist posterior)	nein	92	92.9	92.9	92.9
	ja	7	7.1	7.1	100
	alle	99	100	100	
Ein abgerundeter freier Anteil an Taschengewebe gegenüber der einzigen Anheftungsstelle	nein	99	100	99	100
	ja	0	0	0	100
	alle	99	100	100	
Exzentrische Klappenöffnungsfläche während der Systole	nein	87	87.9	87.9	87.9
	ja	12	12.1	12.1	100
	alle	99	100	100	
Alter < 20 Jahre und $\Delta p_{\text{mean}} > 15\text{mmHg}$	nein	98	99	99	99
	ja	1	1	1	100
	alle	99	100	100	
Alter < 40 Jahre	nein	62	62.6	62.6	62.6
	ja	37	37.4	37.4	100
	alle	99	100	100	
Assoziierte thorakale Aortopathie	nein	52	52.5	52.5	52.5
	ja	47	47.5	47.5	100
	alle	99	100	100	

4.2.3 Die Patienten mit trikuspiden Aortenklappen

Kein Patient dieser Vergleichsgruppe hat in der echokardiographischen Untersuchung den Score erfüllt. Somit wurde keine TAV falsch als UAV identifiziert. Im direkten Vergleich (Tabelle 6) zeigt sich anhand des Scores deutlich, wie sehr sich die TAV morphologisch von der UAV unterscheidet.

Tabelle 5: Erfüllung der Kriterien durch die TAV-Gruppe

Kriterium		Häufigkeit	%	gültig %	kumuliert %
Eine einzige Anheftungsstelle für eine Kommissur (zumeist posterior)	nein	103	100	100	100
	ja	0	0	0	100
	alle	103	100	100	
Ein abgerundeter freier Anteil an Taschengewebe gegenüber der einzigen Anheftungsstelle	nein	103	100	100	100
	ja	0	0	0	100
	alle	103	100	100	
Exzentrische Klappenöffnungsfläche während der Systole	nein	103	100	100	100
	ja	0	0	0	100
	alle	103	100	100	
Alter < 20 Jahre und $\Delta p_{\text{mean}} > 15\text{mmHg}$	nein	103	100	100	100
	ja	0	0	0	100
	alle	103	100	100	
Alter < 40 Jahre	nein	93	90.3	90.3	90.3
	ja	10	9.7	9.7	100
	alle	103	100	100	
Assoziierte thorakale Aortopathie	nein	64	62.1	62.1	62.1
	ja	39	37.9	37.9	100
	alle	103	100	100	

Tabelle 6: Direkter Vergleich der drei Gruppen

Kriterium	Erfüllt (%)		
	UAV	BAV	TAV
Eine einzige Anheftungsstelle für eine Kommissur (zumeist posterior)	99	7	0
Ein abgerundeter freier Anteil an Taschengewebe gegenüber der einzigen Anheftungsstelle	91	0	0
Exzentrische Klappenöffnungsfläche während der Systole	99	12	0
Alter < 20 Jahre und $\Delta p_{\text{mean}} > 15 \text{mmHg}$	19	1	0
Alter < 40 Jahre	81	37	10
Assoziierte thorakale Aortopathie	44	48	34

4.3 Häufigkeiten der Kombinationen, die den Score erfüllen

Abbildung 25 zeigt alle 13 Kombinationen aus zutreffenden Kriterien, die zur Erfüllung des Scores geführt haben. Es wird deutlich, dass vier Kombinationsmöglichkeiten wesentlich häufiger vorkamen als die anderen: Die Kombination der ersten drei Hauptkriterien (H) war mit 88 % (61 Patienten) die häufigste zur Erfüllung des Scores. Darauf folgten an zweiter Stelle die Kombinationen aus H1 plus H3 plus das erste Nebenkriterium (N) mit 78 % (55 Patienten), an dritter Stelle H1 plus H2 plus N1 mit 73 % (50 Patienten) und an vierter Stelle die Kombination aus H2 plus H3 plus N1 mit 71 % (49 Patienten). Die anderen Kombinationsmöglichkeiten kamen seltener als 42 % (30 Patienten) vor. Die Top 4 wurden noch einmal genau in Abbildung 26 dargestellt. 3 mögliche Kombinationen traten nie auf: H2 plus H4 plus N2; H3 plus H4 plus N2; H1 plus H4 plus N2.

