

Die Aortopathie bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe und ihre hämodynamische Relevanz

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingrichtet von: Mina Rouman

Geburtsdatum: 27.07.1981

Geburtsort: Qaminis

angefertigt an der: Herzzentrum Leipzig, Klinik für Herzchirurgie

Betreuer: Prof. Dr. med. Martin Misfeld

Zentralklinik Bad Berka, Klinik für Herzchirurgie

PD Dr. med. Habil. Evaldas Girdauskas (ehemalig)

Gutachter: PD Dr. Dr.med. Efratios Charistos; Universitätsklinik Halle (Saale)

Prof. Dr. med. Ingo Dähnert; Herzzentrum Leipzig

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 24.10.2017

Inhaltsverzeichnis

Bibliographische Beschreibung:	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einführung	1
1.1. Historischer Rückblick	1
1.2. Embryologie des Herzens, der Aortenklappe und der Aorta	2
1.3. BAV und trikuspidale Aortenklappe (Genetische Prädisposition und Entstehung)	3
1.4. Inzidenz der BAV	5
1.5. Morphologische Formen der BAV	6
1.6. BAV und Muster der Koronargefäßversorgung	8
1.7. Assoziierte Anomalien	9
1.8. Normale Architektur der Aortenmedia und degenerative Mediaveränderungen. ...	11
1.9. Aortenwandanalyse bei Patienten mit BAV	14
1.10. Ursachen für Aortenwandveränderungen bei BAV	15
1.11. Verhältnis von Aortenwandveränderungen und Aortendurchmesser bei Patienten mit BAV	17
1.12. Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz	20
1.13. Aorta ascendens Aneurysma / Dilatation.....	28
1.14. Phänotypen der BAV	31
1.15. Endokarditis bei BAV	33
1.16. Typ A-Aortendissektion bei BAV	33
1.17. Chirurgische Therapie	34
2. Zielstellung	37
3. Materialien und Methodik	38
3.1. Vergleich von Veränderungen der Aortenmedia bei Patienten mit BAV (Klappenstenose versus Insuffizienz).....	38
3.1.1. Gruppeneinteilung, Ein- und Ausschlusskriterien	38
3.1.2. Datenquellen und erfasste Parameter	39
3.1.3. Histologische Untersuchungen	40

3.1.4. Studienpopulation	41
3.1.5. Follow-Up.....	42
3.1.6. Statistische Methoden	43
3.2. Korrelation zwischen den funktionellen und morphologischen Eigenschaften des systolischen, transvalvulären Blutflusses und Wandveränderungen der Aorta ascendens bei BAV und Klappenstenose	43
3.2.1. Gruppeneinteilung, Ein- und Ausschlusskriterien	43
3.2.2. Datenquellen und erfasste Parameter	44
3.2.3. Präoperative Magnetresonanztomographie	45
3.2.4. Studienpopulation	49
3.2.5. Histologische Untersuchung.....	50
3.2.6. Statistische Methoden	52
4. Ergebnisse	53
4.1. Vergleich von Veränderungen der Aortenmedia bei Patienten mit Aortenklappenstenose gegenüber Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz	53
4.2. Korrelation zwischen den funktionellen und morphologischen Eigenschaften des systolischen, transvalvulären Blutflusses und Wandveränderungen der Aorta ascendens	62
4.2.1. Winkelung zwischen der LV-Ausflussachse und der Aortenwurzel (Winkel LV/Aorta).	62
4.2.2. Intra- und Interreliabilität	64
4.2.3. Geometrische Ausrichtung der Restklappenöffnungsfläche	65
4.2.4. Fusionstypen der Aortenklappentaschen	66
4.2.5. Prädiktoren der bikuspiden Aortopathie bei BAV-Stenose.	67
5. Diskussion	70
6. Vergleich der Aortopathie bei BAV und Marfan-Syndrom	91
7. Limitationen der Studie	93
8. Zusammenfassung der Arbeit	94
9. Literaturverzeichnis	99
10. Anhänge	119
Abbildungsverzeichnis	119

Tabellenverzeichnis	121
Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit.....	122
Danksagung.....	123
Tabellarischer Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Bibliographische Beschreibung:

Rouman, Mina

Die Aortopathie bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe und ihre hämodynamische Relevanz

Universität Leipzig, Dissertation

134 S.¹, 202 Lit.², 14 Abb., 11 Tab.

Referat:

Die bikuspidale Aortenklappe gilt als Risikofaktor für das frühzeitige und häufige Auftreten von Aortenklappenvitien und Aneurysmen. Ziele dieser Studie sind die Veränderungen der Aortenmedia bei Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe (BAV) zu analysieren. Diese Veränderungen in Korrelation zu einer Aortenklappenstenose und einer Aortenklappeninsuffizienz bei BAV zu setzen. Bei Patienten mit einer Aortenklappenstenose, die funktionellen und morphologischen Eigenschaften des systolischen, transvalvulären Blutflusses mit Läsionen der ascendierenden Aortenwand zu korrelieren. Diese Arbeit soll dazu beitragen, die seit langem kontrovers diskutierte Frage zu beantworten, ob die Ausbildung von Ascendensaneurysmen bei Patienten mit einer BAV durch einen veränderten Blutfluss oder durch eine angeborene Wandstrukturschwäche verursacht werden und daraufhin, ein begründetes chirurgisches Therapiekonzept für Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappenstenose und Dilatation der Aorta ascendens zu entwickeln. Im Rahmen von zwei Forschungsprojekten wurden die o.g. Fragestellungen untersucht.

1 Seitenzahl insgesamt

2 Zahlen der im Literaturverzeichnis ausgewiesenen Literaturangaben

Abkürzungsverzeichnis

BAV:	Bikuspide Aortenklappe
TAV:	Trikuspide Aortenklappe
AKE:	Aortenklappenersatz
MRT-Untersuchung:	Magnetresonanztomographie-Untersuchung
EFV:	Verlust der elastischen Fasern
MOF:	Multiorganversagen
COLD:	Chronic Obstructive Lung Disease
LV:	Linker Ventrikel
Echo:	Echokardiographie
CT:	Computertomographie
SD:	Standardabweichung
LVOT:	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
BSA:	Körperoberfläche
CI:	Konfidenzintervall
CV:	Coefficient of Variation
CCC:	Concordance Correlation Coefficient
OR:	Odds Ratio
HOCM:	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie

1. Einführung

1.1. Historischer Rückblick

Erste anatomische Beschreibungen und Bewertungen zur bikuspiden Aortenklappe findet sich bereits im 16. Jahrhundert. Leonardo da Vinci (1452-1519) skizzierte Aortenklappen mit zwei, drei und vier Taschenklappen und kam zu dem Schluss, dass nur bei Aortenklappen mit drei Taschenklappen ein optimales Verhältnis von Struktur und Funktion besteht (139). Im Jahre 1844 wies Paget (1814-1899) auf die besondere Anfälligkeit kongenitaler, bikuspidaler Aortenklappen im Hinblick auf die Entwicklung krankhafter Veränderungen hin (148). Über viele Jahre blieb die bikuspidale Aortenklappe jedoch nur eine pathologische Kuriosität.

Peacock (1812-1882) erkannte 1858, dass bikuspidale Aortenklappen frühzeitig verdicken und verkalken und dadurch zu einer Aortenklappenstenose oder -insuffizienz führen (151). Im Jahr 1886 beschrieb Osler (1849-1919) erstmals die abnormale Anfälligkeit bikuspidaler Aortenklappen gegenüber einer Endokarditis (146).

Sowohl Babes (1854-1926) im deutschsprachigen, als auch Abbott (1869-1940) im englischsprachigen Schrifttum erkannten den Zusammenhang von bikuspidaler Aortenklappen und dem gehäuftem Auftreten von Aortenaneurysmen, -dissektionen und -rupturen, sowie die überproportional häufige Koinzidenz von Aortenisthmusstenose und einer BAV (9, 1).

Abbott postulierte daraufhin eine gemeinsame Entwicklungsabnormalität von Aortenklappe und Aorta.

1.2. Embryologie des Herzens, der Aortenklappe und der Aorta

Das Gefäßsystem des menschlichen Embryos entsteht in der 3. Entwicklungswoche. Das Herz entwickelt sich aus dem Herzschlauch, der das an seinem kaudalen Ende zusammenfließende venöse Blut durch den ersten Aortenbogen in die Aorta pumpt. Der Herzschlauch entsteht aus zwei paarigen Anlagen, den Endokardschläuchen, und wölbt sich zunehmend in die Perikardhöhle vor. Hierdurch entsteht zwischen Ein- und Ausflussbahn des Herzens ein Sinus transversus. Die Endokardschläuche umgebende Mesoderm bildet das Myokard. Das Epikard wird aus Mesothelzellen gebildet, die sich über das gesamte Herz ausbreiten (108). Während sich die Herzsleife ausbildet, entstehen lokale Erweiterungen des Herzschlauches, aus denen sich später die Vorhöfe, die Ventrikel und der Truncus arteriosus bilden.

Der distale Teil des Herzschlauches, der Truncus arteriosus, wird zur Wurzel der aufsteigenden Aorta und der A. pulmonalis. Die Septierung des Truncus arteriosus erfolgt durch die Verschmelzung von Endokardkissen, die als Leisten aufeinander zuwachsen und sich spiralig umeinander drehen. Die Endokardkissen entstehen durch die Vermehrung des Mesenchyms unter dem Endothel. An der Bildung der Endokardkissen sind auch Neuralleistenzellen beteiligt (178, 102). Die Neuralleistenzellen stammen aus dem Neuroektoderm und wandern nach ventral in die Schlundbögen. Diese entwickeln sich in der 5. Entwicklungswoche und enthalten jeweils eine Schlundbogenarterie. Die fünf Schlundbogenarterienpaare, die aus dem distalen Truncus arteriosus entspringen und in die rechte und linke dorsale Aorta münden, werden auch als Aortenbögen bezeichnet. Aus dem 3. und 4. dieser Aortenbögen entwickeln sich der Aortenbogen und die supraaortalen Gefäße (23).

Wenn die Unterteilung des Truncus fast abgeschlossen ist, beginnt die Anlage der Semilunarklappen zunächst als kleine Höcker, die so auf den Truncuswülsten angeordnet sind, dass ein Paar in die Bahn der A. pulmonalis und ein Paar in die Aorta hineinragt. Gegenüber von den miteinander verschmolzenen Truncuswülsten erscheint in beiden Strombahnen später ein dritter Höcker (70).

1.3. BAV und trikuspidale Aortenklappe (Genetische Prädisposition und Entstehung)

Die Ätiologie der BAV wird kontrovers diskutiert. Zum einen können genetische Faktoren, zum anderen auch Umwelteinflüsse bei der Entstehung eine Rolle spielen (174, 143). In einigen Familien liegt eine genetische Prädisposition für Erkrankungen vor, die die linke Seite des Herzens betreffen. Brenner beobachtete in diesen Familien, dass 12 % der Angehörigen von Säuglingen mit einem hypoplastischen Linksherzsyndrom eine BAV aufwiesen. Er betrachtete deshalb die BAV als einen subklinischen Defekt des linken Herzens (29).

Auf eine familiäre Häufung von BAV wird auch in anderen Untersuchungen hingewiesen (62, 74). Huntington untersuchte die Angehörigen 1. Grades von 30 Patienten mit BAV. Bei 11 % der 129 Angehörigen lag ebenfalls eine BAV vor. In einer Familie konnte im Verlauf von drei Generationen eine BAV diagnostiziert werden. Huntington vermutete für die BAV eine autosomal dominante Vererbung mit variabler Penetranz (97, 98). Clementi berichtet über eine Familie, in der vier Mitglieder in zwei Generationen eine BAV aufwiesen (zwei Brüder, eine Schwester und ihr Sohn) (39).

Glick berichtet in seiner Studie über sechs Familien, in denen 24 % der 71 Mitglieder eine erkrankte BAV aufwiesen (84). Auch McDonald berichtet über drei männliche Geschwister, die alle eine BAV aufwiesen und eine kritische Klappenstenose entwickelten (125).

Die Entstehung einer BAV ist das Ergebnis einer fehlerhaften Valvulogenese und nicht, wie früher angenommen, einer abnormalen Septation des Konotrunkus. Kommt es während der frühen Valvulogenese zu einer Verschmelzung des rechten und linken embryonalen Klappenkissens, resultiert eine bikuspidale Aortenklappe (70).

Bei der Entstehung von Aortenklappenanomalien wird auch einer gestörten fetalen Hämodynamik eine Bedeutung beigemessen. So kann eine disproportionale Reduktion des Blutflusses auf der linken Seite des Herzens zu Missbildungen der Aortenklappe nach initial normaler Valvulogenese führen (134, 37, 8). Die häufige Kombination von BAV und Aortenisthmusstenosen und von BAV und Veränderungen der Aorta ascendens wird mit der zentralen Rolle der Zellen der embryonalen Neuralleiste erklärt (104). Diese haben eine herausragende Bedeutung bei der Bildung des aortopulmonalen und des konotrunkalen Septums (108) und werden auch in den embryonalen Klappenkissen, sowie den embryonalen Aortenbögen gefunden (119, 193). Anomalien, die während der verschiedenen Phasen der Migration der Neuralleistenzellen auftreten, sind die Ursache für isolierte oder kombinierte Defekte des Aortenbogens, der Wand der Aorta ascendens oder der Aortenklappe (102, 116, 109).

1.4. Inzidenz der BAV

Die bikuspidale Aortenklappe ist der häufigste angeborene Herzfehler, der bei Erwachsenen beobachtet wird. Bezüglich der Prävalenz wird in der Literatur am häufigsten die Arbeit von Roberts zitiert. Demnach ist eine BAV bei ein bis zwei Prozent der Gesamtbevölkerung zu finden (143).

Den Standard für die Bestimmung der Inzidenz stellt die Analyse unselektierter konsekutiver Autopsiefälle dar.

Die größte verfügbare Serie stammt von Larson und Edwards, in der bei insgesamt 21.417 Autopsiefällen 293 Patienten mit einer BAV gefunden wurden. Dies entspricht einer Inzidenz von 1,37% (114).

Wie von den Autoren dieser frühen Studien hervorgehoben wird, ist die Häufigkeit von BAV, die durch Autopsieberichte bestimmt wurde unzuverlässig, weil diese Anomalie leicht übersehen werden kann. Michels schätzt die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung auf 0,9-1 % (131).

In anderen Arbeiten wird die Inzidenz von BAV zwischen 0,4 bis 2,25 % angegeben (92, 104). Wahrscheinlich wird die tatsächliche Inzidenz der BAV in der allgemeinen Bevölkerung jedoch unterschätzt. Dies hätte als klinische Konsequenz, dass ein größerer Anteil von Aortenkomplikationen auf einer tatsächlich höheren Inzidenz von BAV in der Allgemeinbevölkerung basiert (6,11,98,159,199).

BAV sind für eine höhere Morbidität und Mortalität verantwortlich als alle anderen angeborenen Herzfehler zusammen (199). Auffallend ist bei Patienten mit BAV eine drei- bis vierfache Prädominanz des männlichen Geschlechts (31). Dies zeigt auch die Untersuchung von Hahn, in der 71 % der Patienten mit einer BAV männlich waren (89).

1.5. Morphologische Formen der BAV

Die normale Aortenklappe ist trikuspid (Abb. 1A) und besteht aus drei Taschenklappen, drei Sinus valsalvae und drei fibrösen Dreiecken zwischen den Taschenklappen (58). Diese Strukturen stehen in fibröser Kontinuität zum anterioren Mitralsegel und zum membranösen Septum. Der freie Rand jeder Taschenklappe ist von festerer Konsistenz als die übrige Taschenklappe. In der Mitte des freien Randes befindet sich ein fibröser Nodus Arantii. Die Sinus valsalvae haben eine aktive Rolle bei der Funktion der Aortenklappe, ebenso wie der Aortenklappenring (193).

Wahre BAV bestehen aus zwei Taschenklappen, zwei Sinus valsalvae und zwei fibrösen Dreiecken zwischen den Taschenklappen (8). Diese BAV treten in zwei morphologischen Hauptformen auf. Bei der häufigeren Form sind die Taschenklappen links-rechts angeordnet und die Kommissuren anterior-posterior. Beide Koronarostien gehen aus dem zur Pulmonalklappe gerichteten Sinus ab (Abb. 1B).

Über die genaue Häufigkeit dieses morphologischen Zustandes der wahren BAV existieren stark differierende Zahlenangaben (Roberts 47,5 %, Duran 71,4 % und Angelini 64,0 %) (159, 58, 5). Bei der zweiten morphologischen Variante der wahren BAV sind die Taschenklappen anterior-posterior angeordnet und die Kommissuren links-rechts. Hierbei geht aus jedem Sinus valsalva eine Koronararterie ab (Abb. 1C).

Hiervon zu unterscheiden sind BAV, bei der drei Sinus angelegt sind und eine Verschmelzung zweier Segel, bzw. eine in Länge und Stärke variierend, nicht entwickelte Kommissur (Raphe), vorliegt. Letzteres wird bei 84 % der BAV beobachtet (5). Die Größe der Taschenklappen variiert stark. Angelini fand nur bei 13 von 64 Autopsiepräparaten mit BAV gleich oder nahezu gleichgroße Taschenklappen (5).

In einer Untersuchung von Sabet wurde die Aortenklappenmorphologie von 542 Patienten mit BAV, die sich einem Aortenklappenersatz unterzogen, beschrieben. In 95 % der exzidierten Klappen zeigten sich unterschiedlich große Taschenklappen. In 76 % der Präparate fand sich eine Raphe. Diese lag in 86 % der Fälle auf der, der Pulmonalklappe benachbarten Taschenklappe. Das Fehlen einer Raphe trat bei Aortenklappen mit Taschenklappen gleicher Größe häufiger auf (170).

Eine Sonderform stellt eine BAV dar, bei der die Raphe eine Fenestration aufweist (122, 136, 198).

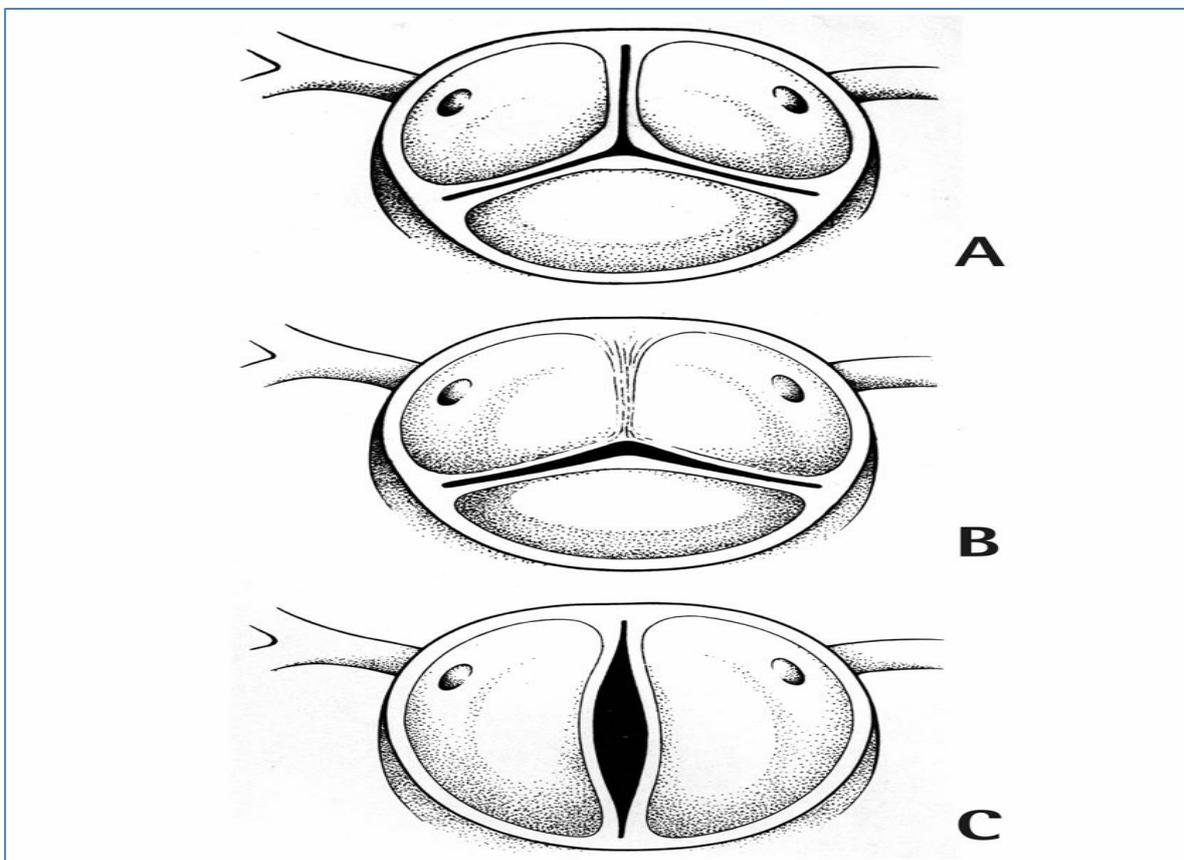


Abb. 1: Zeichnung einer normalen Aortenklappe **(A)** und der beiden typischen Formen der bikuspiden Aortenklappe: bikuspidale Aortenklappe mit links-rechts angelegten Taschenklappen; beide Koronararterien gehen aus dem linken Sinus valsalva ab **(B)** und eine wahre bikuspidale Aortenklappe mit antero-posterior angelegten Taschenklappen und Sinus aus denen jeweils eine Koronararterie abgeht **(C)**.