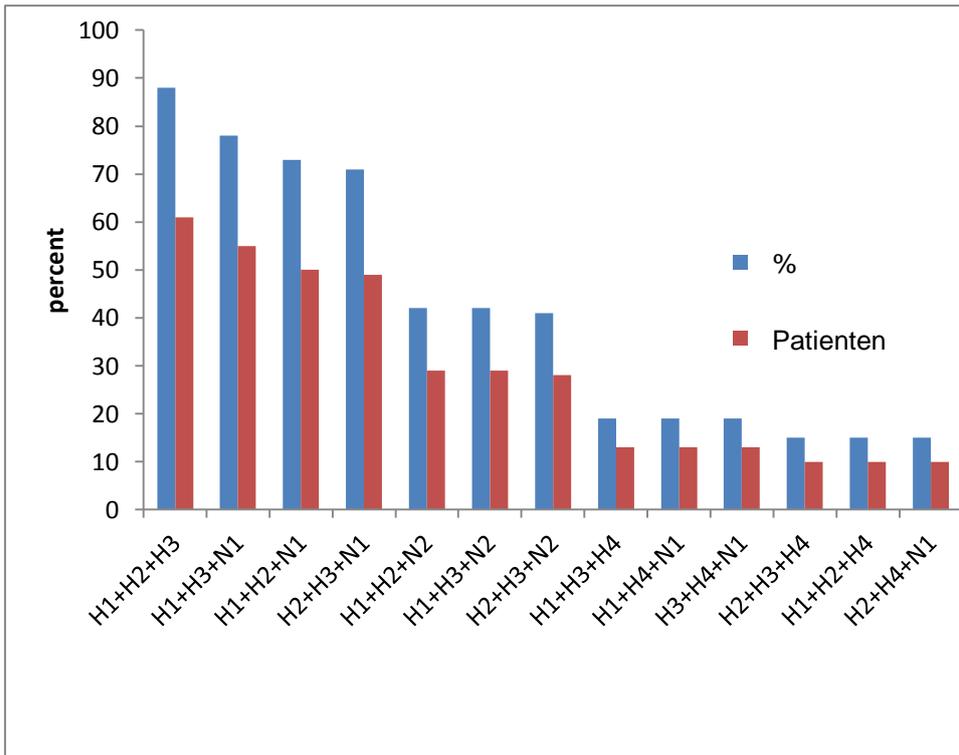


Abbildung 25: Häufigkeiten der Kombinationen, die den Score erfüllen

H1: Eine einzige Anheftungsstelle für eine Kommissur (zumeist posterior), H2: Ein abgerundeter freier Anteil an Taschengewebe gegenüber der einzigen Anheftungsstelle, H3: Exzentrische Klappenöffnungsfläche während der Systole, H4: Alter < 20 Jahre und $\Delta p_{\text{mean}} > 15$ mmHg, N1: Alter < 40 Jahre, N2: Begleitende thorakale Aortopathie