1.6. BAV und Muster der Koronargefäßversorgung

Higgins vermutete, dass die BAV Teil eines komplexen Entwicklungsfehlers ist, der auch die umgekehrte Dominanz des Koronararteriensystems einschließt. Er analysierte die Koronarangiographien von 44 pädiatrischen Patienten mit angiographischem Nachweis einer BAV. Eine Dominanz des linken Koronarsystems war bei 56,8 % der Patienten zu finden (90). In einer Autopsieserie von 973 Patienten untersuchte Hutchins das Muster der Koronararterienversorgung. Es fand sich in 70 % der Präparate ein Rechtstyp, bei 20 % ein Indifferenztyp und bei 10 % ein Linkstyp des Koronarsystems. Allerdings zeigten die 34 Herzpräparate mit einer BAV zu 29 % einen Linkstyp, zu 24 % einen Indifferenztyp und zu 47 % einen Rechtstyp (99). Hutchins vermutete, dass sowohl die Aortenisthmusstenose als auch die Dominanz des linken Koronararteriensystems durch eine Imbalance des Blutflusses in der frühen Kardiogenese entstehen (99). Auch die Länge des linken Hauptstammes unterscheidet sich zwischen Patienten mit trikuspidaler bzw. BAV. Bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe hat der linke Hauptstamm eine durchschnittliche Länge von 10 mm, bei Patienten mit BAV hingegen nur 5 mm (99).

Turina (195) sah bei Patienten mit BAV bzw. trikuspidaler Aortenklappe keinen signifikanten Unterschied (12 % vs. 11 %) bzgl. des Vorliegens einer zusätzlichen Koronarsklerose (Lumeneinengung von über 50 %).

1.7. Assoziierte Anomalien

BAV können sowohl isoliert als auch in Kombination mit anderen angeborenen Herzfehlern auftreten. Besonders häufig ist die Kombination mit einer Aortenisthmusstenose. In den Studien von Becker zeigten 46 % der Patienten mit einer Aortenisthmusstenose eine BAV (16). Folger analysierte die Aortographien von 13 Kindern und jungen Erwachsenen mit einer Aortenisthmusstenose.

Bei elf Patienten fand er eine BAV, deren gemeinsames angiographisches Merkmal zwei gleich große Taschenklappen waren (71). Kappetein untersuchte 109 wegen einer Aortenisthmusstenose operierte Patienten auf das Vorliegen zusätzlicher kardialer Anomalien. In 52 % dieser Patienten zeigte sich als Zusatzbefund eine BAV (73). Reifenstein fand ebenfalls bei 43 % der Patienten mit Aortenisthmusstenose eine BAV (152). Eine weitere assoziierte Anomalie stellt die sub- bzw. supra- valvuläre linksventrikuläre Ausflusstraktstenose dar. Delius beschrieb die chirurgische Behandlung von 47 Patienten mit sub- oder supra- valvulärer linksventrikulärer Ausflußtraktstenose. Bei 16 dieser Patienten (34 %) lag ebenfalls eine BAV vor. Es fand sich bei neun dieser Patienten im Alter von 4 Monaten bis 31 Jahren, im Mittel 7,8 Jahren, eine subvalvuläre Stenose und bei sieben der Patienten eine supra- valvuläre Stenose (47). In einer Autopsiestudie an 1.022 Patienten, die mit einem angeborenen Herzfehler verstorben waren, analysierte Duran 95 Fälle mit einer BAV auf das Vorliegen begleitender kardiovaskulärer Anomalien. In 28 Fällen trat die BAV als isolierter Fehler auf. Bei 67 Patienten, die ausschließlich im Alter unter 10 Monaten verstarben, war die BAV mit anderen angeborenen Herzfehlern assoziiert. Am häufigsten war die Kombination mit einem Ventrikelseptumdefekt und einer Aortenbogenobstruktion (24 von 67).

Eine isolierte Aortenbogenobstruktion lag bei sieben von 67, ein isolierter Ventrikelseptumdefekt bei 17 von 67 und ein atrioventrikulärer Septumdefekt in vier von 67 Fällen vor.

Selten war die BAV mit einem "double inlet left ventricle", Mitralklappenatresie, persistierendem Duktus arteriosus, Fallot'scher Tetralogie und Transposition der großen Arterien kombiniert. Die Koexistenz einer sowohl BAV- als auch bikuspiden Pulmonalklappe wurde bei elf Fällen festgestellt (58). Folger untersuchte zu dieser Fragestellung 17 Patienten im Alter von elf bis 20 Jahren mit BAV und zusätzlichen kardiovaskulären Missbildungen angiographisch. Neun Patienten hatten eine zusätzliche Aortenisthmusstenose, drei Patienten eine Aortenisthmusstenose mit einem oder mehreren zusätzlichen Septumdefekten.

Jeweils ein Patient zeigte eine Pseudokoarktation der Aorta, einen Ventrikelseptumdefekt, eine subvalvuläre Aortenstenose und einen double outlet right ventricle (55).

Moore fand in einer Autopsiestudie von 108 Patienten mit einer BAV folgende assoziierte Anomalien in absteigender Häufigkeit: Aortenisthmusstenose, Ventrikelseptumdefekt, Mitralatresie, Duktus arteriosus persistens, M. Fallot, Transposition der grossen Arterien, Trikuspidalatresie. Das mittlere Alter dieser Patienten betrug acht Jahre (134).

1.8. Normale Architektur der Aortenmedia und degenerative Mediaveränderungen.

Das Basiselement der normalen Aortenmedia ist die "lamelläre Einheit", bestehend aus zwei elastischen Lamellen und dem dazwischenliegenden Gewebe (199, 201,185). Dieses Gewebe besteht hauptsächlich aus einer Schicht glatter Muskelzellen, die auf jeder Seite durch eine extrazelluläre Matrix von den elastischen Lamellen abgegrenzt ist. In der normalen Aortenmedia finden sich 53 bis 78 lamelläre Einheiten (137). Die durchschnittliche Dicke der lamellaren Einheiten in der inneren und äußeren Hälfte der Aortenmedia ist etwa identisch und beträgt 13,97 bzw. 13,83 μm . Die elastischen Lamellen sind in der normalen Aortenmedia gewellt, in der dilatierten Aorta gestreckt.

Die Dicke der elastischen Lamellen ist in der Aortenmedia relativ konstant und beträgt in der inneren Hälfte 1,58 μm und in der äußeren Hälfte 1,44 μm . Elastische Lamellen zeigen auch an der normalen Aorta zahlreiche Fenestrationsen, Verdopplungen, Aufspaltungen und Verzweigungen (56). Die glatten Muskelzellen sind zirkumferentiell angeordnet und liegen parallel zu den elastischen Membranen (38).

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen, dass die interlamelläre Matrix aus vier Strukturkomponenten besteht:

- Kollagenfibrillen
- Zell-assoziiertem Material mäßiger Elektronendichte
- Mikrofibrillen und
- "Grundsubstanz" (55).

Die Dicke der Kollagenfibrillen beträgt in der Nähe der Adventitia 46,58 nm und in Nähe der Intima 37,36 nm.

Die Kollagenfibrillen sind meist rund. Es existieren aber auch irreguläre, gewinkelte oder spiralförmige Formen, besonders in der Nähe der Adventitia. Die Mikro fibrillen der interlamellären Matrix sind in kompakten Fasern angeordnet, deren Durchmesser 150 bis 500 nm beträgt. Fibronectin verbindet die glatten Muskelzellen mit der extrazellulären Matrix und die glatten Muskelzellen untereinander (54).

Zur Beschreibung degenerativer Veränderungen der Aorta werden Aortenwandpräparate nach dem Vorhandensein folgender histopathologischer Abnormitäten analysiert:

- Zystische Medieveränderungen
- Elastinfragmentation
- Medianekrose (fokaler Verlust von Zellkernen) und Fibrose

Die schweregradmässige Erfassung dieser Medieveränderungen wurde erstmals von Carlson sowie von Schlatman und Becker vorgenommen (32, 180).

Knieriem zeigte durch quantitative morphologische Untersuchungen der Aorta, dass bei normalen Aorten der Durchmesser des Gefäßes, die Dicke der Media und die Zahl der elastischen Lamellen nach distal abnehmen. Im Gegensatz dazu vergrößert sich die Dicke der Intima nach distal kontinuierlich.

Die Breite einer einzelnen lamellären Einheit beträgt 10 bis 11 μm und ist über die gesamte Länge der Aorta konstant. In der Aorta ascendens finden sich etwa 60, in der Aorta descendens 50 und in der Bauchorta nur 30 elastische Lamellen.

Mit zunehmendem Alter vergrößern sich die Dicke der Intima und die Breite der lamellären Einheiten der Media. Bei Hypertonikern kommt es zu einer deutlichen Vergrößerung der Dicke der Media und der Breite der lamellären Einheiten, verursacht durch die Hypertrophie der glatten Muskelzellen (111).

Lopez-Candales fand durch immunhistochemische Untersuchungen des alpha-Aktins und durch direkte Zellzählung, dass die Dichte der glatten Muskelzellen bei Patienten mit einem Bauchortenaneurysma im Vergleich zu Normalpersonen vermindert ist (120). Klima bewertete zusätzlich den Schweregrad der Atherosklerose, der periaortalen Fibrose, der periaortalen Inflammation und der Verdickung der Vasa vasorum (110). Das Kollagennetzwerk gibt der Aortenwand ihre Festigkeit gegenüber Dehnungskräften. Dieses Kollagennetzwerk enthält vor allem Typ I- und Typ III Kollagen. Menashi untersuchte den Kollagengehalt, den Typ des Kollagens und die Kollagen-Degradation bei Patienten mit Bauchortenaneurysma und fand, dass der Kollagengehalt aneurysmatischer Gefäße erhöht war. Dies ist vor allem auf eine erhöhte Elastin-Degradation zurückzuführen. Das Verhältnis von Typ I- und Typ III Kollagen betrug wie bei nicht aneurysmatischen Bauchorten 2: 1 (128). Cattel sah in seinen Studien bei zunehmendem Patientenalter einen geringeren Gehalt der Aortenwand an Elastin und Kollagen (34). Auch Sakalihan untersuchte die Elastin- und Kollagenkonzentration in der Aortenwand von Normalpersonen und Patienten mit einem Bauchortenaneurysma.

Mit zunehmendem Durchmesser der Aorta fanden sich eine Erhöhung der Kollagenkonzentration und eine Verminderung der Elastinkonzentration (173).

In elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Aorta analysierte Nakashima die Architektur der elastischen Membranen. Normalerweise sind die elastischen Fasern in parallel verlaufenden elastischen Lamellen und interlamellären Fasern angeordnet, die die Lamellen verbinden. Bei Patienten mit einer Typ A-Dissektion sind die interlamellären Fasern irregulär angeordnet und rarefiziert, bei Hypertonikern ist die Zahl der interlamellären Fasern vermehrt (137).

1.9. Aortenwandanalyse bei Patienten mit BAV

Niwa verglich licht- und elektronenmikroskopische Befunde der Aortenwand von Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens bei trikuspidaler bzw. BAV. Bewertet wurden dabei Veränderungen der elastischen Fasern, der glatten Muskelzellen, des Kollagens und der Grundsubstanz. Das Bewertungssystem fasste alle Befunde in einem Schweregrad von 0 bis 3 zusammen. Bei allen Patienten mit einer trikuspiden Aortenklappe zeigte sich eine normale Aortenmedia (Schweregrad 0). Bei Patienten mit einer BAV wurden Mediaveränderungen der Schweregrade 1-3 festgestellt (142). Fedak fand in der Gefäßwand von Patienten mit BAV einen Mangel an Fibrillin 1, der nach seiner Meinung die Metalloproteinaseproduktion triggern könnte, was Matrixschäden und Gefäßwanddilatation zur Folge haben könnte (68). Bonderman fand eine erhöhte Apoptoserate bei Patienten mit BAV, die auf einen aortalen Remodelingprozess hinweist, der möglicherweise der Aortendilatation vorausgeht (24). Dingemans konnte darstellen, dass die durchschnittliche Dicke der lamellären Einheiten in der inneren und äußeren Hälfte der Aortenmedia etwa identisch ist (56). Die elastischen Lamellen sind in der normalen Aortenmedia gewellt und in der dilatierten Aorta gestreckt. Auch die Dicke der elastischen Lamellen ist in der Aortenmedia nach Dingemans relativ konstant.

Die elastischen Lamellen zeigen auch an der normalen Aortenwand zahlreiche Fenestrationsen, Verdopplungen, Aufspaltungen und Verzweigungen (56).

1.10. Ursachen für Aortenwandveränderungen bei BAV

Die Ursache für die Aortenwandveränderungen bei Patienten mit BAV wird kontrovers diskutiert. Verschiedene Autoren vermuten, dass es sich bei diesen Patienten um einen gemeinsamen Entwicklungsdefekt von Aortenklappe und Aortenwand handelt. Diese Vermutung beruht auf der Tatsache, dass sich die Aortentaschenklappen und die Media des Aortenbogens und seiner Äste embryologisch aus gemeinsamen Zellen der Neuralfalte ableiten. BAV sind demnach die Expression eines Entwicklungsdefektes, der sich auch in der Ausbildung von Aortenisthmusstenosen und abnormaler Wandbeschaffenheit der Aorta äußert (102, 179, 1, 126, 138).

Anderen Studien zufolge kann das gehäufte Auftreten von Aneurysmen und Dissektionen im Bereich der Aorta ascendens bei Patienten mit BAV auch durch veränderte Flußprofile durch die BAV bedingt sein (181).

Experimentelle Untersuchungen zum Strömungsverhalten in Gefäßen ergaben, dass eine poststenotische Dilatation als Folge hoher Blutflussgeschwindigkeiten und turbulenter Flüsse distal einer Stenose auftritt (93).

Holman konnte zum einen durch seine Experimente mit einem künstlichen Kreislaufsystem, in welches ein elastisches Segment von 90 cm mit zwei definierten Stenosen eingebracht wurde, und zum anderen durch die Analyse klinischer Beobachtungen, nachweisen, dass sich poststenotische Segmente von Gefäßen nach den Gesetzen der Hydraulik verhalten. Wenn dieser Prozess in Gang gesetzt ist, kommt es zum schnellen Fortschreiten der Aufweitung im poststenotischen Bereich nach den Gesetzen von Bernoulli und La Place (93).

So zeigte Stein in seinen Studien bei Patienten mit einer Aortenklappenstenose einen turbulenten Fluss in der Aorta ascendens und im Truncus brachiocephalicus während der gesamten Systole (186).

Auch McKusick vertritt die Meinung, dass die Morphologie der BAV eine ungewöhnliche hämodynamische Belastung der Aortenwand bewirkt, die zu einer strukturellen Ermüdung führt und sich in einer zystischen Medianekrose äußert (126).

Die grundlegende Arbeit von Robicsek et al. hat gezeigt, dass eine normal funktionierende BAV ohne echokardiographisch nachweisbare Stenose bzw. Insuffizienz, vom morphologischen Aspekt stenotisch ist und mit einem exzentrischen turbulenten Blutfluss in der aufsteigenden Aorta einhergeht (162).

Eine BAV ist, selbst wenn sie funktionell unauffällig ist, häufig mit einer Erweiterung der Aorta ascendens assoziiert. Diese Aortenwanddilataion ist typischerweise im Bereich der Konvexität der Aorta ascendens lokalisiert. So ist das Vorhandensein einer BAV ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten schwerer Komplikationen wie Aortenrupturen und -dissektionen (30, 114). In der Literatur finden sich nur wenige histologische Untersuchungsdaten zur Aortenwand von Patienten mit BAV. Diese stammen dann auch häufig von Patienten mit manifester Aortendissektion (114, 126, 59, 154, 46). Andere Studien zu diesem Thema beziehen sich nur auf kleine Fallzahlen (149, 1, 2). Das wesentliche Strukturelement der Tunica media der Aortenwand ist die lamelläre Einheit bestehend aus zwei benachbarten elastischen Lamellen und dem interlamellären Raum.

1.11. Verhältnis von Aortenwandveränderungen und Aortendurchmesser bei Patienten mit BAV

Sowohl stenosierte als auch insuffiziente und auch funktionell unauffällige BAV können mit einer lokalen Erweiterung im Bereich der Konvexität der Aorta ascendens assoziiert sein (89). Dieser Zustand wird bei 50 bis 60 % der gesamten BAV-Bevölkerung (199,141), beobachtet. BAV stellen einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Aneurysmen und Dissektionen der Aorta ascendens dar (59).

Nach Schievink (179) ist BAV ein Entwicklungsdefekt, der sich auch im Auftreten von Aortenisthmusstenosen und Wandabnormalitäten der Aorta ascendens äußert. Auffällig ist, dass Dissektionen, Aneurysmen und Rupturen der Aorta bei BAV schon bei jungen Patienten auftreten können (28). Andere Autoren sind der Ansicht, dass diese Veränderungen im Bereich der Aorta ascendens durch die veränderte Hämodynamik BAV verursacht wird. Experimentelle Untersuchungen ergaben, dass eine poststenotische Dilatation als Folge hoher Blutflussgeschwindigkeiten und turbulenter Flüsse distal einer Stenose auftritt (93).

McKusick vertrat 1957 die Meinung, dass die veränderte Klappenmorphologie eine ungewöhnliche Belastung der Aortenwand bewirkt, die zu struktureller Ermüdung führt und eine zystische Medianekrose verursacht. Im Jahr 1972, nach Bekanntwerden weiterer Fälle von Aortendissektionen bei jungen Patienten mit BAV, revidierte er seine Meinung dahingehend, dass bei diesem Patientenkollektiv doch eine angeborene Schwäche der Aortenwand vorhanden sein könnte (126, 127).

Bislang existieren keine systematischen histologischen Untersuchungen der Aortenwand von größeren Patientenkollektiven mit BAV und unterschiedlichen Graden der Aorta ascendens Erweiterung. Die meisten Befunde stammten von Patienten mit manifester Dissektion.

Die Anzahl der Patienten in diesen Serien waren gering. So analysierte Edwards (59) 119 Fälle mit tödlicher Aortendissektion, darunter elf Patienten mit BAV. Alle Aortenwandpräparate zeigten nur eine leichte bis mäßige zystische Medianekrose.

Roberts (154) beschrieb Autopsieergebnisse von 186 Patienten mit einer Aortendissektion, darunter 14 Patienten mit BAV. Histologische Untersuchungen der Aorta wurden bei zehn Patienten dieser Gruppe durchgeführt, dabei zeigte sich in neun Fällen eine schwere Degeneration der Aortenmedia.