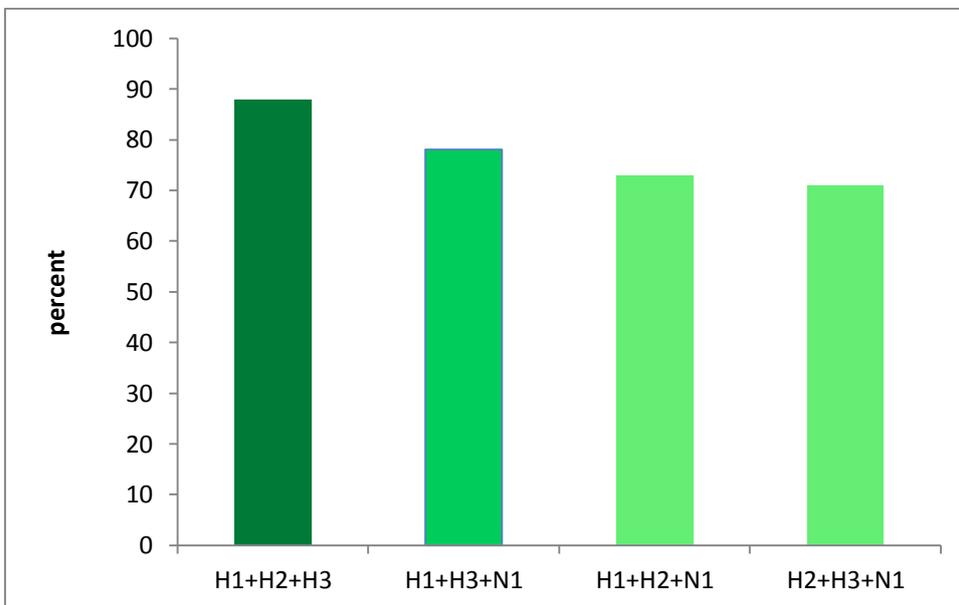


Abbildung 26: Top 4 der Kombinationen, die den Score erfüllen

H1: Eine einzige Anheftungsstelle für eine Kommissur (zumeist posterior), H2: Ein abgerundeter freier Anteil an Taschengewebe gegenüber der einzigen Anheftungsstelle, H3: Exzentrische Klappenöffnungsfläche während der Systole, H4: Alter < 20 Jahre und $\Delta p_{\text{mean}} > 15$ mmHg, N1: Alter < 40 Jahre, N2: Begleitende thorakale Aortopathie

4.4 Statistik

4.4.1 Signifikanzanalyse

Alle Kriterien bis auf das letzte Minor-Kriterium sind mit einem p-Wert unter 0,001 signifikant. (siehe Tabelle 7)

Tabelle 7: Signifikanzanalyse

Kriterium	p-Werte			
	alle	UAV - BAV	UAV - TAV	BAV - TAV
Eine einzige Anheftungsstelle für eine Kommissur (zumeist posterior)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.006
Ein abgerundeter freier Anteil an Taschengewebe gegenüber der einzigen Anheftungsstelle	< 0.001	< 0.001	< 0.001	1
Exzentrische Klappenöffnungsfläche während der Systole	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Alter <20 Jahre und $\Delta P_{\text{mean}} \geq 15 \text{mmHg}$	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.490
Alter <40 Jahre	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Assoziierte thorakale Aortopathie	0.381	0.639	0.526	0.201

4.4.2 Spezifität und Sensitivität

Für den Score errechnet sich eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 100 %. (siehe Tabelle 8)

Tabelle 8: Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse

	UAV n=69	BAV+TAV n=99+103=202
UAV	69	0
BAV/TAV	0	202
	100 % (Sensitivität)	100 % (Spezifität)

4.5 Fallzahl

Es wurde ein Konfidenzintervall für Sensitivität und Spezifität berechnet. Die schmalen Konfidenzintervalle lassen den Schluss zu, dass die Fallzahl groß genug ist, um eine konkrete Aussage über die Sensitivität und Spezifität des Testverfahrens treffen zu können.

Sensitivität: 100 % (95 %-Konfidenzintervall: 94.7 % - 100 %)

Spezifität: 100 % (95 %-Konfidenzintervall: 98.1 % - 100 %)

Die Konfidenzintervalle basieren auf der Intervallberechnung von Edwin B. Wilson.²⁷ Die Berechnung wurde in R 3.2.4 mit dem binom-Paket durchgeführt.

5. Diskussion

Die UAV ist eine seltene kongenitale Malformation, die zumeist Männer betrifft.^{1, 2} Etwa die Hälfte der Betroffenen entwickelt im jungen Erwachsenenalter aufgrund einer Aortenklappenstenose und/oder -insuffizienz klinische Symptome und muss daher chirurgisch oder interventionell behandelt werden. Auffallend ist eine große Diskrepanz zwischen der geringen Prävalenz in der echokardiographischen Routinediagnostik und einem deutlich häufigeren intraoperativen Auftreten.^{1, 2, 6}

Aktuell gibt es kaum Fachliteratur zu diesem Thema. Die anatomischen Strukturen der UAV werden dort folgendermaßen beschrieben:^{1, 6}

- Eine exzentrische Öffnungsfläche
- Eine einzige meist posterior gelegene Anheftungsstelle
- Eine einzige Tasche ohne erkennbare Raphe
- Die Patienten sind überwiegend männlich und im Mittel 34 ± 10 Jahre alt
- Oft liegt gleichzeitig eine Dilatation der Aorta ascendens vor

Die korrekte Evaluation der Klappenmorphologie (UAV/BAV/TAV) in der Echokardiographie ist häufig schwierig.^{8, 13, 18} Aufgrund der Aortenklappenstenose mit oder ohne Insuffizienz entwickeln die Patienten Dyspnoe, Angina pectoris und Schwindel bzw. Synkopen.⁸ Die UAV unterliegt denselben destruktiven Prozessen wie die BAV: Kalzifizierung, Dysfunktion, Dilatation oder Dissektion der Aorta ascendens und aortale Medianekrose. Sie beginnen bei Patienten mit UAV jedoch früher als bei Patienten mit BAV, weshalb diese auch früher symptomatisch werden.^{8, 10}

Das zuverlässige Erkennen der Klappenmorphologie ist dann relevant, wenn es darum geht, die beste Therapie für den Patienten zu planen. Abhängig vom Grad des Funktionsverlustes der Aortenklappe, dem Alter des Patienten, dessen Lifestyle und weiteren Komorbiditäten kommen verschiedene Therapieoptionen in Frage: Chirurgisch kann man die Klappe durch eine biologische oder mechanische Klappe ersetzen, ein pulmonales Autograft im Rahmen einer Ross-Operation einsetzen, oder die Klappe rekonstruieren.² Im Rahmen einer Herzkatheterintervention kann man die stenotische Klappe mittels Ballonvalvuloplastie dilatieren, oder transluminal oder transapikal durch eine Prothese ersetzen (TAVI). Dies ist bei der UAV jedoch noch eine absolute Ausnahme,

da sich die Geometrie und die Größenverhältnisse deutlich von der TAV unterscheiden und man wenig Erfahrung damit hat.²⁵

Durch die hohe Qualität der Echogeräte heute kann man immer mehr Bilddetails darstellen. Dennoch gibt es in der aktuellen Literatur noch keine Klassifikation oder Score, der dabei hilft die UAV in der Echokardiographie zu erkennen. In dieser Arbeit haben wir versucht, basierend auf dem Wissen aus der aktuellen Literatur und der Erfahrung des interdisziplinären Herzteams des Universitätsklinikums des Saarlandes, die eindeutige Identifizierung der unikuspiden Aortenklappe durch einen Score von Echokriterien zu ermöglichen und somit die Basis für eine gezielte und optimale Therapie der UAV-Patienten in einem Haus mit hoher Expertise zu schaffen.

5.1 Der Score

Hauptkriterien

1. Eine einzige Anheftungsstelle für eine Kommissur (zumeist posterior)
2. Ein abgerundeter freier Anteil an Taschengewebe gegenüber der einzigen Anheftungsstelle
3. Exzentrische Klappenöffnungsfläche während der Systole
4. Alter < 20 Jahre und $\Delta p_{\text{mean}} > 15$ mmHg

Nebenkriterien

1. Alter < 40 Jahre
2. Assoziierte thorakale Aortopathie

Eine UAV liegt dann vor, wenn zwei Hauptkriterien und ein Nebenkriterium erfüllt sind, oder wenn drei Hauptkriterien erfüllt sind.

5.2 Kritische Betrachtung der Ergebnisse:

Die Ergebnisse werden noch einmal genau im Hinblick auf ihre Aussagekraft und auf mögliche Fehlerquellen analysiert. Alle Kriterien bis auf das zweite Nebenkriterium sind mit einem p-Wert unter 0.001 signifikant.

Hauptkriterien:

Das erste Hauptkriterium konnte bei so gut wie allen Patienten mit UAV (99 %) sicher nachgewiesen werden, wobei wenige mit BAV (7 %) und keiner mit TAV dieses Kriterium erfüllte. Es ist somit charakteristisch für die UAV. Der Untersucher muss die Anatomie der UAV kennen und die richtige Ebene (etwas höher als bei der TAV) darstellen, da starke Verkalkungen der Klappe eine zweite Anheftungsstelle vermuten lässt und somit die Beurteilung erschwert.⁶

Das zweite Hauptkriterium konnte bei 91% der Patienten mit UAV sicher dargestellt werden, jedoch bei keinem der Patienten aus den Kontrollgruppen. Demnach hat dieses Kriterium, auch wenn es seltener sicher zu erkennen ist, den höchsten positiven prädiktiven Wert.