Larson (114) beschäftigte sich in seiner Studie von 161 Autopsien ebenfalls mit den Risikofaktoren einer Aortendissektion. Bei 17 Patienten lag eine BAV vor. Insgesamt 27 von 154 Fällen ohne Marfansyndrom zeigten in der histologischen Untersuchung eine Mediadegeneration Grad 3 oder 4. Bei den übrigen Fällen war die Mediadegeneration nur mild ausgeprägt und unabhängig vom Bestehen einer Hypertonie bzw. einer strukturell oder funktionell abnormalen Aortenklappe. Die Mediaveränderungen bei den Patienten mit BAV wurden nicht gesondert ausgewiesen. In allen vorab genannten Studien legten die Untersucher ihr Hauptaugenmerk auf das Vorhandensein einer zystischen Medianekrose, dabei erfolgte jedoch keine exakte Klassifikation der zystischen Medianekrose wie sie von Schlatman und Becker eingeführt wurde (91, 180). Auch wurde auf das Vorliegen anderer pathologischer Mediaveränderungen wie Fragmentation elastischer Fasern, Fibrose und Medianekrose kein Bezug genommen.

Schlatmann und Becker, die die histologischen Befunde der Aortenwandpräparate von 100 Patienten unterschiedlichen Alters analysierten, zeigten, dass schon mit zunehmendem Alter zystische Nekrosen in der Media in verstärktem Masse zu finden sind.

Auch Carlson untersuchte das Auftreten der zystischen Medianekrose der Aorta ascendens in Relation sowohl zum Alter des Patienten als auch zum Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie und sah eine Zunahme der zystischen Medianekrose mit steigendem Alter.

Die Inzidenz der zystischen Medianekrose bei hypertensiven Patienten ist im Vergleich zu normotensiven, gleichaltrigen Probanden höher (32). Schlatman bezieht eine kritische Haltung zur zystischen Medianekrose als alleinige Erklärung für eine pathologisch veränderte Aortenwand und empfiehlt eine genaue Analyse aller Degenerationszeichen der Aortenwand mit einer schweregradmässigen Klassifizierung.

Es kann also davon ausgegangen werden, dass die zystische Medianekrose als histopathologisches Merkmal bei der Beschreibung der Aortenwandstruktur überbewertet wurde. Eine geringgradige zystische Medianekrose ist offenbar Ausdruck des normalen Alterungsprozesses der Aorta und somit kein Zeichen für eine schwere strukturelle Veränderung der Aortenwand. De Sa (46) untersuchte die Aortenwandsegmente von 20 Patienten mit BAV. Eine Modifikation der von Schlatman und Becker vorgeschlagenen Klassifikation zur Beschreibung von degenerativen Veränderungen der Aortenmedia diene zur Analyse der Daten. Die Autoren sahen bei den Patienten mit BAV schwerere degenerative Veränderungen der Media als bei den als Vergleichsgruppe dienenden 22 Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe. Es zeigten sich keine Unterschiede im Grad der Medianekrose und Fibrose.

Im Gegensatz dazu unterschieden sich der Grad der zystischen Medianekrose, der Grad der Veränderungen der glatten Muskelzellschichten und die Fragmentation elastischer Fasern signifikant.

Allerdings überwogen bezüglich der zuletzt genannten Parameter auch bei den Patienten mit BAV die leicht bis mittelgradigen Veränderungen. Die Studie enthält jedoch keine Angaben über den Durchmesser der Aorta ascendens bei den untersuchten Patienten.

Auch Bechtel untersuchte Aortenwandpräparate von Patienten mit BAV und trikuspidaler Aortenklappe auf das Vorhandensein und den Schweregrad folgender histopathologischer Befunde: Fibrose, Atherosklerose, Medianekrose, zystischer Medianekrose, Anordnung der glatten Muskelzellen, Fragmentation der elastischen Fasern und Entzündungszeichen. Er fand bei Patienten mit BAV weniger ausgeprägte Aortenwandveränderungen als bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe und interpretiert diese Beobachtung dahingehend, dass die Aortenwandveränderungen die letztlich zur Gefäßdilatation führten, nicht mit den Möglichkeiten der Lichtmikroskopie erfassbar sind (15).

1.12. Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz

Patienten mit BAV entwickeln häufig eine operationspflichtige Aortenklappenstenose und/oder Aortenklappeninsuffizienz (27, 69, 129, 157). Zur genauen Häufigkeit der klinischen Manifestationen der BAV finden sich in der Literatur nur Angaben aus älteren Studien oder Schlussfolgerungen aus kleineren Untersuchungsreihen (23, 194, 58, 152, 16, 114).

In den vergangenen 50 Jahren ist es zu einer deutlichen Veränderung in den Ursachen valvulärer Herzerkrankungen gekommen. Die Inzidenz rheumatischer Klappenerkrankungen hat zugunsten der altersbedingten degenerativen Klappenerkrankungen massiv abgenommen (43).

Bei Erwachsenen sind die Ursachen für eine Aortenklappenstenose das rheumatische Fieber, sekundäre Kalzifizierung einer kongenitalen BAV und fibröskalzifizierende Veränderungen einer trikuspiden Aortenklappe (158, 167). Sabet untersuchte die Aortenklappenmorphologie von 542 Patienten mit BAV, die sich einem Aortenklappenersatz unterzogen. Insgesamt hatten 75 % der Patienten eine reine Aortenklappenstenose, 14 % eine reine Aortenklappeninsuffizienz, 10 % ein kombiniertes Aortenklappenvitium und 1 % eine normal funktionierende Aortenklappe (170). Auch Turina sieht die BAV als die häufigste Ursache eines isolierten operationspflichtigen Aortenklappenvitiums im jüngeren Patientenkollektiv. In seinem Patientenkollektiv lag bei 45 % der Fälle eine isolierte Aortenklappenstenose, bei 24 % der Fälle eine isolierte Aortenklappeninsuffizienz und bei 37 % der Patienten mit einem kombinierten Aortenklappenvitium vor (195).

Roberts untersuchte in seiner Studie die Autopsiebefunde von 85 Patienten, bei denen eine BAV gefunden wurde. Hierbei hatten 61 Patienten eine Aortenklappenstenose mit oder ohne begleitende Aortenklappeninsuffizienz, elf Patienten eine reine Aortenklappeninsuffizienz.

Bei 13 Patienten lag eine funktionell unauffällige BAV vor (159). Allerdings beschreibt Cheitlin in einer Autopsieserie neun Kinder mit einer angeborenen Aortenklappenstenose, bei denen die Aortenklappe bikuspid angelegt war. Die Kinder befanden sich im Alter von fünf Wochen bis neun Jahren (35).

Die abnormale Klappenarchitektur bei BAV induziert einen turbulenten Blutfluss, der die Taschenklappen traumatisiert und zu Fibrose, erhöhter Rigidität und Kalzifizierung führt (183). Patienten mit BAV zeigen eine deutlich schnellere Progression im Verlauf der Aortenklappenstenosierung.

Die Aortenklappensklerose beginnt bereits im zweiten Lebensjahrzehnt. Die Zunahme des Druckgradienten über der Aortenklappe beträgt ca. 18 mmHg pro Jahrzehnt, wobei die Geschwindigkeit der Sklerosierung von der Position und der Exzentrizität der Taschenklappen abhängig ist. Bei Patienten mit anterior-posterior angeordneten, exzentrischen Taschenklappen ist die Progression des Druckgradienten besonders hoch (19).

Mills analysierte den natürlichen Verlauf der Aortenklappenveränderung von 41 Patienten mit einer BAV, die bei der Erstuntersuchung eine normale Klappenfunktion aufwiesen. Während eines mittleren Beobachtungszeitraumes von ca. elf Jahren mussten sich zwei Patienten aufgrund einer signifikanten Aortenklappenstenose einer Operation unterziehen, fünf weitere Patienten entwickelten eine leichte Aortenklappenstenose, drei Patienten erlitten eine bakterielle Endokarditis (133).

Mautner fand, dass jenseits des 60. Lebensjahres 53 % der Patienten mit einer BAV eine bedeutende Aortenklappenstenose entwickeln (124). Dare zeigte, dass mehr als ein Drittel aller Patienten mit einer isolierten Aortenklappenstenose eine BAV hat. Von allen Patienten mit einer BAV, die zwischen 1965 und 1990 an der Mayo-Klinik einen Aortenklappenersatz erhielten, zeigten 81 % der Patienten eine Aortenklappenstenose (43).

Fenoglio analysierte 152 Autopsiefälle mit BAV im Alter über 20 Jahre und fand bei 28 % der untersuchten Präparate eine Aortenklappenstenose. Die Inzidenz der Aortenklappenstenose nahm mit dem Alter zu. So zeigten 46 % der Patienten über 50 Jahre und 73 % der Patienten über 70 Jahre eine Aortenklappenstenose.

Die Stenosierung war in der Mehrzahl der Fälle durch noduläre Verkalkungen bedingt. Nur bei acht Fällen lag eine Verschmelzung der Kommissuren vor. 32 % der Patienten hatten eine normal funktionierende Aortenklappe.

Dieser Anteil war in allen Altersgruppen etwa gleich groß (52). Eine Verkalkung der Taschenklappen war bei Aortenklappenstenose häufiger zu finden als bei Aortenklappeninsuffizienz, dagegen war bei Aortenklappeninsuffizienz häufiger eine Anulusdilatation zu beobachten (170).

Isner fand eine unterschiedliche Histoarchitektur der verkalkten Taschenklappen bei Patienten mit BAV bzw. trikuspidaler Aortenklappe. Bei Patienten mit BAV fanden sich diffuse Kalkablagerungen im gesamten Körper der Taschenklappen, wohingegen bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe meist noduläre Kalkablagerungen auf fibrosierten Taschenklappen zu finden waren. Er wertete die diffuse Verteilung der Kalkablagerungen bei Patienten mit BAV als Ursache dafür, dass sowohl perkutane als auch intraoperative Valvuloplastien bei diesen Patienten häufig versagen (54, 100, 36).

Neben degenerativen Veränderungen können auch die Folgen einer Endokarditis bzw. postinflammatorische Zustände die Funktion einer BAV beeinträchtigen.

Sadée fand in der histologischen Untersuchung von 181 BAV nach Aortenklappenersatz, zwölf Fälle mit postinflammatorischen Veränderungen (172).

Untersuchungen an kardiochirurgischen Patientenkollektiven zeigten, dass 20 bis 30 % der durchgeführten Aortenklappenoperationen auf eine reine Aortenklappeninsuffizienz zurückzuführen waren. Weitere 12 bis 30 % der Fälle wurden wegen eines kombinierten Aortenklappenvitiums operiert (72).

Die Suffizienz des Aortenklappenschlusses ist sowohl von der Anatomie der Taschenklappen als auch der dreidimensionalen Geometrie der Aortenwurzel und der Sinus valsalvae abhängig.

Olson analysierte die Ursachen für eine isolierte Aortenklappeninsuffizienz an 225 im Rahmen eines Aortenklappenersatzes exzidierten Klappen. Dabei zeigten sich vor allem die vier folgenden Befunde: postinflammatorische Zustände (46 %), Aortenwurzeldilatation (21 %), inkompletter Schluss der BAV (20 %) und infektiöse Endokarditis (9 %). Hierbei hatten 54 der 225 Patienten eine BAV.

Bei Patienten mit einer BAV war die Ursache der Insuffizienz bei 31 % der Patienten eine Aortenwurzeldilatation, bei 62 % ein Prolaps der Taschenklappen und bei 7 % eine Dissektion der Aorta-ascendens (145).

Die Aortenklappeninsuffizienz bei Patienten mit BAV entsteht nach Roberts durch inkompletten Schluss der beiden Taschenklappen oder durch den Prolaps einer Taschenklappe (155,187). Andere Autoren schreiben das Entstehen einer Aortenklappeninsuffizienz in bis zu 80 % der Fälle einer Endokarditis, in 5 % der Fälle einer Klappenringdilatation und bei 15 % der Patienten einer Dilatation der Aorta ascendens zu (159, 69). Nach Eliot besitzt die BAV eine intrinsische Inkompetenz, die durch die ungleiche Größe der beiden Taschenklappen bedingt ist. Die größere der beiden Taschenklappen neigt dazu, einen Prolaps zu entwickeln.

Die Klappeninsuffizienz kann aber auch dadurch bedingt sein, dass es durch die Sklerosierung und Verkalkung der angeborenen Raphe zur Einziehung des freien Randes und zur Verziehung einer der Taschenklappen kommt (61).

In der bereits oben erwähnten Autopsieserie von Fenoglio zeigten 40 % der Patienten eine Aortenklappeninsuffizienz. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 35 Jahre, kein Patient war älter als 70 Jahre. Insgesamt hatten 77 % der Patienten mit einer Aortenklappeninsuffizienz eine Endokarditis erlitten. Daraus folgernd postulierte Fenoglio, dass eine Aortenklappeninsuffizienz bei Patienten mit BAV meist durch eine Endokarditis verursacht wird (69).

Pachulski verfolgte den Verlauf von 51 Patienten mit BAV anhand echokardiographischer Untersuchungen in einem Zeitraum von sechs bis 46 Monaten. Bei 10 % dieser Patienten fand sich zusätzlich eine Aortenisthmusstenose.

Bei Eintritt in die Studie hatten 31 Patienten eine normal funktionierende BAV, 15 Patienten eine signifikante Aortenklappeninsuffizienz, drei Patienten eine isolierte Aortenklappenstenose und zwei Patienten ein kombiniertes Aortenklappenvitium. Von neun Patienten mit initial normaler Aortenklappenfunktion kam es bei vier Patienten zur Entwicklung einer Aortenklappenstenose, bei zwei Fällen zur Ausbildung einer Aortenklappeninsuffizienz.

Bei drei dieser Patienten war ein Aortenklappenersatz erforderlich (in zwei Fällen wegen Aortenklappenendokarditis, in einem Fall wegen Aortenklappeninsuffizienz). Während des Nachbeobachtungszeitraumes des Patientenkollektivs wurde bei insgesamt sechs Patienten ein Aortenklappenersatz durchgeführt, in drei Fällen wegen Aortenklappeninsuffizienz, in zwei Fällen wegen Aortenklappenendokarditis und bei einem Patienten wegen einer Aortenklappenstenose.

Am Ende der Studie zeigten nur noch 22 Patienten eine funktionell normale BAV (147). Im Gegensatz zu anderen Studien, bei denen die Entwicklung einer Aortenklappenstenose bei Patienten mit BAV im Vordergrund steht, zeigt sich in dieser klinischen Studie ein besonders hoher Anteil von Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz.

Auch in der Studie von Yotsomuto (202) war mit 27 von 63 Fällen der Anteil der Patienten mit BAV, die sich wegen einer isolierten Aortenklappeninsuffizienz einer Klappenersatzoperation unterziehen mussten, besonders hoch. Außerdem zeigte sich, dass die Patienten mit einer operationspflichtiger Aortenklappeninsuffizienz signifikant jünger waren als die Patienten mit einer Aortenklappenstenose (45 vs. 60 Jahre). Sadée untersuchte Aortenklappenpräparate von 184 Patienten mit BAV, die sich einem Aortenklappenersatz unterzogen. Davon hatten vierzehn eine reine Aortenklappeninsuffizienz, bei elf dieser vierzehn Patienten bestand eine Raphe mit einer zentralen Einziehung einer Taschenklappe. Sadée schlussfolgerte, dass vor allem diese Patienten eine reine Aortenklappeninsuffizienz entwickeln (171).

Das gehäufte Auftreten von Aortenklappenstenosen und die schnelle Progression des Druckgradienten bei Patienten mit BAV wurde bereits von Beppu dokumentiert (19). Die meisten dieser Patienten entwickeln eine Verkalkung der Klappe, die in der 6. oder 7. Lebensdekade einen chirurgischen Eingriff zur Behandlung einer hochgradigen Aortenklappenstenose erforderlich macht.

Nur sehr wenige dieser Patienten haben jenseits des 70. Lebensjahres noch eine normale Aortenklappenfunktion. Die histologischen Veränderungen stenotischer BAV ähneln denen degenerativ veränderter trikuspider Aortenklappen. Allerdings werden Patienten mit einer BAV und signifikanter Stenose etwa zwei Jahrzehnte früher klinisch auffällig als Patienten mit einer trikuspiden Aortenklappe (19).

Obwohl die meisten Patienten mit einer BAV im späteren Leben eine Aortenklappenstenose entwickeln (160, 150), zeigen 15 bis 20 % der Patienten eine durch die gestörte Klappenanatomie bedingte Aortenklappeninsuffizienz (188, 145).

Diese Patienten präsentieren sich typischerweise in der 3. oder 4. Lebensdekade mit asymptomatischen Aortenklappengeräuschen, einer Herzvergrößerung oder den klinischen Symptomen einer Aortenklappeninsuffizienz.

1.13. Aorta ascendens Aneurysma / Dilatation

Man definiert eine aneurysmatische Aufweitung der Aorta als einen Zustand bei dem der Durchmesser der Aorta ascendens und der Aortenwurzel die Norm für das entsprechende Alter und Körpergröße um 50 % übersteigen. Die Höhe des Risikos für weitere Komplikationen wie Rupturen und Dissektionen ist dann abhängig vom Durchmesser und Zustand der Wand der Aorta ascendens (64). Bereits Abbot erkannte 1928 die BAV als unabhängigen Risikofaktor für das Entstehen von Aneurysmen und Dissektionen der Aorta ascendens (1).

Sowohl bei Patienten mit einer Aortenklappenstenose bzw. einer Aortenklappeninsuffizienz, als auch bei Patienten mit funktionell unauffälliger bikuspidaler Klappe kann es aufgrund der veränderten Strömungsbedingungen zu einer Dilatation der Aorta ascendens kommen (202, 3).

Der Durchmesser der Aortenwurzel ist bei Patienten mit BAV signifikant grösser als bei alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollpatienten mit trikuspidaler Aortenklappe (147). Das Vorhandensein einer BAV prädisponiert die Patienten zur Entwicklung von Aneurysmen der Aorta ascendens (3).

Eine Aorta ascendens Dilatation tritt bei diesen Patienten unabhängig vom Alter des Patienten oder vom hämodynamischen Schweregrad der Klappenerkrankung auf (89). Auch nach Ersatz der BAV kann es zur Entwicklung eines Aneurysmas der Aorta ascendens kommen.

Von Kodolitsch fand bei der multivariaten Analyse von Patienten, die nach Aortenklappenersatz ein Ascendens Aneurysma entwickelten, dass die BAV als Prädiktor einzustufen ist ($p < 0,03$) (196).

In der Studie von Yotsumoto aus dem Jahre 1998 hatten 10 % der Patienten mit einer BAV eine Dilatation der Aorta ascendens.

In der Untersuchung von Ando aus dem gleichen Jahr zeigten 12,4 % der Fälle eine Erweiterung der Aorta ascendens (202, 3). Roman veröffentlichte 1989 echokardiographisch ermittelte Normalwerte der Aortenwurzel für Kinder und Erwachsene. Der mittlere Durchmesser der proximalen Aorta ascendens betrug bei Männern $3,0 \pm 0,4$ cm und bei Frauen $2,7 \pm 0,4$ cm (166).

Aronberg (7) führte eine Studie durch mit dem Ziel, die normale Variationsbreite des Durchmessers der thorakalen Aorta zu bestimmen. Die Aorta ascendens wurde auf zwei Ebenen vermessen: 1 cm oberhalb der Aortenklappe und 1 cm kaudal des Aortenbogens. Bei Männern im Alter von 41 - 60 Jahren betrug der mittlere Aortendurchmesser 1 cm oberhalb der Aortenklappe (dem Durchmesser im Bereich der Sinus valsalvae entsprechend) 3,72 cm und bei Frauen 3,63 cm. Erwartungsgemäß hatten Alter, Geschlecht und Körpergröße einen bedeutenden Einfluss auf die Messwerte. McDonald (125) wies auf die Notwendigkeit hin, die erzielten Messwerte im Bereich der Aorta als Index-Werte wiederzugeben. Er fand, dass das Langzeitüberleben nach einem Aortenklappenersatz wegen einer Aortenklappeninsuffizienz beim Vorliegen einer Aorta ascendens Erweiterung deutlich geringer war. Diese Patienten verstarben häufiger an einer Aortenruptur. Die stärkere Korrelation dieser Ereignisse bestand nicht zu den Absolutwerten des Aorta ascendens Durchmessers, sondern zu den Index-Werten (bezogen auf die Körpergröße).

Nistri (141) untersuchte echokardiographisch die Durchmesser der Aortenwurzel bei jungen männlichen Patienten mit normal funktionierender BAV.