Das dritte Hauptkriterium konnte bei so gut wie allen Patienten mit UAV (99%) sicher nachgewiesen werden, wobei wenige mit BAV (7%) und keiner mit TAV dieses Kriterium erfüllte. Es ist für die UAV definierend. Eine Erklärung für die falsch positiven Patienten mit BAV ist, dass die einzige Kommissur und die demzufolge exzentrische Öffnung mit einer verkalkten Kommissur der BAV verwechselt wurden. Dies wurde auch von Novaro et al.¹ und Roberts et al.⁸ als wichtigster Grund für die Verwechslung der stark verkalkten bikuspiden und der unikuspiden Aortenklappe detektiert. Es ist zu beachten, dass die Kommissur der unikuspiden Klappe vom Mittelpunkt der Klappenöffnungsfläche bis zur Anheftungsstelle reicht und diese nur eine Anheftungsstelle an der Aorta hat. Die Kommissur der bikuspiden Klappe ist jedoch doppelt so lang und hat zwei Anheftungsstellen.

Das vierte Hauptkriterium nimmt eine Sonderstellung ein, da es in unserer Studie deutlich häufiger nicht erfüllt wird, als dass es zutrifft. Obwohl unsere untersuchte Patientengruppe mit einem durchschnittlichen Alter von 29 ± 13 Jahren der von Novaro et al. beschriebenen Altersgruppe entspricht¹, waren in unserer Untersuchungsgruppe nur 17 Patienten, die jünger als 20 Jahre alt waren. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die unikuspide

Aortenklappe zwar früh symptomatisch wird, die Vorstellung der Patienten in der Herzchirurgie jedoch mit zeitlicher Verzögerung nach Manifestation der Beschwerden stattfindet. Der Mangel an sehr jungen Patienten fällt hier ins Gewicht. Dennoch ist es bemerkenswert, dass bei 13 (76.5 %) dieser 17 Patienten ein mittlerer Gradienten von >15mmHg über der Aortenklappe gemessen wurde.

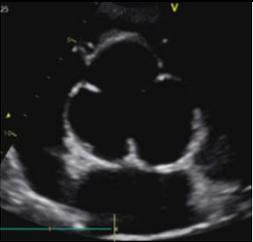
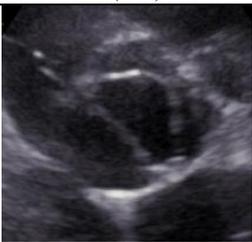
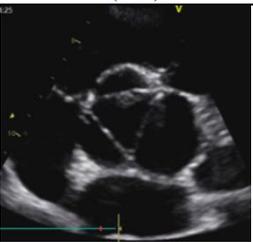
Zusammenfassend geht aus dieser Studie hervor, dass die von uns festgelegten Hauptkriterien spezifisch für die UAV sind. Sie sind vereinzelt bei Patienten mit BAV nachzuweisen, nie jedoch bei Patienten mit TAV.

Nebenkriterien

Das erste Nebenkriterium wurde von über 80 % der untersuchten Patienten mit UAV erfüllt. Somit stimmen die Erfahrungen des interdisziplinären Herzteams des Universitätsklinikums des Saarlandes mit den Erfahrungen von Novaro et al.¹ überein. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind zwar signifikant, jedoch deutlich geringer: Man sieht vereinzelt Patienten mit TAV und mehr Patienten mit BAV, die vor dem 40. Lebensjahr vorstellig werden. Dennoch bilden auch hier die Patienten mit UAV eine deutliche Mehrheit. Bei jungen Patienten mit Symptomen einer Aortenklappenstenose und/oder -insuffizienz muss immer an die Möglichkeit einer unikuspid konfigurierten Klappe gedacht werden. Dies ist bei den diagnostischen Untersuchungen zu beachten.

Das zweite Nebenkriterium bildet eine Ausnahme, da sie bei allen drei Gruppen (UAV vs. BAV vs. TAV) in etwa gleichhäufig auftreten (44 % vs. 48 % vs. 34 %). Die drei Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (siehe Tabelle 7). Dies erklärt sich dadurch, dass eine begleitende Aortopathie bei Patienten mit bikuspiden Aortenklappe sowie bei Patienten mit stenotischer trikuspiden Aortenklappe, wie sie in einer herzchirurgischen Klinik gewöhnlich vorstellig werden, ebenfalls als Begleiterscheinung beschrieben ist. Da eine Pathologie der thorakalen Aorta aber eine typische Begleiterkrankung der UAV ist^{8,10}, hat dies eine richtungsweisende Aussagekraft und somit eine Berechtigung als Nebenkriterium.