Dabei zeigte sich der mittlere Durchmesser der Aortenwurzel bei diesen Patienten auf Ebene der Sinus valsalvae, der sinutubulären Junction und der proximalen Aorta ascendens signifikant grösser als bei der Kontrollgruppe.

Allerdings zeigten 32 der 66 Patienten mit BAV Aortenwurzel Durchmesser, die sich nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe unterschieden.

Bei 34 der Patienten mit BAV lagen abnormale Aortenwurzel Dimensionen vor. In einer anderen Studie zu dieser Fragestellung bekräftigte Nistri (140) diese Beobachtungen und zeigte mittels M-Mode Echokardiographie 3 cm distal des Aortenklappenringes, dass die Dehnbarkeit der Aorta ascendens bei Patienten mit BAV niedriger und der Aortensteifheits-Index höher ist als bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe.

Pachulski (147) berichtete in einer echokardiographischen Studie, dass bei 101 Patienten mit einer funktionell normalen oder minimal stenotischen BAV die Durchmesser im Bereich der Sinus valsalvae signifikant höher waren als die einer bezüglich des Alters und Geschlechtes identischen Kontrollgruppe.

1.14. Phänotypen der BAV

Die Heterogenität der BAV Krankheit ist von vielen Forschern anerkannt. Versuche wurden unternommen, um die häufigsten anatomischen Formen zu differenzieren. Die klinisch beobachtete Verbindung zwischen spezifischen BAV-Morphologien und den damit verbundenen Veränderungen der Aorta ascendens hat zu mehreren phänotypischen Klassifizierungen geführt, die sowohl die Anatomie der Klappe selbst, als auch der proximalen Aorta berücksichtigten (184,177, 42,167).

Die Klassifikation der bikuspiden Aortenklappe nach Sievers' (184, Abb.2) ist auf zwei Charakteristika basiert: Die Anzahl der Raphen, die Anordnung der Segel und der Raphen.

Die bikuspiden Aortenklappen werden in Abhängigkeit von ihren Eigenschaften in Hauptkategorien eingeteilt. Diese Hauptkategorien sind die übergeordneten Gruppen und entsprechen im Schema dem so genannten Typ einer bikuspiden Aortenklappe. Sie repräsentieren die Anzahl der Raphen und teilen die bikuspiden Klappen in drei Typen: Typ 0 für keine Raphe, Typ 1 für eine Raphe und Typ 2 für zwei Raphen.

Die Untergruppe repräsentiert die Anordnung der Segel zueinander. Im Fall der Typ 0-Klappen beschreibt sie die Anordnung der freien Segelenden zueinander. Für die Klappen der Typen 1 und 2 wird die Position der Raphe in diesen Untergruppen widergespiegelt.

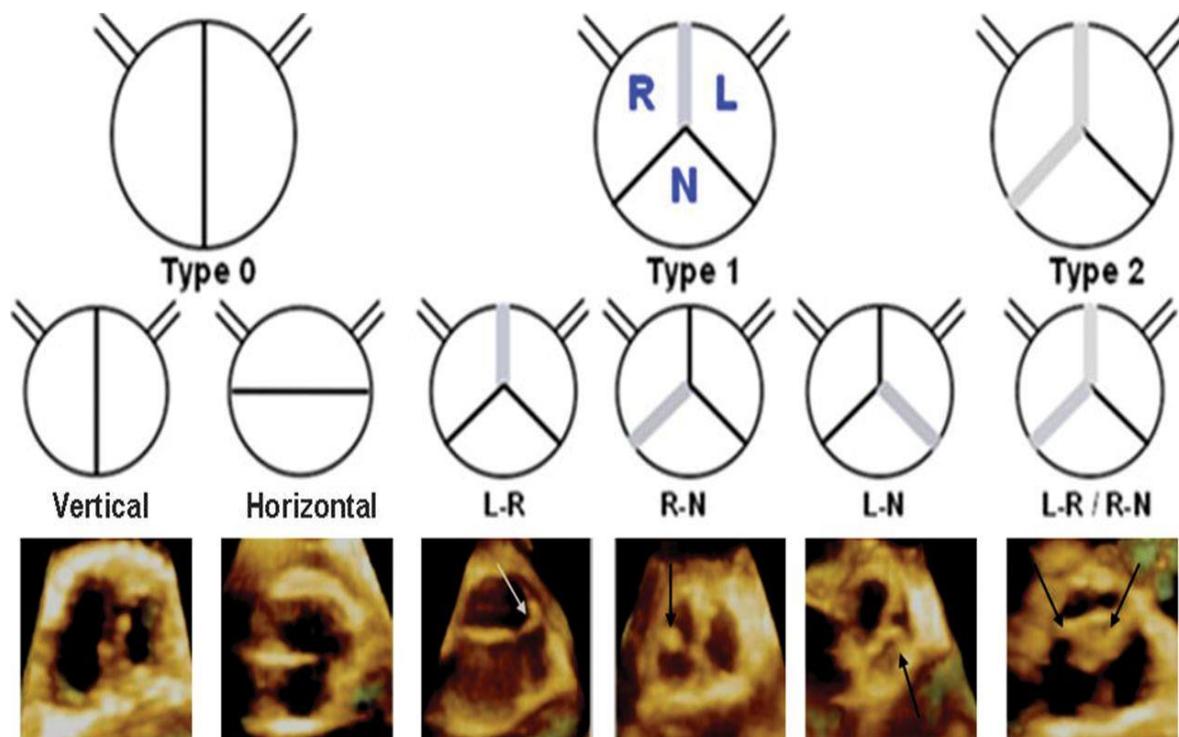
Die häufigste Form der BAV, bei der die rechte und die linke Taschenklappe fusionieren, wurde mit Erweiterungen der Aortenwurzel (176, 177,167) und asymmetrischen Erweiterungen der aufsteigenden Aorta in Verbindung gebracht (12). Die Fusion der rechten und der nicht-koronartragenden Taschenklappe ist häufig mit einer isolierten Dilation der aufsteigenden Aorta (ohne Beteiligung der Aortenwurzel) vergesellschaftet (177, 67, 167).

Cotrufo hat den sog. Begriff des sog. "BADMATE"-Syndroms eingeführt, welches das gemeinsame Vorhandensein einer stenosierten BAV und einer asymmetrischen Dilatation der aufsteigenden Aorta beschreibt (42).

Die zwei deutlich klinisch zu differenzierenden Entitäten der BAV Krankheit, nämlich BAV bei Patienten

mit überwiegender Aortenklappenstenose und suprakoronarer Aortendilatation (BAV Stenose Phänotyp) und andererseits BAV bei Patienten mit überwiegender Aorteninsuffizienz und Dilatation der proximalen Aortenwurzel (hinsichtlich der BAV Wurzel Phänotyp), sind durch den großen Unterschied im Krankheitsmuster und der für die Prognose wichtigen, assoziierten Aortopathie geprägt (198,75).

Abb.2: Sievers' Klassifikation der BAV.



1.15. Endokarditis bei BAV

Den BAV werden in der Literatur eine größere Anfälligkeit gegenüber der Endokarditis zugeschrieben. Die in klinischen und chirurgischen Studien veröffentlichten Zahlen differieren stark mit den Angaben aus Autopsiestudien. Mills berichtete über den Verlauf von 41 Patienten, die bei der Erstuntersuchung eine funktionell normale BAV aufwiesen. Drei dieser Patienten (7,3%) erlitten im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraumes (fünf bis 25 Jahre) eine Endokarditis (133). In der Autopsiestudie von Roberts (151) zeigten 15 % der 85 untersuchten Patienten Zeichen einer stattgehabten Aortenklappenendokarditis. In der Serie von Turina (148), in der die Ursachen für die Entstehung eines Aortenklappenitiums an einem chirurgischen Patientenkollektiv von 388 Patienten untersucht wurden, zeigte sich, dass 7 % der Patienten mit einem Aortenklappenitium eine Endokarditis erlitten.

Die Häufigkeit der Endokarditis war bei Vorliegen einer BAV bzw. trikuspiden Aortenklappe mit 7,4 % bzw. 6,9 % fast identisch.

1.16. Typ A-Aortendissektion bei BAV

Die BAV gilt als ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Aortendissektionen (30, 62, 72, 86, 186). Fenoglio stellte fest, dass bei etwa 5 % der Patienten mit BAV eine Aortendissektion die Todesursache ist (69). In einer von Larson durchgeführten Autopsiestudie mit 21000 Sektionen wurden 161 Aortendissektionen analysiert, die innerhalb von 21 Jahren behandelt wurden. Dabei war das Risiko für eine Typ A Dissektion bei Vorhandensein einer BAV neunfach höher als bei Vorliegen einer trikuspiden Aortenklappe. In dieser Serie war die Inzidenz einer BAV bei Vorliegen einer Aortendissektion zehnfach höher als bei Patienten ohne Dissektion (114).

Bezüglich der Altersunterschiede stellten sowohl Larson als auch Roberts fest, dass Aortendissektionen bei Patienten mit BAV in jüngerem Lebensalter auftraten als bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe. In der Studie von Larson betrug das mittlere Alter der Patienten mit BAV und Aortendissektion 55 Jahre, bei Roberts 54 Jahre, das mittlere Alter der Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe und Aortendissektion lag in den genannten Studien jedoch bei 63 bzw. 62 Jahren (114, 154).

1.17. Chirurgische Therapie

Bei Patienten mit BAV und unterschiedlichem Ausmaß der Dilatation der Aorta ascendens existiert noch kein einheitliches Therapiekonzept. Die derzeit durchaus favorisierte genetische Theorie führte zu teilweise sehr aggressiven chirurgischen Behandlungsrichtlinien der Aorta ascendens.

Es stehen prinzipiell vier verschiedene Operationsstrategien zur Verfügung:

1. Die Implantation eines klappentragenden Konduits und Koronarreimplantation nach Bentall oder Cabrol (192, 191)
2. Eine Reduktionsplastik der Aorta ascendens mit oder ohne externem Wrapping (10, 60, 23, 164, 87, 163, 13, 134)
3. Eine Rekonstruktion der Aortenklappe in Kombination mit dem prothetischen Ersatz der Aorta ascendens (44, 178, 106, 107)
4. Das Operationsverfahren nach Ross (57, 175, 66). Dieses Verfahren sollte nur zur Anwendung kommen, wenn eine Klappenstenose oder ein kombiniertes Vitium der Aortenklappe vorliegt.

Die Indikation für einen Eingriff an der Aorta ascendens bei Patienten mit BAV ist heute gegeben (AHA/ACC und ESC Leitlinien), wenn der Durchmesser des Gefäßes mehr als 4,5 cm im Rahmen einer operativen Behandlung eines Aortenklappenvitiums beträgt

Sundt empfiehlt den Ersatz der Aortenklappe und der Aorta ascendens mit einem klappentragendem Konduit als Methode der ersten Wahl (185, 191).

Auch Svensson empfiehlt die Implantation eines klappentragenden Konduits für Patienten, bei denen ein Aneurysma der Aorta ascendens und eine Aufweitung der Sinus valsalvae vorliegt (192).

Die David-Operation kam initial nur bei Patienten mit normaler oder nahezu normaler Taschenklappenmorphologie zum Einsatz. In jüngerer Zeit findet sie auch bei Patienten mit BAV Anwendung (44, 189).

Die Rekonstruktion der Aortenklappe mit prothetischem Ersatz der Aorta ascendens ist eine gute Alternative zum kombinierten Ersatz von Aortenklappe und Aorta ascendens, weil das Thromboembolie-/Blutungsrisiko der rekonstruierten Klappe minimal ist (87).

Schäfers berichtet über 23 Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz und Dilatation der Aorta ascendens bei BAV. Der chirurgische Eingriff beinhaltete eine Aortenklappenrekonstruktion (Koaptationsnähte oder trianguläre Resektion der Raphe) und ein sog. Remodeling (Aorta ascendens-Ersatz mit Reimplantation der Koronararterien) der Aortenwurzel (178). Kin führte eine Aortenklappenrekonstruktion durch, die er mit einem Ersatz der Aorta ascendens bei Patienten mit BAV, Aorta ascendens Aneurysma und Aortenklappeninsuffizienz kombiniert.

Die Aortenklappenreparatur beinhaltete die Resektion der Raphe, Plikatur der Taschenklappen und eine subkommissurale Annuloplastie (107). Casselman untersuchte die Dauerhaftigkeit der Aortenklappenrekonstruktion bei Patienten mit BAV und Klappeninsuffizienz infolge eines Prolapses der Taschenklappen. Die Operation bestand in einer triangulären Resektion oder Plikation der betroffenen Taschenklappen. Die mittelfristigen Ergebnisse der Operation waren gut. Nach sieben Jahren lebten 84 % der Patienten ohne Reoperation (33).

Dossche berichtet über die Anwendung der Ross-Operation bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe. Es zeigte sich, dass diese Patienten ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Aortenklappeninsuffizienz nach Ersatz der Aortenwurzel mit einem Pulmonalisautograft haben.

Er empfiehlt deshalb bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe generelle Durchführung einer Annuloplastie zur Verstärkung des Annulus (57). Auch Santini präsentiert 26 Patienten mit BAV, bei denen wegen eines Aortenklappenitiums der Ersatz der Aortenklappe mit einem Pulmonalisautograft erfolgte.

Er empfiehlt diese Operation vor allem für Adoleszenten und junge Erwachsene mit einer BAV (175).

2. Zielstellung

1. Die vorliegende Studie soll zur Klärung der Frage beitragen, ob es innerhalb der Patientengruppe mit BAV Unterschiede in der Aortenwandstruktur gibt, die es erklären, dass es nur bei einem Teil dieser Patientengruppe zur Dilatation der Aorta ascendens kommt.
2. Es sollen mögliche Unterschiede bei Patienten mit einer stenosierten BAV im Vergleich zur Insuffizienz herausgearbeitet werden.
3. Die Arbeit soll weiterhin klärend beitragen, ob Aneurysmen der Aorta ascendens bei BAV durch eine abnormale Blutflussdynamik oder durch einen angeborenen Wanddefekt der Aorta verursacht sein könnte.
4. Eine systematische, prospektive Analyse von histologischen, histomorphometrischen und funktionellen Parametern der dilatierten Aortenwand von Patienten mit BAV soll mögliche Strukturdefekte aufzeigen und diese mit einer geeigneten Vergleichsgruppe korrelieren.
5. Ein einheitliches chirurgisches Therapiekonzept für Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens zu entwickeln. Insbesondere soll die Frage beantwortet werden, ob und bei welchen Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens ein aggressiver Aorta Ascendensersatz gerechtfertigt ist und bei welchen Patienten nur ein Ersatz der Aortenklappe erforderlich ist.

3. Materialien und Methodik

Im folgenden Kapitel werden Material und Methoden der zwei im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studien erläutert.

3.1. Vergleich von Veränderungen der Aortenmedia bei Patienten mit BAV (Klappenstenose versus Insuffizienz)

3.1.1. Gruppeneinteilung, Ein- und Ausschlusskriterien

Wir überprüften retrospektiv die institutionelle Datenbank der Klinik für Herzchirurgie des Zentralklinikums Bad Berka, um alle Patienten mit einer BAV zu identifizieren, bei denen gleichzeitig ein Ersatz der Aortenklappe und der Aorta ascendens durchgeführt wurde.

Patienten mit einer Klappenstenose, einem kombinierten Vitium oder einer Insuffizienz wurden eingeschlossen. Der Durchmesser der Aorta ascendens betrug ≥ 50 mm. Der Behandlungszeitraum war Januar 1995 bis Dezember 2005. Patienten, die nach 2005 operiert wurden, wurden ausgeschlossen, um eine ausreichende Follow-up Länge zu klinischen Daten zu erhalten.

Insgesamt wurden 530 Patienten mit einer BAV identifiziert (mittleres Alter 54 ± 13 Jahre, 77% Männer) bei denen ein Aortenklappenersatz (AKE) mit oder ohne Ersatz der Aorta ascendens erfolgte. Patienten mit einem Marfan-Syndrom oder einer anderen Bindegewebsanomalie wurden ausgeschlossen. Alle Patienten mit einem Aortendurchmesser < 50 mm ($n = 443$), die nur einen isolierten AKE erhielten, wurden aus der Analyse ebenfalls ausgeschlossen. Insgesamt wiesen acht Patienten mit einem proximalen Aorten-Aneurysma ≥ 50 mm eine normal funktionierende BAV (nach Auswertung der präoperativen Echokardiographie / Angiographie) und wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.

Auf Grundlage dieser Kriterien, konnten insgesamt 79 konsekutive Patienten mit einer BAV (15% der gesamt BAV-Population) identifiziert und eingeschlossen werden.

Bei 44 Patienten lag eine reine Aortenstenose bzw. eine prädominierende Stenose bei kombiniertem Vitium vor (Gruppe I). Die übrigen 35 Patienten hatten eine isolierte Aortenklappeninsuffizienz (Gruppe II).

3.1.2. Datenquellen und erfasste Parameter

Bei allen Patienten wurde präoperativ echokardiographisch die Morphologie und Funktion der Aortenklappe beurteilt. Eine BAV wurde angenommen, wenn in der 2D-Kurzachsenabbildung der Aortenklappe nur zwei Kommissuren mit zwei Taschenklappen nachgewiesen werden konnte. Die endgültige Entscheidung über die Bikuspidalität der Aortenklappe, basierte jedoch auf die intraoperative Beschreibung der Klappenmorphologie. In den Operationsberichten wurden in 80% 1-Raphe und in 9% keine-Raphe beschrieben. Bei 11% waren keine Informationen über die Morphologie der BAV dokumentiert. Der Durchmesser der proximalen Aorta wurde präoperativ mittels transthorakaler Echokardiographie und Aortographie während Herzkatheteruntersuchung ermittelt. Alle Patienten, die nach der initialen Diagnostik (Echokardiographie und Angiographie) eine erweiterte Aorta ascendens aufwiesen, erhielten anschließend eine Kontrastmittel-Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie für die präzise Berechnung des maximalen Aortendurchmessers. Darüber hinaus wurde der maximale Durchmesser der proximalen Aorta routinemäßig intraoperativ (mit einer Schieblehre) ermittelt.

Bei einem Aneurysma der Aorta ascendens mit einem maximalen Durchmesser von ≥ 45 , erfolgte der Ersatz der Aortenwurzel und der Aorta ascendens mittels eines klappentragenden Konduits (Bentall-Operation). Bei Patienten mit einem maximalen Aortendurchmesser von < 45 mm erfolgte nur ein isolierter AKE.

3.1.3. Histologische Untersuchungen

Intraoperativ wurden mehrere Gewebeproben von verschiedenen Segmenten der Aorta ascendens entnommen. Die Gewebeproben wurden hierbei in senkrechter Richtung zur Aortenwand reseziert. Präparate schickten wir zur histologischen Untersuchung in die Abteilung für Pathologie der Klinik Bad Berka. Gleichzeitig wurden Proben an das Institut für Pathologie der benachbarten Universitätsklinik Jena gesendet. Die histologischen Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung und Van Gieson Elastin-Halcianblau-Färbung aufbereitet.

Die EFV-Qualität in der Aortenmedia wurde in 3 Stufen von 0 bis +3 eingeteilt:

Grad 0, stellte keine Fragmentierung der elastischen Fasern dar; Grad 3 stellte einen vollständigen Verlust der elastischen Fasern dar (Tabelle 1). Proben der Aorta ascendens von zehn Obduktionsfällen diente als Referenz für unsere histologischen Studien. Keiner dieser Patienten hatte eine Erkrankung der Aorta oder der Aortenklappe. Retrospektiv ergaben sich keine diskordanten Interpretationen bezüglich der Bewertung „elastischer Faserverlust“ (EFV) zwischen beiden Institutionen. Alle Fälle mit mittelschweren / schweren EFV wurden ähnlich benotet.

Für die statistische Analyse wurden die Patienten in zwei Schweregrade des EFV unterteilt:

Schweregrad 1: Patienten mit Grad 0-1 Erkrankungen (EFV abwesend oder geringgradig)

Schweregrad 2: Patienten mit Grad 2-3 Erkrankung mittelschwerer / schwerer EFV).

Tab.1: Die EFV-Qualität in der Aortenmedia.

Grad 0	Keine Fragmentierung der elastischen Fasern
Grad +1	Minimale Fragmentierung der elastischen Fasern
Grad +2	Mittelschwere Fragmentierung der elastischen Fasern
Grad +3	vollständiger Verlust der elastischen Fasern

3.1.4. Studienpopulation

Insgesamt wurden 79 konsekutive Patienten (mittleres Alter $52,3 \pm 13$ Jahren, 81% Männer) eingeschlossen. Das vorherrschende Aortenvitium war eine Klappenstenose bei 44 Patienten (56%, Gruppe I) und eine Insuffizienz bei 35 Patienten (44%, Gruppe II). Bei Patienten mit einem kombinierten Vitium erfolgte die Zuordnung nach dem dominierenden Aortenklappenvitium. Alle 79 Patienten wurden einem modifizierten Bentall Verfahren (Ersatz mittels klappentragendem Konduit mit Reimplantation der Koronarien) versorgt. Die Operation erfolgte über eine mediane Sternotomie mit Herz-Lungen-Maschine und moderater, systemischer Hypothermie.

Standardisierte chirurgische und Narkoseprotokolle wurden verwendet. Die Klemmebene wurde an der distalen Aorta ascendens, gerade unterhalb des Abganges des Truncus brachiocephalicus gewählt. Die distale Anastomose erfolgte ca. 1-2 cm proximal zur Aortenklammer.

Der primäre Endpunkt dieser Analyse lag in der Ausarbeitung der Prävalenz von mittelschweren/schweren EFV in der proximalen Aortenmedia. Der sekundäre Endpunkt bezog sich auf die Langzeitüberlebensdauer und die Freiheit von Klappen- und/oder Klappenbezogene Ereignissen.

3.1.5. Follow-Up

Das Follow-up bestand aus einem Telefoninterview mit dem Patienten, bzw. ihren Familienangehörigen und / oder den betreuenden Hausärzten, um Informationen über den klinischen Zustand des Patienten zu erhalten.

Alle postoperativ durchgeführten bildgebenden Untersuchungen (Echo, CT, MRT) wurden über die betreuenden Kardiologen oder Hausärzte angefordert. Krankenakten von Patienten, die im Verlauf in externen Krankenhäusern gestorben waren, wurden angefordert und ausgewertet. Bei allen Todesfällen außerhalb des Krankenhauses, wurde eine Bestätigung / Ausschluss eines plötzlichen Herztods angestrebt. Operationsberichte von vier Patienten, die in anderen herzchirurgischen Abteilungen eine erneute Operation erhielten, wurden ebenfalls angefordert und ausgewertet. Hierdurch konnte das Follow-up mit 100% über eine Beobachtendauer von $9,1 \pm 4,6$ Jahre abgeschlossen werden.

3.1.6. Statistische Methoden

Die Angabe von kategorialen Variablen erfolgt in Prozent und die der kontinuierlichen Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD). Alle statistischen Analysen wurden mit der IBM SPSS 19.0 Software (IBM Corporation, New York, NY, USA) durchgeführt. Die Korrelationsanalyse erfolgte mit Hilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten.

Überlebensanalysen (Langzeitüberlebensdauer und die Freiheit von Klappenbezogenen Ereignissen) wurden nach der Methode von Kaplan-Meier durchgeführt. Mit Hilfe des Log-Rank-Test analysiert erfolgte die Analyse statistischer Unterschiede. Eine logistische Regressionsanalyse der Risikofaktoren (BAV Insuffizienz, proximaler Aortendurchmesser, Alter und Arterielle Hypertonie) zur Identifizierung der unabhängigen Prädiktoren für mittelschwere/schwere EFV der Aortenmedia wurde durchgeführt. Alle P-Werte von 0,05 oder weniger wurden als statistisch signifikant betrachtet.

3.2. Korrelation zwischen den funktionellen und morphologischen Eigenschaften des systolischen, transvalvulären Blutflusses und Wandveränderungen der Aorta ascendens bei BAV und Klappenstenose

3.2.1. Gruppeneinteilung, Ein- und Ausschlusskriterien

In einer zweiten Analyse haben wir prospektiv alle Patienten mit einer BAV, bei denen eine Klappenstenose vorlag, analysiert. Diese Patienten erhielten einen Aortenklappenersatz (AKE) mit oder ohne Ersatz der Aorta ascendens in der Zentralklinik Bad Berka. Der Untersuchungszeitraum betrug Januar 2012 bis März 2014.

Die Studie wurde vom lokalen Ethik-Ausschuss genehmigt und alle Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung.

Insgesamt ließen sich 140 Patienten mit einer BAV identifizieren. Patienten mit einer Insuffizienz (n = 29) wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Darüber hinaus wurden acht Patienten, bei denen keine präoperative Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden konnte (Klaustrophobie oder implantiertes Herzschrittmacher- / Defibrillator-System) ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein eines Marfan-Syndroms oder anderer Bindegewebsanomalien, sowie Patienten, bei denen eine dringliche oder notfallmäßige Indikation zur herzchirurgischen Intervention bestand. Basierend auf diesen Kriterien wurden insgesamt 103 konsekutive Patienten mit einer BAV und einer Klappenstenose (mittleres Alter 61 ± 9 Jahre, 66% männlich) identifiziert und in die aktuelle Studie einbezogen.

3.2.2. Datenquellen und erfasste Parameter

Die Morphologie und Funktion der Aortenklappe wurden präoperativ echokardiographisch und mittels eines Herz-MRT beurteilt. Eine BAV wurde vermutet, wenn echokardiographisch in den 2D-Kurzachsenabbildungen und im MRT der Aortenklappe nur zwei Kommissuren identifiziert werden konnten. Die endgültige Entscheidung über die Bikuspidalität der Aortenklappe basierte auf der intraoperativen Beschreibung der Klappenmorphologie. Eine Aortenklappenstenose definierte sich nach den veröffentlichten Richtlinien (14).

Der end-systolische maximale Durchmesser der Aorta ascendens wurde präoperativ echokardiographisch mittels einer „Leading-edge convection“ in den parasternalen Langenachsenabbildungen und mittels MRT gemessen.

3.2.3. Präoperative Magnetresonanztomographie

Präoperativ wurde bei allen Patienten mit dem Verdacht auf eine BAV und einer Klappenstenose eine Herzphasenkontrast–Cine MRT-Untersuchung durchgeführt (Avanto 1,5 T Scanner; Siemens, Erlangen, Deutschland). Im Rahmen dieser Untersuchung konnte die transvalvulären Blutflussprofile in der Aorta ascendens evaluiert werden. Folgende Parameter wurden gleichzeitig bewertet: (i) Die Angulation zwischen dem linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT)-Achse und der Aortenwurzel (ii), die geometrische Ausrichtung der Aortenklappenöffnungsfläche (iii) und die Fusionstypen der Aortenklappentaschen. Eine native kardiale MRT Untersuchung wurde präoperativ bei allen Studienpatienten durchgeführt. Es wurden morphologische, funktionelle und geschwindigkeitcodierte Abbildungen des LVOT und der Aorta ascendens durchgeführt. Zunächst wurden morphologische Scans des gesamten Thorax mittels transversaler T1 HASTE (darkblood) und koronarer TrueFISP (brightblood) Sequenzen durchgeführt, um die Geometrie des Herzens und der proximalen Aorta zu evaluieren. Auf dieser Basis konnte der maximale Durchmesser der Aorta ascendens als der größte, senkrecht zur Aortenachse beobachtete Querschnittsdurchmesser im Mittelgefäßschnitt definiert und gemessen werden. Hiernach wurde eine „inflow-outflow-view“ und eine Koronare Darstellung des LVOT erstellt. In einem weiteren Schritt wurden hochaufgelöste Cine-Sequenzen in Atemanhaltetechnik (Realtime SSFP) akquiriert. Alle Cine-Sequenzen in dem Studienprotokoll sind TrueFISP SSFP-Sequenzen. Dies ermöglichte die Detektierung des systolischen Blutflussprofils in der Aorta ascendens. Die Angulation zwischen LVOT und Aortenwurzel (Winkel zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta) wurde während der Systole in der LV-Ein/-Ausflussansicht bestimmt (Abb.3). Die LV-Ausflussachse wurde definiert als der Vektor zwischen der LV-Spitze und der Mittelpunkt des LVOT, 15 mm unterhalb des Aortenklappenannulus.

Um genau den Bereich identifizieren zu können, an dem der systolische, transvalvuläre Blutfluss an der Aortenwand anschlägt, wurde eine Echtzeit-Phasenkontrastbildgebung (inplane-PCA; 2D TurboFLASH) in den oben genannten Ansichten verwendet. Bei dieser wurde zudem der genaue Abstand (cm) zwischen der Aortenklappenebene und dem Bereich der maximalen, strömungsinduzierten Spannung an der Aortenwand bemessen. Zur weiteren Beschreibung dieses Bereiches erfolgte die Aufteilung des Kreisumfanges der Aorta in sechs Segmente.

Der Winkel zwischen systolischem Blutfluss und der Aortenachse (d.h. Winkel Jet/Aorta) wurde im strömungsgeschwindigkeitscodierten Fenster ausgemessen. Eine Querschnittslinie wurde hierzu quer über den Bereich des Kontakts des transvalvulären Jets mit der Aortenwand an der Aorta gezogen (Linie A, Abb.4). Hierzu wurde eine Gerade/Linie quer über den Bereich des Kontaktes des transvalvulären Jets mit der Aortenwand, senkrecht zu dieser, eingezeichnet (Linie B, Abb.4). Eine Messung des Winkels Jet/Aorta (Winkel Alpha) folgte zwischen der Linie B und dem Vektor des systolischen transvalvulären Blutflusses.

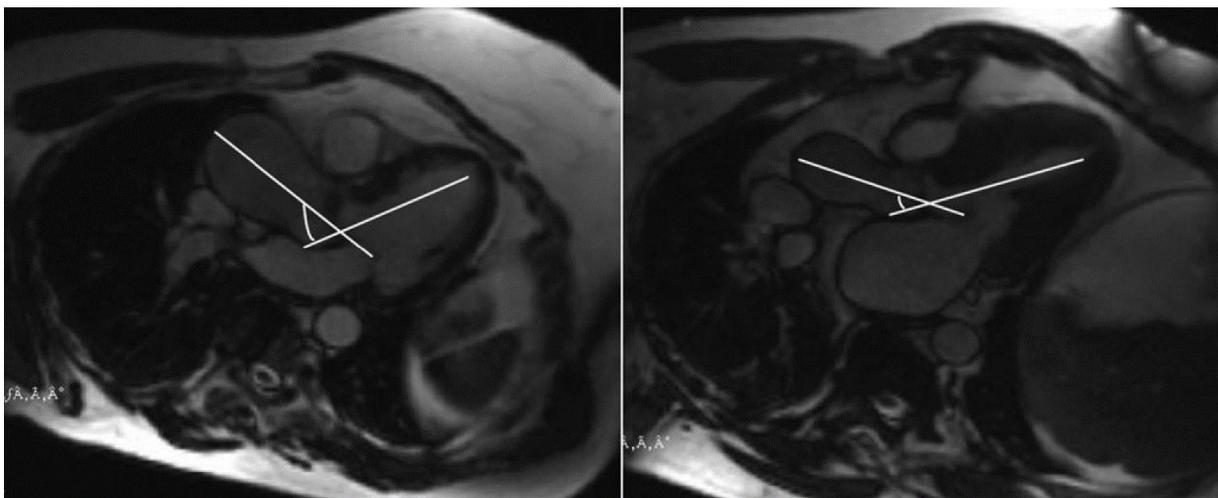


Abb. 3: Die Angulation zwischen linksventrikulärem Ausflußtrakt (LVOT) und Aortenwurzel (Angle LV/Aorta). Die Bestimmung erfolgte während der Endsystole in der LV-Ein/-Ausflussansicht.

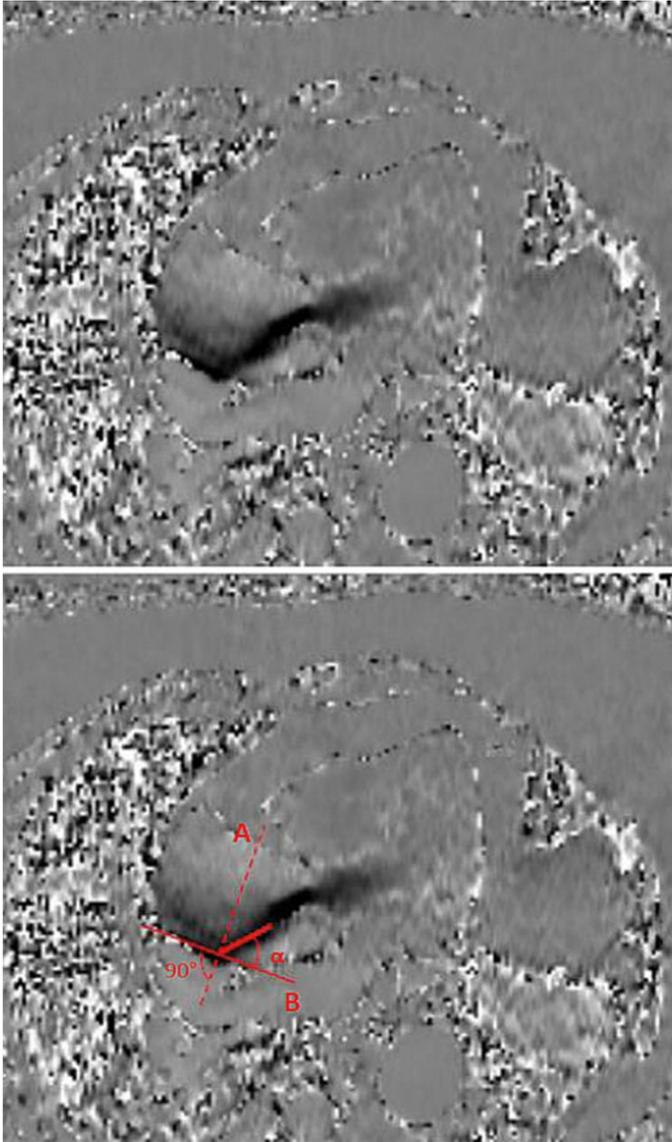


Abb. 4: Eine Querschnittslinie wurde quer über den Bereich des Kontakts des transvalvulären Jets mit der Aortenwand an der Aorta gezogen. **(Linie A)**. Eine zweite Linie **(Linie B)** ist senkrecht auf die Linie A und tangential zur Aortenwandgezogen. Der Winkel Jet/Aorta **(Winkel Alpha)** wird zwischen Linie B und dem Vektor des systolischen Blutflusses bestimmt.

Die Aortenklappe wurde als Cine-SSFP (TrueFISP) in der beschriebenen Weise eingezeichnet und akquiriert. Mit Hilfe dieser, bei uns als Planimetrie-Ebene bezeichneten Sequenz, wurden Klappentyp (BAV/TAV), Fusionstyp der Aortenklappentaschen und Morphologie/Lage der Restöffnungsfläche bestimmt sowie die Restklappenöffnungsfläche mittels der Syngo-MR-B17-Software (Siemens, Erlangen, Deutschland) ausgemessen (Abb. 5, A-C).

Die MRT-Dateien dienten als Grundlage zur Entnahmeposition der intraoperativen Proben von Aortengewebe.

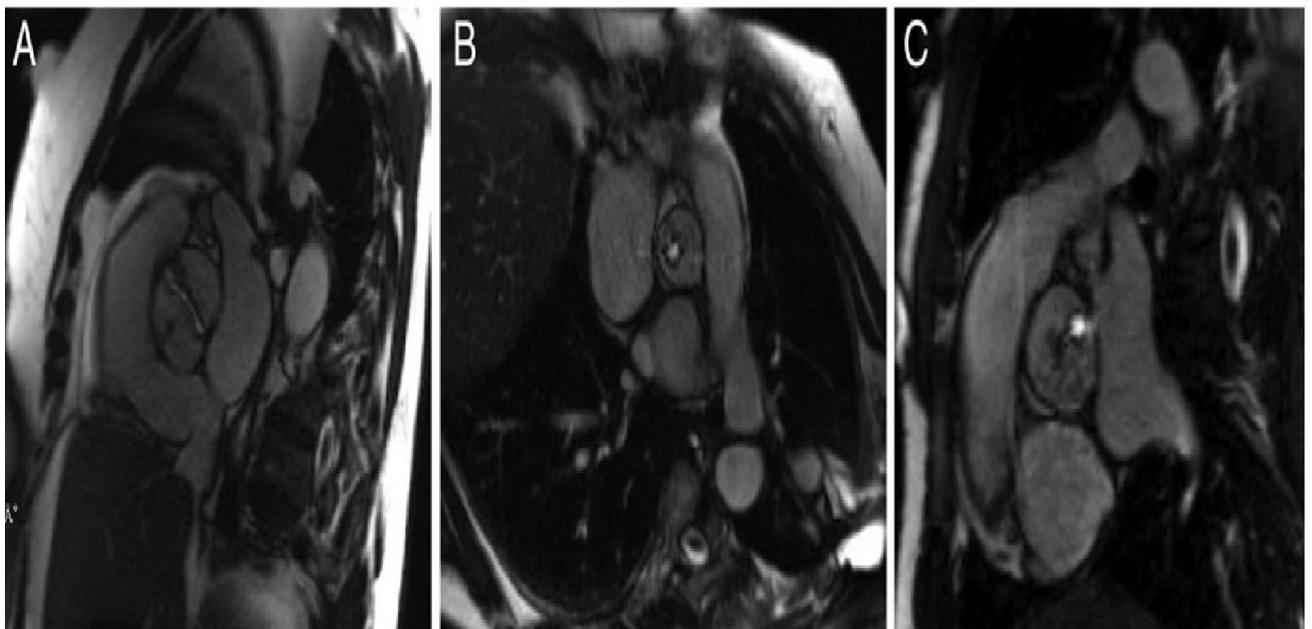


Abb. 5: (A-C) Darstellung von Beispielen für die Restöffnungsfläche der Aortenklappe (Kontrastmittel stellt sich weiß dar): **(A)** schlitzförmig /symmetrisch; **(B)** zentral lokalisiert; **(C)** exzentrisch / asymmetrisch

3.2.4. Studienpopulation

Präoperative Parameter der Studienpopulation sind in Tabelle 2 aufgelistet. Es handelt sich hierbei um eine konsekutive Gruppe von relativ jungen, symptomatischen Patienten mit BAV Stenose, die einem elektiven AKE unterzogen wurde. Die häufigste Komorbidität war die arterielle Hypertonie bei 92% der Patienten. Ein Viertel aller Patienten waren Raucher. Die Operation erfolgte standardisiert über eine mediane Sternotomie oder T-Ministernotomie mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine unter moderater, systemischer Hypothermie. Indikation für einen gleichseitigen suprakoronaren Aorta-Ascendensersatz war ein Durchmesser der Aorta ascendens > 45 mm.

Tab.2: Präoperative Variablen der Studienpopulation.

Variablen	Population (N=103)
Mittleres Alter (Jahre)	61 ±9 (35-70)
Männliches Geschlecht	68 (66)
BSA (m ²)	1.98 ±0.2 (1.48-2.52)
BSA < 1.8 m ²	19 (18)
Durchmesser der Aorta ascendens (mm)	39.9 ± 6.8 (25-60)
Aorta ascendens ≥40 mm	42 (41)
Indexierter Aorten-Durchmesser (mm/m ²)	20.4 ±3.8 (13.9-32.3)
Arterielle Hypertonie	86 (84)
Nikotinabusus	25 (24)
Diabetes	17 (17)
COPD	10 (10)

* Die Angabe von kategorialen Variablen erfolgt in Prozent und die der kontinuierlichen

Variablen als Mittelwert ± Standardabweichung (SD)

3.2.5. Histologische Untersuchung

Basierend auf der präoperativen MRT-Analyse wurden bei jedem Patienten zwei Proben aus der Aorta ascendens während der Operation entnommen. Die erste Aortenprobe ("Jet-Probe") wurde aus dem Bereich der maximalen, strömungsinduzierten Stressregion reseziert. Die zweite Probe (Kontrollprobe) wurde aus der gegenüberliegenden Aortenwand entnommen.