Tabelle 9: Überblick über die Häufigkeiten der Merkmale in den drei Gruppen

	UAV n = 96	BAV n = 99	TAV n = 103	p-Werte
Eine einzige Anheftungsstelle für eine Kommissur (zumeist posterior)	 68 (99%)	 7 (7%)	 0 (0%)	alle < 0.001 UAV vs BAV p < 0.001 UAV vs. TAV p < 0.001 BAV vs. TAV p = 0.006
Ein abgerundeter freier Anteil an Taschengewebe gegenüber der einzigen Anheftungsstelle	 63 (91%)	 0 (0%)	 0 (0%)	alle < 0.001 UAV vs BAV p < 0.001 UAV vs. TAV p < 0.001 BAV vs. TAV p = 1
Exzentrische Klappenöffnungsfläche während der Systole	 68 (99%)	 12 (12%)	 0 (0%)	alle < 0.001 UAV vs BAV p < 0.001 UAV vs. TAV p < 0.001 BAV vs. TAV p < 0.001
Alter < 20 Jahre und $\Delta p_{\text{mean}} > 15$ mmHg	13 (19%)	1 (1%)	0 (0%)	alle < 0.001
Alter < 40 Jahre	56 (81%)	37 (37%)	10 (10%)	alle < 0.001
Assoziierte thorakale Aortopathie	30 (44%)	48 (48%)	35 (34%)	alle < 0.001

Alle Patienten mit einer UAV haben den Score erfüllt. Kein Patient mit einer TAV oder BAV hat den Score erfüllt.

Kombinationen

Bei Betrachtung der Kombinationsmöglichkeiten an Kriterien, die zur Erfüllung des Scores führen, sieht man auf einen Blick, dass vier Kombinationsmöglichkeiten deutlich häufiger vorkommen (siehe Abbildungen 25, 26). Daraus schließen wir für die Praxis, dass der Untersuchende auf folgende drei wichtige Merkmale achten soll:

1. Anzahl der Anheftungsstellen (eine bei der unikuspiden Aortenklappe)
2. Vorhandensein, Lokalisation und Form von freiem Taschengewebe
3. Lokalisation der initiale Öffnung (exzentrisch)

Berücksichtigt er zudem, dass die Patienten mit UAV sehr jung sind (unter 40 Jahre), so sollte die eindeutige Erkennung dieser seltenen Malformation auch für Ungeübte in der echokardiographischen Routinediagnostik möglich sein.

Sensitivität und Spezifität

Für den Score errechnet sich eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 100 %.

5.3 Beantwortung der Fragestellung

Wir haben einen Score mit Echokriterien erstellt, der es erlaubt die unikuspide Aortenklappe in der echokardiographischen Routineuntersuchung von der bikuspiden und trikuspiden Konfiguration der Aortenklappe zu unterscheiden.

5.4 Ausblick

Um zu prüfen, ob der Score dem ungeübten Untersucher in der Praxis weiterhilft, ist eine sich anschließende, idealerweise multizentrische, prospektive Studie sinnvoll. Zudem ist es von Interesse herauszufinden, ob der Score auch bei Neugeborenen und Säuglingen anwendbar ist. (z.B. vor Ballonvalvuloplastie und in der kinderkardiologischen Routinediagnostik).