Bei insgesamt 85 Patienten (82%) mit nur isoliertem AKE wurden die Aortenproben aus dem Bereich der Aortotomie entnommen. Die Höhe der Aortotomie wurde individuell gewählt und mit den präoperativen MRT-Dateien abgestimmt. Bei den 18 Patienten, bei denen ein gleichzeitiger suprakoronarer Ersatz der Aorta ascendens erfolgte, konnten die Aortenproben von dem intraoperativ exziierten Aortengewebe entnommen werden.

Beide Proben eines Patienten fixierten wir in 4,5% pH-gepufferten Formalin und sandten diese an das Institut für Pathologie der Universitätsklinik Jena. Dort erfolgte die weitere Analyse. Gewebeproben für eine lichtmikroskopische Analyse wurden in Paraffin eingebettet. Hiervon wurden Schnitte, senkrecht zur Aortenwand gefertigt. Diese Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, Elastica-van Gieson, Alcianblau und Masson-Trichrom gefärbt. Alle Proben (Jet-Probe vs. Kontrollprobe) bewerteten zwei erfahrene Pathologen des Instituts. Semi-quantitative, histologische Bewertungsskalen, beschrieben durch Bechtel et al. (15), wurden für die Abstufung der Aortenwandveränderungen verwendet. Hierbei erfolgte die Einteilung nach sieben histologischen Kriterien: Fibrose, Atherosklerose, Medianekrosis, zystische Medianekrose, Veränderungen der Orientierung der glatten Muskulaturzellen, elastische Fragmentierung und periaortale Entzündung (Abb. 6). Jede Variable wurde von 0 (keine Veränderung) bis 3 (schwerste Veränderung), mittels der Lichtmikroskopie benotet.

Die Werte aller sieben histologischen Eigenschaften wurden in einer histologischen Summenscore (0-21) zusammengefasst. Der histologischen Summenscore der Kontrollprobe zeigte nur eine schwache Korrelation zwischen hämodynamischen Parametern des transvalvulären Blutflusses und dem proximalen Aortendurchmesser. Daher konzentrierten wir uns auf den Summenscoren in der Jet-Probe als besseren Marker für den Schweregrad der Aortopathie.

Abb. 6: *Semi-quantitative, histologische Bewertungsskalen, beschrieben durch Bechtel et al.*

Fibrosis

Grade 1: an increase in collagen content in an area comprising less than one-third of the total width of the media.

Grade 2: an increase in collagen in an area comprising between one- and two-thirds of the total width of the media.

Grade 3: an increase in collagen in an area comprising more than two-thirds of the total width of the media.

Atherosclerosis

Grade 1: intimal fibrous plaques, the thickness of which was less than one-fourth of the thickness of the media.

Grade 2: intimal fibrous plaques thicker than one-fourth of the media, or intimal plaques with minimal calcification and/or atheroma.

Grade 3: complex or complicated lesions of severe atheroma with thrombosis, calcifications and ulcerations.

Medionecrosis

Grade 1: focal loss of nuclei in an area comprising less than one-third of the total width.

Grade 2: focal loss of nuclei in an area comprising between one- and two-thirds of the medial thickness.

Grade 3: focal loss of nuclei in an area comprising more than two-thirds of the total medial thickness.

Cystic medial necrosis

Grade 1: minute foci of mucoid material ('cysts') were present within a single lamellar unit.

Grade 2: the amount of mucoid material had increased, so that accumulation of 'cysts' covered the total width of one lamellar unit.

Grade 3: the extent of mucoid material surpassed more than one lamellar unit, either because of focal accumulation of small 'cysts' within intact elastin lamellae or because of large 'cysts' in an area with fragmented elastin fibers.

Smooth muscle cell orientation

Grade 1: small foci with change in the orientation of the smooth muscle cells, which could be spread in different areas.

Grade 2: area with change in the orientation of the smooth muscle cell orientation or several areas that together represent between one-third and one-half of the thickness of the media.

Grade 3: large area of changes in the smooth muscle cell orientation, consisting more than one-half of the media thickness.

Elastic fragmentation

Grade 1: fewer than five foci with elastin fragmentation in one microscopic field (magnification $\times 200$), each focus comprising two to four neighboring elastin lamellae. The orientation of smooth muscle cells was preserved. Interruption of one elastin fiber alone was not interpreted as fragmentation.

Grade 2: five or more foci with elastin fragmentation in one microscopic field, each focus comprising two to four neighboring elastin lamellae. The foci could be confluent or scattered throughout the media. The orientation of smooth muscle cells was preserved.

Grade 3: presence of foci with elastin fragmentation in five or more neighboring elastin lamellae, irrespective of the number of foci per microscopic field. The smooth muscle cells showed alterations in orientation.

Inflammation

Grade 1: sparse scattered chronic inflammatory cells or an occasional small focus of inflammatory cells.

Grade 2: multiple small foci of inflammatory cells.

Grade 3: multiple large foci of inflammatory cells or a diffuse, heavy inflammatory cellular infiltrate.

3.2.6. Statistische Methoden

Standarddefinitionen wurden für die Patientenvariablen und Ergebnisse verwendet. Der Schweregrad der Aortopathie wurde mittels des auf den BSA indexierten Durchmesser der Aorta ascendens und des histologischen Summenscores der Jet-Probe, definiert. Die Angabe von kategorialen Variablen erfolgt in Prozent und die der kontinuierlichen Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD). Alle statistischen Analysen wurden mit der IBM SPSS 19.0 Software (IBM Corporation, New York, NY, USA) durchgeführt. Ein zweiseitiger Student t-Test für kontinuierliche Variablen und ein χ^2 Test für kategoriale Variablen wurden für den univariaten Vergleich zwischen den Gruppen benutzt. Der histologische Summenscore für die Jetprobe vs. Kontrollprobe wurde unter der Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests analysiert.

Eine multivariate logistische Regression-Analyse wurde zur Identifikation von unabhängigen Prädiktoren der bikuspiden Aortopathie eingesetzt. Alle Variablen, die bekannte Auswirkungen auf die Aortendilatation haben, nämlich: Alter, Bluthochdruck, Rauchen und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen und mit einem $p \leq 0,1$ bei der univariaten Selektionsphase der Regressionanalyse wurden eingeschlossen.

In der multivariaten Analyse waren die Merkmale einer LV-Hypertrophie (basale Septum Dicke) und die präoperativen transvalvulären Gradienten miteingeschlossen (Tab. 3).

p-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet. Die Zuverlässigkeitsprüfung

erfolgte unter der Verwendung des Lin's Konkordanz-Korrelationskoeffizienten, des

Variabilitätskoeffizienten und des Bland–Altman 95% confidence interval (CI) of agreement.

4. Ergebnisse

4.1. Vergleich von Veränderungen der Aortenmedia bei Patienten mit Aortenklappenstenose gegenüber Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz

Prä- und intraoperative Parameter beider Studien-Gruppen sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Die Bentall-Operation wurde mit einem mechanischen klappentragenden Konduit bei 99% der Patienten und mit einem biologischen klappentragenden Konduit bei 1% der Patienten ersetzt. Die Klappengröße des Konduits betrug: 21 mm (3%), 23 mm (11%), 25 mm (31%), 27 mm (29%), 29 mm (25%) und 31 mm (1%).

Die Patienten in Gruppe II waren jünger, eher männlich und hatten einen größeren Aortenannulus Durchmesser. Dies spiegelt sich in der Größe des implantierten klappentragenden Konduits wieder. Relevante Begleiterkrankungen waren in beiden Gruppen annähernd gleich verteilt. Insbesondere gab es keinen Unterschied im präoperativen Durchmesser der proximalen Aorta.

Die histologische Bewertung des EFV (0 bis 3 +) in der Media der Aorta ascendens konnte für alle 79 Patienten dieser Untersuchungsreihe erstellt werden (Tab.5). Der Median (Interquartilabstand) des EFV betrug 1,0 (2,0-1,0) in Gruppe I (BAV Patienten mit Aortenklappenstenose) vs. 2,0 (3,0 bis 2,0) in der Gruppe II (BAV Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz) ($p = 0,03$). Ein mittelschwerer oder schwerer EFV (Grad 2+ / 3 +) wurde nur bei 13 Patienten in Gruppe I (29%) vs. 28 Patienten (80%) in Gruppe II gefunden ($p < 0,001$).

Tab. 4: Prä- und intraoperative Parameter von Patienten mit einer BAV.
(Gruppe I: Aortenklappenstenose, Gruppe II: Aortenklappeninsuffizienz).

Variablen	Gruppe I (N=44)	Gruppe II (N=35)	P-value
Alter (Jahre)	56±12	48±12	0.03
Männliches Geschlecht	33 (75)	31 (89)	0.1
Arterielle Hypertonie	19 (43)	17 (49)	0.6
Nikotinabusus	13 (30)	8 (23)	0.5
COPD	5 (11)	1 (3)	0.2
LVEF (%)	48±8	50±4	0.6
Durchmesser der proximalen Aorta (mm)	50 (50-59.5)	55 (55-60.5)	0.6
Größe der Konduit-Prothese (mm)	25 (25-27)	27 (25-29)	0.3
Partialer Bogenersatz	2 (5)	2 (6)	0.8

Tab. 5: Histologische Ergebnisse zur EFV

EFV Grad	Gruppe I (N=44)	Gruppe II (N=35)	P-Value
0	2 (5%)	0 (0%)	
1+	29 (66%)	7 (20%)	
2+	9 (20%)	13 (37%)	
3+	4 (9%)	15 (43%)	
2+ oder 3+	13 (29%)	28 (80%)	<0.01

Auch nach der Durchführung eines altersangepassten und dem Aortendurchmesser angepassten Vergleich mittels der Kovarianz-Analyse ergab sich immer noch ein deutlicher Unterschied in der Häufigkeit von mittelschweren/schweren EFV zwischen den Gruppen ($p < 0,01$). Es ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen der EFV und dem makroskopischen Befund bei der Operation. Fast immer wurde in den Operationsberichten eine verdünnte und extrem fragile Aortenwand bei Patienten mit einer Insuffizienz beschrieben. Jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen EFV in dem Sinus- vs. tubulären Anteil der Aorta ascendens.

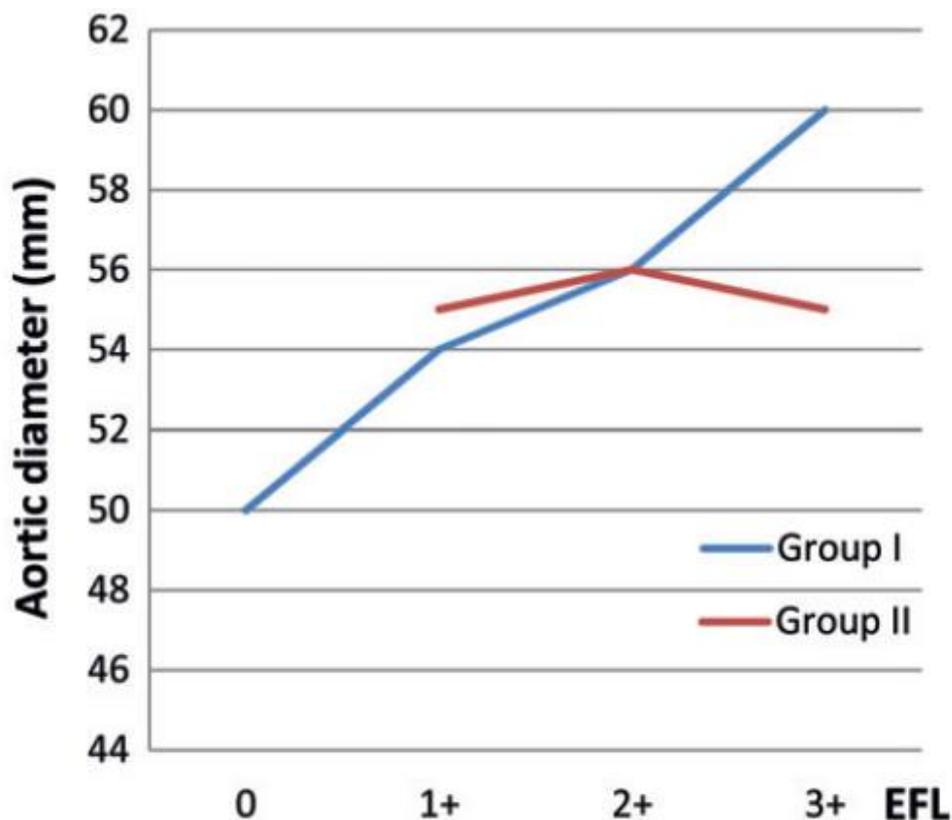
Der mittlere Durchmesser der Aorta ascendens in Gruppe I betrug 54 ± 5 mm bei 31 Patienten ohne oder mit mildem EFV vs. 61 ± 7 mm bei 13 Patienten mit einem mittelschweren/schweren EFV ($p = 0,01$). Darüber hinaus gab es eine lineare Korrelation zwischen dem Durchmesser der Aorta ascendens und dem Grad des EFV in Gruppe I ($r = 0,5$, $p = 0,002$).

Insgesamt hatten 17 Patienten der Gruppe I (BAV Patienten mit Aortenklappenstenose) einen proximalen Aortendurchmesser von <55 mm. Hiervon wies nur ein Patient einen mittelschweren oder schweren EFV der Aortenmedia auf.

Im Vergleich zur Gruppe II (BAV Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz) gab es hinsichtlich des mittleren Durchmessers der Aorta ascendens keinen signifikanten Unterschied (55 ± 5 mm vs. 57 ± 11 mm, $p = 0,4$). Jedoch zeigten sich bei der EFV-Auswertung erhebliche Unterschiede. In Gruppe II wiesen sieben Patienten keinen/ einen milden EFV, aber 28 Patienten einen mittelschweren/schweren EFV auf. Es gab auch in Gruppe II keine lineare Korrelation zwischen dem proximalen Aortendurchmesser und der Schwere des EFV ($r = 0,25$, $p = 0,1$). Von 14 Patienten in Gruppe II mit einem proximalen Aortendurchmesser von < 55 mm hatten zehn (71%) einen mittelschweren / schweren EFV der Aortenmedia. Drei Patienten der Gruppe II mit einem Durchmesser von > 55 mm hatten nur einen leichten Grad an EFV. Die Korrelation zwischen EFV und dem proximalen Aortendurchmesser in beiden Studiengruppen ist in Abb. 7 dargestellt.

In Relation zum Schweregrad der Aorteninsuffizienz (AR) wurden in der Gruppe II ein mittelschwerer /schwerer EFV bei sieben von neun Patienten (78%) mit moderater AR, bei 18 von 22 Patienten (82%) mit moderater bis schwerer AR und bei drei von vier Patienten (75%) mit schwerer AR gefunden. In der logistischen Regressionsanalyse, konnten wir Risikofaktoren für mittelschweren/schweren EFV identifizieren. Insgesamt vier präoperative Variablen, die in dem univariablen Modell signifikant gefunden wurden, gingen in die logistische Regressionsanalyse (Tabelle 6) mit ein. Eine Aortenklappeninsuffizienz bei einem koexistierenden Aneurysma der Aorta ascendens ≥ 50 mm wurde als der stärkste Prädiktor für eine mittelschwere/schwere EFV der Aortenmedia identifiziert (IE oder 9,3; 95% CI 3,2-29,8, $p < 0,001$).

Abb. 7: Korrelation zwischen maximalem Durchmesser der Aorta ascendens und EFV. Gruppe BAV-Stenose. Gruppe II: BAV-Insuffizienz I:.



Tab. 6: Prädiktoren eines mittelschweren/schweren EFV.

Variablen	Odds Ratio	P-Value	95 %CI
BAV Insuffizienz	9.3	<0.001	3.2 29.8
Proximaler Aortendurchmesser^a (mm)	1.1	0.03	1.01 1.2
Alter (Jahre)	1.0	0.9	0.9 1.1
Arterielle Hypertonie	1.4	0.6	0.5 4.1

^a Basierend auf der präoperativen MRT-Analyse

Das Follow-up beinhaltete insgesamt 690 Patientenjahre aller 78 Patienten, die den Krankenhausaufenthalt überlebten und war zu 100% komplett. Während des Nachuntersuchungszeitraumes verstarben in Gruppe I (BAV Patienten mit Aortenklappenstenose) zehn der 44 Patienten (23%) vs. Zwei von 34 Patienten (6%) in der Gruppe II (BAV Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz). Hochgerechnet auf die 10-Jahres-Überlebensrate bedeutet dies für die Gruppe I $74 \pm 8 \%$ gegenüber $93 \pm 5\%$ in der Gruppe II (für beide Gruppen gilt $p \text{ log-Rang} = 0,1$) (Abb. 8).

Die Todesursachen waren meist kardial bedingt (67%) und sind in der Tabelle 7 zusammengefasst. Die Hospitalmortalität betrug 1,3%. Ein Patient in der Gruppe II verstarb, nach einem zunächst unauffälligen postoperativen Verlauf an den Folgen eines septischen Multiorganversages (MOF). Eine Autopsie wurde durchgeführt und zeigte Anzeichen einer Peritonitis als Folge einer verlängerten postoperativen Darmischämie.

Die Freiheit von klappenbezogenen, unerwünschten Ereignissen lag bis zum 10.

postoperativen Jahr bei $76 \pm 8\%$ in Gruppe I vs. $96 \pm 4\%$ in Gruppe II (p log-rang = 0,2).

Thromboembolische Komplikationen waren die häufigste klappenbezogene Komplikation

(fünf Patienten in Gruppe I vs. ein Patient in Gruppe II). Insgesamt entwickelten vier

Patienten (drei in Gruppe I vs. einer in Gruppe II) eine Prothesenendokarditis. Während des

Follow-up erlitt ein Patient in der Gruppe I eine Gehirnblutung und ein Patient in Gruppe II

einen plötzlichen Herztod. Die klappenbezogenen, ereignisfreien Überlebensraten betragen

bis zum dem 10. postoperativen Jahr $64 \pm 8\%$ in der Gruppe I vs. $93 \pm 5\%$ in der Gruppe II (p

log-Rang = 0,054) (Abb. 9). Erneute Operationen an der Aortenwurzel waren nach einer

mittleren Zeitdauer von $8,7 \pm 4$ Jahren bei vier (5%) der Patienten (drei in Gruppe I und einer

in Gruppe II) erforderlich. Die Indikationen für eine erneute Operation war bei allen

Patienten eine prothetische Klappenendokarditis. Reoperationen wegen einer progredienten

Dilatation der distalen Aorta waren bei keinem Patienten im Verlauf notwendig. Bis auf einen

Patienten verstarben alle Patienten, die einer Reoperation unterzogen werden mussten.

Tab. 7: Die Todesursachen in beiden Gruppen.

Todesursache	Gruppe I (BAV-Stenose)	Gruppe II (BAV-Insuffizienz)
Myokardinfarkt	1	0
Klappen-assoziiertes Schlaganfall	2	0
Klappen-assoziierte Gehirnblutung	1	0
Prothesenendokarditis	2	1
Plötzliches Herztod	0	1
Karzinom	1	0
Chronische terminale Erkrankung	2	0
Infektion	1	0

Abb. 8: Überlebensrate in beiden Studiengruppen (Gruppe I: BAV-Stenose. Gruppe II: BAV-Insuffizienz).

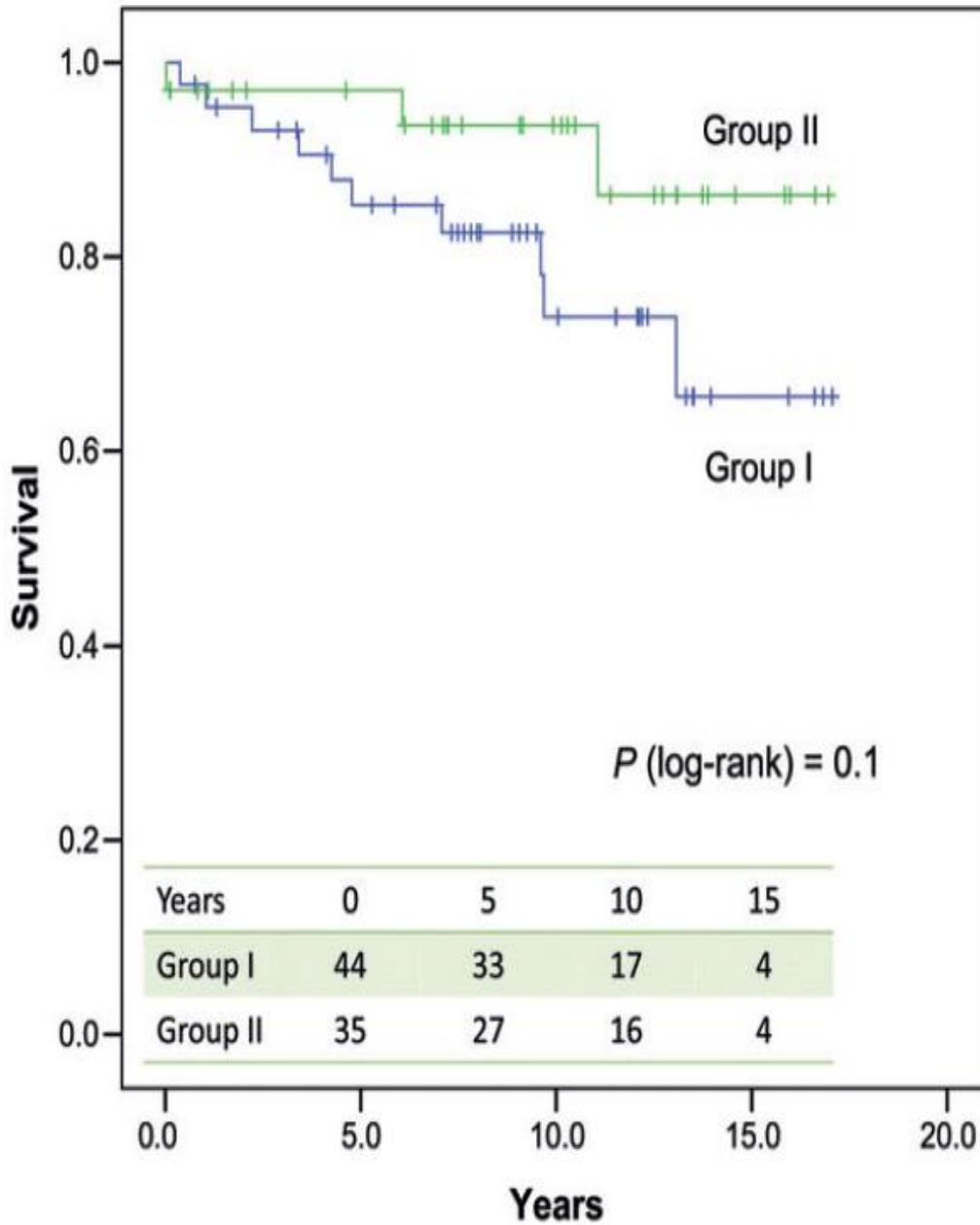
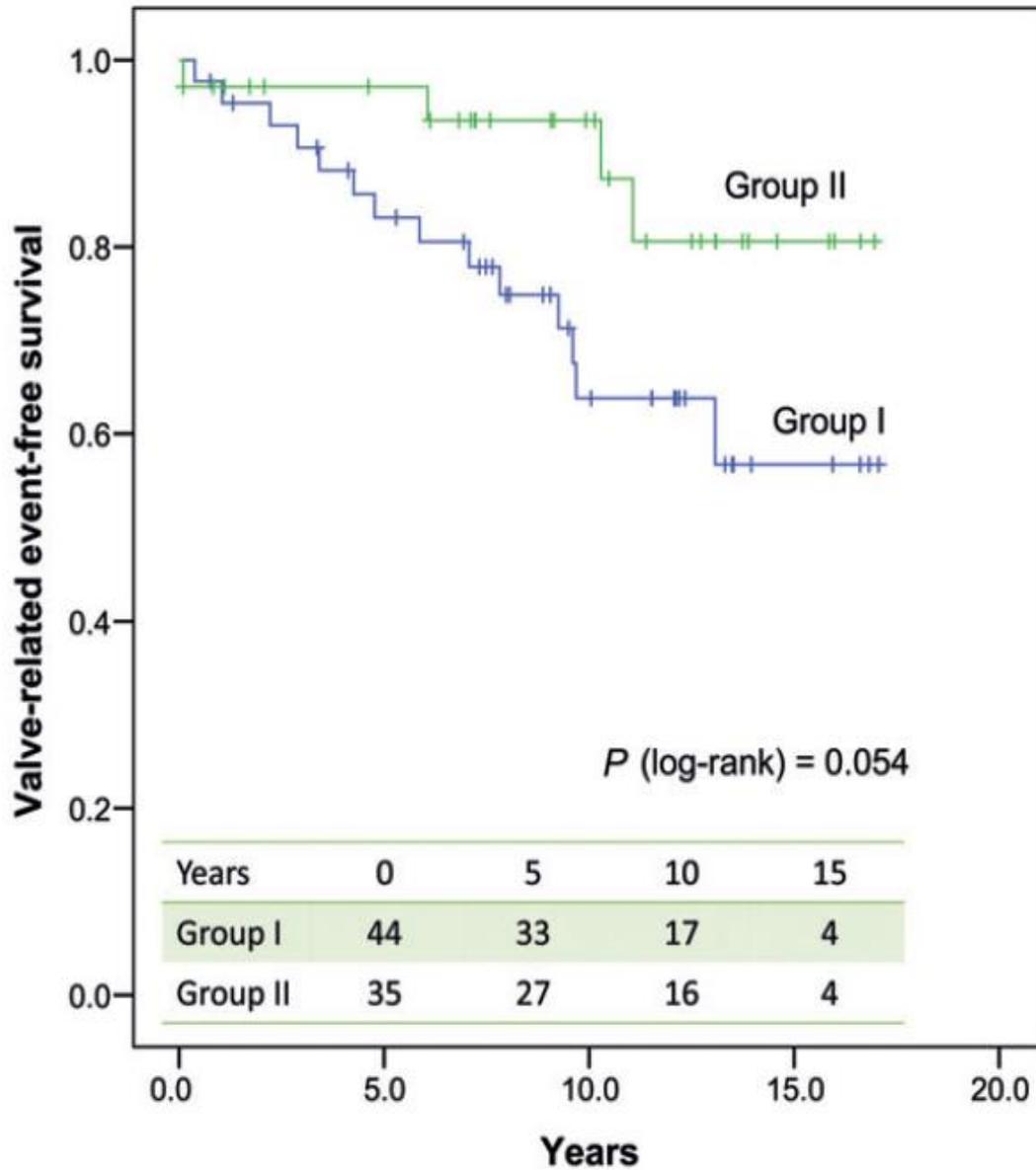


Abb. 9: Klappenbezogene, ereignissfreie Überlebensrate beider Gruppen. (Gruppe I: BAV-Stenose; Gruppe II: BAV-Insuffizienz).



4.2. Korrelation zwischen den funktionellen und morphologischen Eigenschaften des systolischen, transvalvulären Blutflusses und Wandveränderungen der Aorta ascendens

4.2.1. Winkelung zwischen der LV-Ausflussachse und der Aortenwurzel (Winkel LV/Aorta).

Intraoperative Parameter der Studienpopulation sind in Tabelle 8 aufgelistet.

Die stenosierten Aortenklappen konnten bei 66 Patienten (64%) mit einer biologischen Herzklappenprothese und bei 36 % mit einer mechanischen Herzklappe ersetzt werden. Die implantierten Klappegrößen waren: 21 mm (21%), 23 mm (39%), 25 mm (26%), 27 mm (13%) und 29 mm (1%). Bei insgesamt 17 Patienten (17%) wurde gleichzeitig ein suprakoronarer Ersatz der Aorta ascendens durchgeführt.

Bei einem Patienten erfolgte eine Bentall-Operation. Postoperativ verstarb kein Patient. Ein Patient (2%) erlitt einen perioperativen Schlaganfall. Zwei weitere Patienten entwickelten am zweiten postoperativen Tag ein Low-Cardiac-Output Syndrom, welches medikamentös behandelt werden konnte. Alle übrigen Patienten hatten einen unauffälligen postoperativen Verlauf.

Die mittlere Winkelung zwischen der LV-Ausflussachse und der Aortenwurzel (Winkel LV/Aorta) betrug bei unseren Studienpatienten $49^{\circ} \pm 10^{\circ}$ (Interquantilabstand 25° - 89°) (Abb. 3). Wir fanden eine signifikante Korrelation zwischen dem Winkel LV/Aorta und dem Winkel Jet/Aorta ($r=0.5$, $P<0.01$) (Abb. 10-B). Es wurden jedoch keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Winkel LV/Aorta und dem Abstand zwischen der Aortenklappenebene und dem Bereich des maximalen, strömungsinduzierten Stresses gefunden ($r=-0,3$, $P=0,7$).

Der Schweregrad der Aortopathie (definiert mittels eines BSA indexierten Durchmessers der Aorta ascendens und des histologischen Summenscores der Jet-Probe), zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Winkel LV/Aorta.

Wir konnten eine starke lineare Korrelation zwischen dem histologischen Summen-Score in der Jet-Probe und dem indexierten Durchmesser der Aorta ascendens ($r=0,65$, $p<0.01$), sowie zwischen dem histologischen Summenscore in der Jet-Probe und dem Winkel LV/Aorta ($r=0,62$, $p=0,007$) bestätigen (Abb. 10-A). Der Winkel LV/Aorta korrelierte zudem signifikant mit dem indexierten Durchmesser der Aorta ascendens ($r=0,47$, $p<0.01$).

Eine Korrelationsanalyse wurde zwischen dem Winkel LV/Aorta und den Merkmalen einer LV-Hypertrophie (d. h. basale Septum Dicke) sowie den maximalen/durchschnittlichen transvalvulären Gradienten durchgeführt (Tabelle 3).

Keine signifikante Korrelation wurde zwischen dem Winkel LV/Aorta und den Merkmalen der LV-Hypertrophie (d. h. $r=0,02$, $p=0,8$), und zwischen dem Winkel LV/Aorta und den transvalvulären Gradienten ($r=-0,3$, $p=0.2$) gefunden.

Der Winkel LV / Aorta war $> 50^\circ$ bei 40 Patienten (39%) und, verglichen mit dem Winkel LV / Aorta $< 50^\circ$, mit einem signifikant größeren, indexierten Aortendurchmesser ($21,9 \pm 4$ vs. $19,2 \pm 3$ mm / m², $p=0,001$), mit einem höheren Summenscore in der Jet-Probe ($4,1 \pm 1,6$ vs. $2,5 \pm 1,1$; $p<0,001$) und mit einem größeren Winkel Jet/ Aorta ($33 \pm 10^\circ$ gegen 27 ± 7 , $p=0,002$) assoziiert. Darüber hinaus korrelierte der Winkel Jet / Aorta signifikant mit dem indexierten, proximalen Aortendurchmesser ($r=0,7$, $p<0,01$, Abb. 10-C).

4.2.2. Intra- und Interreliabilität

Die Intra- und Interreliabilität für den Winkel LV / Aorta und dem Winkel Jet / Aorta

Messungen sind in Tabelle.9 zusammengefasst. Die Reproduzierbarkeit der beiden

Winkelmessungen war gut, resultierend in einer $> 0,92$ Konkordanz des

Korrelationskoeffizienten und in einem Variabilitäts-Koeffizienten zwischen 5,7 und 10,6%.

Die Bland-Altman-Analyse zeigte, dass alle CIs einen Null wert enthalten. Hierdurch kann ein

beobachterassoziertes Bias ausgeschlossen werden (Tabelle 9).

Tab. 9: Intra- und Interreliabilität für Winkel LV / Aorta und Winkel Jet / Aorta.

Parameter	Mittelwert (°)	SD (°)	CV (°)	CCC	Bland -Altman 95 % CI
Intrarater Winkel LV/Aorta	49.3	2.8	5.7	0.97	-2.3 bis 3.3
Intrarater Winkel Fluss/Aorta	29.2	2.4	8.2	0.95	-3.4 bis 1.8
Inter-rater Winkel LV/Aorta	49.3	3.3	6.7	0.95	-3.2 bis 2.8
Inter-rater Winkel Fluss/Aorta	29.2	3.1	10.6	0.92	-3.9 bis 2.5

4.2.3. Geometrische Ausrichtung der Restklappenöffnungsfläche

Die Aortenklappenöffnungsfläche war exzentrisch / asymmetrisch bei 31 Patienten (30%), schlitzförmig / symmetrisch bei 65 Patienten (63%) und zentral lokalisiert bei sieben Patienten (7%) (Abb. 5). Funktionelle Eigenschaften der Aortenwurzel sowie hämodynamische Parameter wurden zwischen Gruppen mit exzentrischer / asymmetrischer versus schlitzförmiger / symmetrischer Öffnung verglichen. Der Fusionstyp der Aortenklappentaschen war in beiden Untergruppen (72 vs. 74% bei BAV mit Fusion der linken und rechten Taschenklappe, Typ Sievers 1 L/R) vergleichbar.

Der Abstand zwischen der Aortenklappenebene und dem Bereich der maximalen strömungsinduzierten Wandspannung in der Aorta ascendens war in der Untergruppe mit einer exzentrischen / asymmetrischen Öffnung nicht-signifikant kürzer im Vergleich zur Untergruppe mit einer schlitzförmigen / symmetrischen Öffnung (d.h. 50 ± 10 vs. 58 ± 11 mm, $p = 0,1$).

Der Bereich der maximalen, strömunginduzierten Wandspannung war bei Patienten mit einer exzentrischen / asymmetrischen Öffnung häufiger am rechts-posterioren Segment der Aorta ascendens lokalisiert (52% vs. 35%, $P = 0,08$). Der proximale Durchmesser der Aorta ascendens und der histologische Summenscore waren zwischen den beiden Untergruppen vergleichbar, zeigten jedoch bei Patienten mit einer exzentrischen / asymmetrischen Öffnung eine schwache Tendenz zur schwereren Aortopathie (indexierter Aortendurchmesser $20,8 \pm 4$ vs. $19,9 \pm 3$ mm / m² in der Untergruppe mit einer schlitzförmigen / symmetrischen Öffnung, $p = 0,3$).

Es zeigte sich zudem bei neun Patienten mit einer Kombination von exzentrischer / asymmetrischer Öffnung und einem Winkel LV / Aorta $> 50^\circ$ ein statistisch signifikanter Unterschied in der Prävalenz eines größeren indexierten Aortendurchmessers im Vergleich zur Gruppe mit schlitzförmiger / symmetrischer Klappenöffnungsfläche und diesem Winkel (67 vs. 23%, $p < 0,01$).

Im Gegensatz hierzu zeigte die Kombination schlitzförmige / symmetrische Öffnung und ein Winkel LV / Aorta $< 50^\circ$ bei insgesamt 40 Patienten eine geringere Prävalenz eines größeren indexierten Aortendurchmessers im Vergleich zur Kombination asymmetrische / exzentrische Öffnung und Winkel $< 50^\circ$ (13 vs. 37%, $p = 0,02$).

4.2.4. Fusionstypen der Aortenklappentaschen

Die intraoperative Analyse nach dem Sievers Klassifikationssystem (184) ergab eine Fusion der rechts- / links-koronartragenden Tasche (BAV Typ 1, L / R) bei 75 Patienten (73%) und der rechts- / nicht-koronartragenden Tasche (BAV Typ 1, R / N) bei 26 Patienten (25%). Zwei Patienten (2%) hatten eine symmetrische BAV (BAV Typ 0).

Ein exzentrischer, transvalvulärer Blutfluss zur proximalen Aortenwand wurde bei fast allen 102 Patienten (99%) vorgefunden. Ein Patient mit einer BAV Typ 0 hatte einen zentrischen, transvalvulären Blutfluss ohne Kontakt mit der Aortenwand. Der mittlere Abstand zwischen der Aortenklappenebene und dem Aortenwandbereich der maximalen, strömunginduzierten Wandspannung war zwischen den Fusionstypen Typ 1 L / R und Typ 1 R / N vergleichbar (53 ± 9 mm bei Typ 1 L/R vs. 56 ± 12 mm bei Typ 1 R/N, $p=0.2$).

Der Winkel Jet / Aorta war zwischen diesen beiden Fusionstypen ebenfalls vergleichbar ($30^\circ \pm 9^\circ$ bei Typ 1 L / R vs. $27^\circ \pm 9^\circ$ bei Typ 1 R / N, $p = 0,1$). Das Aortensegment, welches im direkten Kontakt mit dem maximalen transvalvulären Blutfluss war, lokalisierte sich signifikant am rechts-lateralen Segment der Aorta ascendens bei Patienten mit Typ 1 L / R im Vergleich zum Typ 1 R / N (67% vs. 46%, $p = 0,04$). Im Gegensatz hierzu war der transvalvuläre Blutfluss bei Patienten mit dem Typ 1 R / N häufiger zum rechts-posterioren Segment der proximalen Aorta gerichtet (54% vs. 33%, $p < 0,01$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Schweregrad der Aortopathie (definiert mittels eines BSA indexierten maximalen Aortendurchmesser und eines histologischen Summenscores) zwischen Typ 1 L / R und Typ 1 R / N. Der mittlere histologische Summenscore der Jetproben war zwischen den beiden analysierten Fusionstypen der Aortenklappentaschen vergleichbar ($3,2 \pm 1,8$ bei der Typ 1 L / R vs. $2,6 \pm 1,4$ bei Typ 1 R / N, $p = 0,3$). Der maximale Durchmesser der Aorta ascendens im Typ 1 L / R betrug 41 ± 7 mm vs. 39 ± 6 mm beim Typ 1 R / N ($p = 0,2$). Es zeigte sich zudem kein signifikanter Unterschied in dem indixierten Aortendurchmesser zwischen beiden Typen ($20,8 \pm 4,0$ mm/m² in Typ1 L / R vs. $19,6 \pm 4$ mm/m² in Typ 1 R / N, $p = 0,2$).

4.2.5. Prädiktoren der bikuspiden Aortopathie bei BAV-Stenose.

Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse konnten die unabhängigen Prädiktoren der bikuspiden Aortopathie bei BAV-Stenose identifiziert werden. Alle Variablen mit einem cut-off $p \leq 0,1$, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer Aortendilatation hatten (Alter, arterieller Hypertonus, Nikotinabusus und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen) wurden eingeschlossen. In der multivariaten Analyse waren zudem die Merkmale einer LV-Hypertrophie und der präoperative, transvalvuläre Druckgradient über der Aortenklappe miteingeschlossen (Tabelle 3).

Die einzigen, unabhängigen Prädiktoren der bikuspiden Aortopathie bei BAV-Stenose waren der Winkel zwischen der LV-Ausflussachse und der Aortenwurzel (OR 1,1, $p = 0,04$) und der Winkel zwischen dem systolischen Blutfluss und der Aortenwand (OR 1,2, $p = 0,001$) (Tabelle 3).

Tab. 3: Prädiktoren der bikuspiden Aortopathie nach der logistischen Regressionsanalyse.

Variablen	Odds Ratio	95 % CI	P-Value
Winkel Fluss/Aorta	1.2	1.1-2.1	0.001
Winkel LV/Aorta	1.1	1.0-1.5	0.04
Exzentrische / asymmetrische Öffnung ^a	1.5	0.2-16.7	0.7
BAV L/R Fusion ¹	1.3	0.3-11.2	0.4
Alter	1.1	0.9-1.3	0.6
Rauchen	1.7	0.7-5.9	0.5
Arterielle Hypertonie	3.5	0.2-60.1	0.4
Basale Septal-Dicke	1.3	0.6-7.2	0.6
Mittlerer Transvalvulärer Gradient	0.6	0.3-10.2	0.8

^a verglichen mit schlitzförmiger /symmetrischer Öffnung (Kategoriale Variable).

¹ verglichen mit BAV R/N Tachenfusions-Muster (Kategoriale Variable).

Tab. 8: Intraoperative Variablen der Studienpopulation.