Mit der Etablierung des Scores ist das sicherere Identifizieren der UAV zu erwarten. Damit wird dem Patienten eine gezielte und optimale Therapie in einem Haus mit hoher Expertise und einer damit verbundenen höheren intraoperativen Sicherheit ermöglicht.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Novaro GM, Mishra M, Griffin BP. Incidence and echocardiographic features of congenital unicuspid aortic valve in an adult population. *J Heart Valve Dis* 2003;12:674–8.
- 2 Marco Franciulli, MD, Diana Aicher, MD, Tanja Rädle-Hurst, MD, Hiroaki Takahashi, MD, PhD, Svetlana Rodionycheva, MD, and Hans-Joachim Schäfers, MD, PhD: Root Remodeling and Aortic Valve Repair for Unicuspid Aortic Valve. *Ann Thorac Surg* 2014;98:823–9.
- 3 DGK Leitlinien Klappenvitien im Erwachsenenalter: Clinical Research in Cardiology, Band 95, Nr. 11 *Clin Res Cardiol*: 95:620–641 (2006)
- 4 Bruce M. Carlson: “Human Embryology and Developmental Biology” 4th Edition
- 5 Frank A. Flachskampf “Kursbuch der Echokardiografie” 5. Auflage
- 6 Robert H. Anderson “Editorial: Understanding the Structure of the Unicuspid Aortic Valve” *J Heart Valve Dis* 2003;12:670-673
- 7 Hans-Joachim Schäfers: *Klinische Grundlagen der Herz und Thoraxchirurgie*; 4., aktualisierte und ergänzte Auflage
- 8 Mookadam F, Thota VR, Garcia-Lopez AM, Emani UR, Alharthi MS, Zamorano J, Khandheria BK. Unicuspid aortic valve in adults: a systematic review. *J Heart Valve Dis*. 2010 Jan;19(1):79-85.
- 9 Roberts WC, Ko JM. Clinical and Morphologic Features of the Congenitally Unicuspid Acommissural Stenotic and Reguirtant Aortic valve
- 10 Butany J, Vaideeswar P, Dixit V, Lad V, Vegas A, David TE. Ascending aortic aneurysms in unicommissural aortic valve disease. *Cardiovasc Pathol* 2009;18:11–8.
- 11 Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005;111:920–5.
- 12 Roberts CS, Roberts WC. Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Mar 1;17(3):712-6.
- 13 Roberts WC, Vowels TJ, Ko JM. Comparison of interpretations of valve structure between cardiac surgeon and cardiac pathologist among adults having isolated aortic valve replacement for aortic valve stenosis (+/- aortic regurgitation). *Am J Cardiol*. 2009 Apr 15;103(8):1139-45. Epub 2009 Mar 4.

- 14 A. Keikawus, H.-W. Baenkler, C. Bieber et al. *Duale Reihe Innere Medizin* 2.Auflage 2009
- 15 Quadricuspid Aortic Valve: Characteristics, Associated Structural Cardiovascular Abnormalities, and Clinical Outcomes. Tsang MY, Abudiab MM, Ammash NM, Naqvi TZ, Edwards WD, Nkomo VT, Pellikka PA *Circulation*. 2016 Jan 19;133(3):312-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017743. Epub 2015 Dec 3.
- 16 Quadricuspid Aortic Valve. Schutt RC, Maragiannis D, Shah G. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2015 Jul-Sep;11(3):196. doi: 10.14797/mdcj-11-3-196
- 17 Quadricuspid semilunar valve Larry E. Hurwitz, MD, William C. Roberts, MD, *Am J Cardiol*. May 1973 Volume 31, Issue 5, Pages 623–626
- 18 Falcone MW, Roberts WC, Morrow AG, Perloff JK. Congenital aortic stenosis resulting from a unicommissural valve. Clinical and anatomic features in twenty-one adult patients. *Circulation* 1971;44:272–80
- 19 Aortic valve function after bicuspidization of the unicuspid aortic valve. Aicher D, Bewarader M, Kindermann M, Abdul-Khalique H, Schäfers , MD, PhD *Ann Thorac Surg*. 2013 May;95(5):1545-50. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.02.030.
- 20 *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Dec 26;9(24):2541-2554. doi: 10.1016/j.jcin.2016.09.050. Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prospective Data From GARY (German Aortic Valve Registry). Lange R1, Beckmann A2, Neumann T3, Krane M4, Deutsch MA5, Landwehr S6, Kötting J6, Welz A7, Zahn R8, Cremer J9, Figulla HR10, Schuler G11, Holzhey DM11, Funkat AK11, Heusch G12, Sack S13, Pasic M14, Meinertz T15, Walther T16, Kuck KH17, Beyersdorf F18, Böhm M19, Möllmann H20, Hamm CW20, Mohr FW11; GARY Executive Board.
- 21 *Br J Radiol*. 2014 Jan;87(1033):20130595. doi: 10.1259/bjr.20130595. Epub 2013 Nov 20. Transcatheter aortic valve insertion (TAVI): a review. Clayton B1, Morgan-Hughes G, Roobottom C.
- 22 *Trials*. 2013 Jan 9;14:11. doi: 10.1186/1745-6215-14-11. The Nordic aortic valve intervention (NOTION) trial comparing transcatheter versus surgical valve implantation: study protocol for a randomised controlled trial. Thyregod HG1, Søndergaard L, Ihlemann N, Franzen O, Andersen LW, Hansen PB, Olsen PS, Nissen H, Winkel P, Gluud C, Steinbrüchel DA.

- 23 Lancet. 2016 May 28;387(10034):2218-25. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30073-3. Epub 2016 Apr 3.
Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis.
Thourani VH1, Kodali S2, Makkar RR3, Herrmann HC4, Williams M5, Babaliaros V6, Smalling R7, Lim S8, Malaisrie SC9, Kapadia S10, Szeto WY4, Greason KL11, Kereiakes D12, Ailawadi G8, Whisenant BK13, Devireddy C6, Leipsic J14, Hahn RT2, Pibarot P15, Weissman NJ16, Jaber WA10, Cohen DJ17, Suri R10, Tuzcu EM10, Svensson LG10, Webb JG14, Moses JW2, Mack MJ18, Miller DC19, Smith CR2, Alu MC2, Parvataneni R20, D'Agostino RB Jr21, Leon MB2.
- 24 Curr Cardiol Rep. 2016 Oct;18(10):103. doi: 10.1007/s11886-016-0772-3.
Transcatheter Aortic Valve Replacement in Lower Surgical Risk Patients: Review of Major Trials and Future Perspectives.
Saji M1,2, Lim DS3.
- 25 Catheter Cardiovasc Interv. 2016 Sep 23. doi: 10.1002/ccd.26798. [Epub ahead of print] Transcatheter aortic valve replacement in unicuspid aortic valve stenosis (CCI-16-0461). Acharji S1, Agnihotri A2, Carrozza J3
- 26 Gebhard C¹, Stähli BE, Greutmann M, Biaggi P, Jenni R, Tanner FC. Reduced left ventricular compacta thickness: a novel echocardiographic criterion for non-compaction cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr. 2012 Oct;25(10):1050-7. doi: 10.1016/j.echo.2012.07.003. Epub 2012 Aug 9.
- 27 Edwin B. Wilson, Harvard School of Public Health. Probable Inference, The Law of Succession, and Statistical Inference. Journal of the American Statistical Association, Vol. 22, No. 158 (Jun., 1927), pp.209-212

7. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Bruce M. Carlson: "Human Embryology and Seite
Developmental Biology" 4th Edition
- Abbildungen Professor Schäfers, Universitätsklinikum Homburg
2 - 4
- Abbildung 5 Petra Gabriele Weber
- Abbildung 6 Professor Schäfers, Universitätsklinikum Homburg
- Abbildungen Aortic valve function after bicuspidization of the
7 und 8 unicuspid aortic valve. Aicher D, Bewarder M,
Kindermann M, Abdul-Khalique H, Schäfers , MD,
PhD Ann Thorac Surg. 2013 May;95(5):1545-50. doi:
10.1016/j.athoracsur.2013.02.030
- Abbildungen Professor Schäfers, Universitätsklinikum des
9 - 17 Saarlandes
- Abbildungen Petra Gabriele Weber
18 - 26

8. Danksagungen und Publikation

8.1 Danksagungen

Ich danke Professor Dr. Hans-Joachim Schäfers für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit in der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes. Besonders danke ich Dr. Sebastian Ewen aus der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums des Saarlandes für seine umfangreiche Betreuung, konstruktive Kritik und Hilfestellung beim Erstellen dieser Arbeit. Mein weiterer Dank geht an Herrn M. Sc. Jakob Schöpe für seine geduldige Hilfe bei der statistischen Auswertung und an Herrn M. Sc., Dipl.-Inform. Frank Theison für seine Hilfe bei der Zusammenstellung der Basisdaten.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner langjährigen Freundin Sina Albrecht bedanken, die mich immer unterstützt, stets die richtigen Worte findet und mir mit endlosem Humor zur Seite steht.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Partner Christoph Huppert, der mich im Rahmen der Dissertation immer wieder motiviert hat und meine Ergebnisse stets kritisch hinterfragt hat.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und die mich stets unterstützt, ermutigt und angetrieben haben. Insbesondere möchte ich meiner Mutter für ihr Interesse an dieser Arbeit und das Korrekturlesen danken.

8.2 Publikationen

Diese Arbeit wurde unter dem Titel „Echocardiographic criteria to detect unicuspid aortic valve morphology“ von S. Ewen I. Karliova P. Weber S. Schirmer F. Mahfoud H.-J. Schaefers im European Heart Journal, Volume 38 am 29. August 2017, veröffentlicht.