Variablen	Population (N=103)
Biologische Aortenklappenprothese	66 (64)
Mittlere Größe der Aortenklappenprothese	23.7 ±2.0 (21-29)
Aortenklappenprothese ≥27 mm	14 (14)
Aorta-Ascendensersatz	18 (18)
Aortenbogenersatz	2 (2)

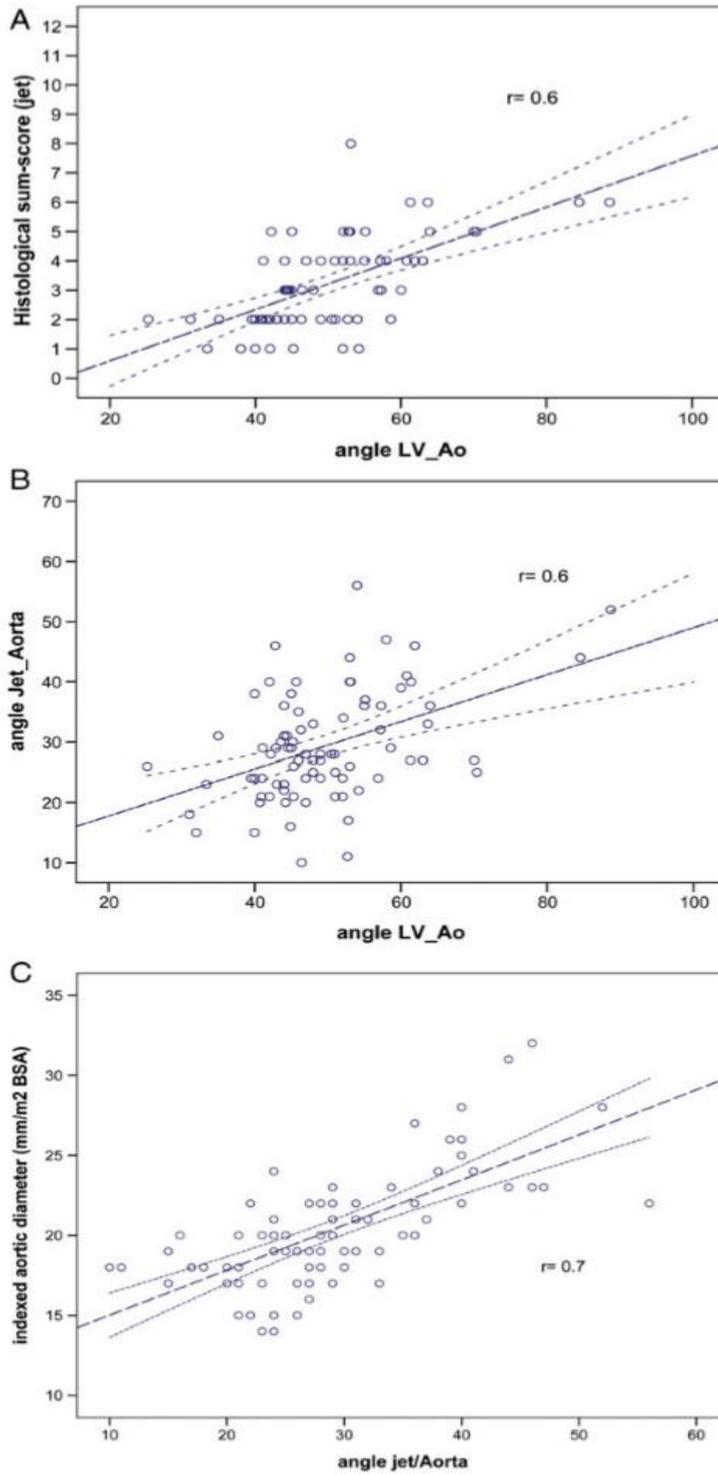


Abb. 10: (A) Korrelation zwischen histologischem Summscore und Winkel LV/Aorta; (B) Korrelation zwischen Winkel LV/Aorta und Winkel Jet/Aorta; (C) Korrelation zwischen indexiertem, proximalen Aortendurchmesser und Winkel Jet/Aorta.

5. Diskussion

Die optimale chirurgische Behandlung von Patienten mit einer BAV und der damit häufig einhergehenden Erweiterung der proximalen Aorta ist weiterhin umstritten (25, 65). Seit längerer Zeit wird eine kontroverse Diskussion geführt, ob die Aortenwandveränderungen bei Patienten mit einer BAV durch einen angeborenen Wanddefekt der Aorta verursacht werden (119, 127, 147, 89, 102, 93, 28) oder die Folge einer veränderten, dynamischen Belastung der Aortenwand durch pathologische Flußprofile aufgrund der malformierten Klappe sind (126, 180). Bereits 1928 stellte Abbott die Theorie auf, dass eine BAV, eine Aortenisthmusstenose und Aortenwandpathologien (Wandausdünnung, Dissektion und Rupturen) auf eine gemeinsame Entwicklungsabnormität zurückzuführen sind (1). Schievink vermutete einen Zusammenhang zwischen einer BAV und aorto-arterialen Anomalitäten, weil sich die Semilunarklappen und die Tunica media der ascendierenden Aortenwand, des Aortenbogens und seiner Äste embryologisch gemeinsam aus Zellen der Neuralleiste ableiten. Deshalb wird die BAV als Teil eines gemeinsamen Entwicklungsdefektes betrachtet, der ebenfalls Aortenisthmusstenosen und diese Aortenwandpathologien verursacht (179). Andererseits wird auch angenommen, dass ein häufig beobachteter, signifikanter Druckgradient über einer BAV zu hämodynamischen Veränderungen und Druckbelastungen auf die Aortenwand führt. Dies spiegelt sich in charakteristischen, asymmetrischen Aortenwandveränderungen wider, die bei Patienten insbesondere mit einer stenosierten BAV gefunden werden.

Die Kontroverse scheint teilweise durch eine phänotypische Variabilität der BAV bedingt zu sein, die zu Unterschieden der publizierten follow-up-Daten von BAV Patienten führt (76).

Verschiedene anatomisch-klinische Formen der BAV, so genannten BAV-Phänotypen wurden in den letzten Jahren identifiziert, demzufolge wurde die Heterogenität der BAV Krankheit weithin akzeptiert (42, 177, 48,184).

Eine Reihe von Untersuchungen konnten bei Patienten mit einer BAV unterschiedliche klinische und echokardiographische Charakteristika beim Vorliegen einer Stenose und Insuffizienz beschreiben (170, 89).

Das Spektrum der chirurgischen Behandlung von Aortopathien, die mit einer BAV assoziiert sind, reicht vom konservativen Ansatz mit abwartendem Vorgehen (Verlaufskontrolle einer Ektasie, bis ein relevantes Aneurysma auftritt) bis zum aggressiven chirurgischen Vorgehen mit Ersatz der Aortenwurzel durch ein klappentragendes Konduit (65) bzw. zum zusätzlichen, kompletten Aortenbogenersatz (100). Bisherige Behandlungsstrategien beruhen vor allem auf Beobachtungsdaten. Allgemein scheinen die behandlungsbestimmenden Daten noch unzureichend zu sein. Da die BAV Pathologie sehr heterogen ist, erfordern die einzelnen BAV-Phänotypen und die damit assoziierten Aortopathien (76, 177) individuelle chirurgische Ansätze (48, 42). Neuere in-vitro und In-vivo Studien geben einen Einblick in die Pathogenese der verschiedenen Phänotypen der BAV (53,94,40). Von besonderem Interesse ist laut Hope et al., die Verwendung eines vierdimensionalen Fluss-MRT, um auch bei Abwesenheit einer relevanten Stenose einer BAV oder bei koexistentem Aortenaneurysma, den ungewöhnlich helikalen, systolischen transvalvulären Blutfluss aufzuzeigen (94). Es gibt allerdings nur wenige Daten zu den Langzeitergebnissen der unterschiedlichen BAV-Phänotypen.

Das Ziel des retrospektiven Anteiles dieser Doktorarbeit war der Vergleich von Mediaveränderungen in der Aorta ascendens bei Patienten mit BAV, die eine Klappeninsuffizienz vs. eine Klappenstenose aufwiesen. Wir konnten zeigen, dass bei diesen Patienten histologische Veränderungen der Aortenmedia in Form eines Verlustes an elastischen Fasern vorlag. Dies gilt als anerkannter Marker für pathologische Veränderungen der Aorta ascendens.

Obwohl einige, detailliertere histologische Scores die Läsionen der Aortenwand besser quantifizieren können (15), ist die Verwendung mehrerer Kriterien in einer retrospektiven Analyse oft zu komplex und nicht reproduzierbar. Im Gegensatz dazu ist die Untersuchung der elastischen Faserstruktur leicht erkennbar und mit einer sehr geringen inter- und intraindividuellen Variabilität reproduzierbar (157). Wir begrenzten daher in unserer Studie die Kriterien einer Aortenwandschädigung auf die EFV.

Wir konnten zeigen, dass bei Patienten mit einer Klappeninsuffizienz und einem Aortendurchmesser ≥ 50 eine deutlich höhere Rate an mittelschweren / schweren EFV im Vergleich zu Patienten mit einer Klappenstenose vorliegt (80 vs. 29%, $p < 0,001$). Darüber hinaus wurde eine insuffiziente BAV als der stärkste Prädiktor für das Auftreten einer mittelschweren / schweren EFV (OR 9,3) identifiziert. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass die Klappenstenosen und Klappeninsuffizienzen bei Patienten mit einer BAV verschiedene Formen der BAV-assoziierten Aortopathie darstellen. Diese unterschiedlichen Formen sollten bei der präoperativen Abschätzung der Operationsindikation und zur postoperativen Verlaufskontrolle berücksichtigt werden.

Die hohe Inzidenz an EFV der Aortenmedia und die fehlende, lineare Korrelation zwischen der Schwere des EFV und dem Durchmesser der Aorta ascendens bei Patienten mit einer insuffizienten BAV unterstützt die Notwendigkeit einer eher aggressiveren chirurgischen Behandlungsstrategie bezüglich der proximalen Aorta in dieser Kohorte. Bei diesen Patienten zeigte der Ersatz der Aortenklappe und Aorta ascendens durch ein klappentragendes Konduit auch nach 10 Jahren postoperativ ein $93 \pm 5\%$ klappenbezogenes, ereignisfreies Überleben und keine Hinweise auf ein Fortschreiten der distalen Aortopathie (79).

Wir konnten in früheren Untersuchungen zeigen, dass, die klappenbezogene, ereignisfreie Überlebensrate nach alleinigem Aortenklappenersatz nach 15 Jahren lediglich 78% bei Patienten mit einer Insuffizienz betrug vs. 93 % bei Patienten mit einer Stenose ($p = 0,01$) (79). Alle in der Folgezeit aufgetretenen Aortenereignisse in dieser Studie bezogen sich auf die Aorta ascendens, die entweder eine akute Typ-A Aortendissektion oder eine zunehmende Dilatation entwickelte. Basierend auf diesen Daten empfehlen wir wegen der deutlich niedrigeren Prävalenz des EFV bei Patienten mit einer Stenose und insbesondere bei einem Durchmesser der Aorta ascendens <50 mm, lediglich einen isolierten Aortenklappenersatz. Im Gegensatz dazu plädieren für den aggressiveren Ersatz der dilatierten Aorta ascendens / Aortenwurzel bei Patienten, die eine Insuffizienz aufweisen.

Obwohl unsere Schlussfolgerungen durch die geringe Anzahl der eingeschlossenen Patienten eingeschränkt sind, scheint ein konservativer chirurgischer Ansatz in der Subgruppe mit einer Stenose, vor allem, wenn der proximale Aortendurchmesser von 50 mm nicht überschritten wird, gerechtfertigt.

Tendenziell zeigte sich ein schlechteres, klappenbezogenes, ereignisfreies Überleben nach Implantation eines klappentragenden Konduits bei einer Klappenstenose im Vergleich zu einer Klappeninsuffizienz. Dies könnte durch das deutlich ältere Patientengut der Gruppe I bedingt sein.

Die höhere Rate an nicht-kardialen Todesfällen im Nachbeobachtungszeitraum in der Gruppe mit Klappenstenosen (vier vs. keine Todesfälle), lässt sich hierdurch ebenfalls erklären.

Darüber hinaus gab es nach mechanischem Aortenklappenersatz eine Tendenz zu häufigeren, klappenbezogenen Ereignissen bei älteren Patienten mit Klappenstenose (neun vs. drei Ereignisse). Die schlechtere Überlebensrate dieser Gruppe sollte nicht als Hinweis für eine „böartige Natur“ der Aortenerkrankung bei Patienten mit einer Klappenstenose angesehen werden.

Erneute Operationen nach einem Ersatz der Aortenklappe und der Aorta ascendens durch ein Konduit waren in unserer Studie mit einem extrem hohen Operationsrisiko assoziiert (Krankenhausmortalität von 75%). Bei allen Patienten lag eine Prothesenendokarditis vor, meist mit einem ausgedehnten Abszess der Aortenwurzel und einer Beteiligung des aorto-mitralen-Übergangs und angrenzender Strukturen. Das operative Risiko bei einem solchen Eingriff ist sehr hoch. Drei dieser Patienten zeigten zudem rezidivierende Zeichen der Sepsis und verstarben im Multiorganversagen.

Die Ergebnisse unserer EFV Analysen lassen sich mit anderen Publikationen vergleichen.

Roberts et al. beschrieben in einer Kohorte von 96 Patienten mit angeboren Aortenklappenfehlern, bei denen ein gleichzeitiger AKE und Ersatz der proximalen Aorta durchgeführt wurde, einen signifikanten EFV bei fast 50% der Patienten mit einer reinen Insuffizienz einer BAV vs. 10% bei Patienten mit einer Klappenstenose (54).

Eine geringere Prävalenz von EFV der Aortenmedia in diesen Studiengruppen im Vergleich zu unseren Ergebnissen kann durch die Einbeziehung von Patienten erklärt werden, bei denen bereits bei einem Durchmesser der Aorta ascendens von < 45 mm ein Ersatz durchgeführt wurde. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen war auch hier ein geringer Anteil an EFV der Aortenmedia bei Klappenstenose im Vergleich mit Klappeninsuffizienz (OR 8,8; 95% CI 2.9-28.1) nachweisbar.

Eine weitere Studie (Anteil an Klappeninsuffizienz einer BAV bei 60%) zeigte eine hohe Prävalenz von mittelschweren/ schweren histologischen Veränderungen der Aortenmedia, auch bei Abwesenheit einer klinisch relevanten proximalen Aortendilatation (118).

In der daraufhin durchgeführten Multiregressionsanalyse zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen mittelschweren / schweren EFV der Aortenmedia und dem Durchmesser des Aortenannulus, die wiederum ein Indikator für eine Aortenwurzel Erkrankung war (118).

Ebenso konnten Cotrufo et al. signifikante Unterschiede in der Expression und der räumlichen Verteilung von extrazellulären Matrixproteinen in der proximalen Aorta zwischen Patienten mit einer Klappenstenose im Vergleich zu einer Klappeninsuffizienz in einer Reihe von molekularbiologischen Untersuchungen zeigen (48).

Die Einschränkungen unserer Studie sind durch ihren retrospektiven Charakter zu erklären. wodurch wir keine seriellen computertomographischen Messungen der Aorta descendens für die gesamte Studienpopulation haben. Daher kann eine klinisch nicht- relevante Progression der Aorta-descendens-Erkrankung nicht ausgeschlossen werden.

Im prospektiven Teil unserer Studie konzentrieren wir uns weiter auf die häufigste Untergruppe der Patienten mit einer BAV, Patienten mit einer Klappenstenose. Unsere früheren Daten (76) und die von anderen (42) zeigen, dass hämodynamischen Faktoren in der Pathogenese einer Aortopathie bei diesen Patienten eine größere Rolle spielen könnten als bisher angenommen.

Wir konnten in einer prospektiven Analyse den systolischen, transvalvulären Blutfluss und die damit verbundenen, proximalen Aortenwanddilatation bei Patienten mit einer BAV-Stenose korrelieren (78). Unsere jetzigen Ergebnisse zeigen deutlich schwerere, histologische Veränderungen im Bereich der proximalen Aorta und zwar waren diese genau an der Stelle lokalisiert, an der die maximale, flussinduzierte Wandspannung auftritt. Diese konnte detailliert mittels präoperativem Herz-MRT identifiziert werden.

Unsere Daten zeigen eine starke Korrelation zwischen dem systolischen, transvalvulären Blutfluss und den histologischen Veränderungen der proximalen Aorta bei Patienten mit BAV-Stenose.

Hierdurch wird die hämodynamische Theorie der BAV-assoziierten Aortopathie bei Patienten mit Aortenklappenstenose unterstützt (78).

Wir fanden zudem eine lineare Korrelation zwischen histologischem Summenscore in der Jet-Probe und dem Durchmesser der proximalen Aorta. Dieses Ergebnis unterstützt die klinische Relevanz des histologischen Scores, welcher von Bechtel et al. beschrieben wurde (15), und den wir zur Beurteilung der proximalen Aortopathie in unserer Studie verwendeten.

Die Erweiterung der Aorta ascendens bei Patienten mit einer BAV Stenose, hat typischerweise eine asymmetrische Konfiguration und zeigt sich an der konvexen Ebene des Gefäßes. Dies konnte in Aortographien von Bauer et al. gezeigt werden (12). Die asymmetrische Beteiligung der Aorta ascendens wurde durch eine Reihe von aufeinander folgenden, biomolekularen Untersuchungen von Cotrufo und Mitarbeitern bestätigt (42). Cotrufo et al. identifizierten das sog. "BADMATE"-Syndrom und beschrieben die Assoziation zwischen einer stenosierten BAV und der asymmetrischen Dilatation des tubulären Anteils der Aorta ascendens (42). Die Autoren waren in der Lage, in mehreren Studien ein asymmetrisches, räumliches Expressionsmuster der extrazellulären Matrix-Proteine und asymmetrische Veränderungen der glatten Muskelzellen im Bereich der Konvexität gegenüber der Konkavität nachzuweisen (51,52,42,41). Darüber hinaus wurden die asymmetrischen Veränderungen der extrazellulären Matrix im nicht dilatierten Anteil der Aorta ascendens bei Patienten mit stenosierter BAV demonstriert (52). Es gibt immer mehr Anzeichen dafür, dass die "klinisch unauffällige" BAV (ohne relevantes Klappenvitium) mit einem ungewöhnlichen Blutflussmuster und asymmetrisch erhöhter Wandspannung in der proximalen Aorta vergesellschaftet ist (94,95,162,40,53).

Der richtungweisende Beitrag von Robicsek und Mitarbeitern (162) zeigte experimentell, dass diese BAV morphologisch dennoch stenotisch sind und einen exzentrischen, turbulenten transvalvulären Blutfluss produzieren. Dieser erzeugt eine asymmetrische Verteilung der Wandspannung in der Aorta ascendens (Abb. 11).

Abb.11: Asymmetrische Öffnung einer BAV während der Systole.

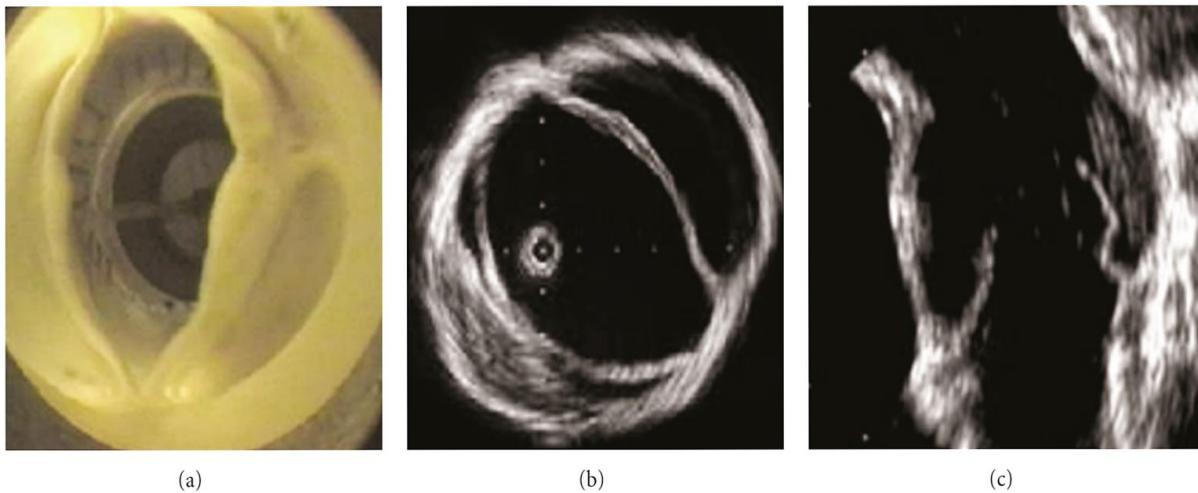
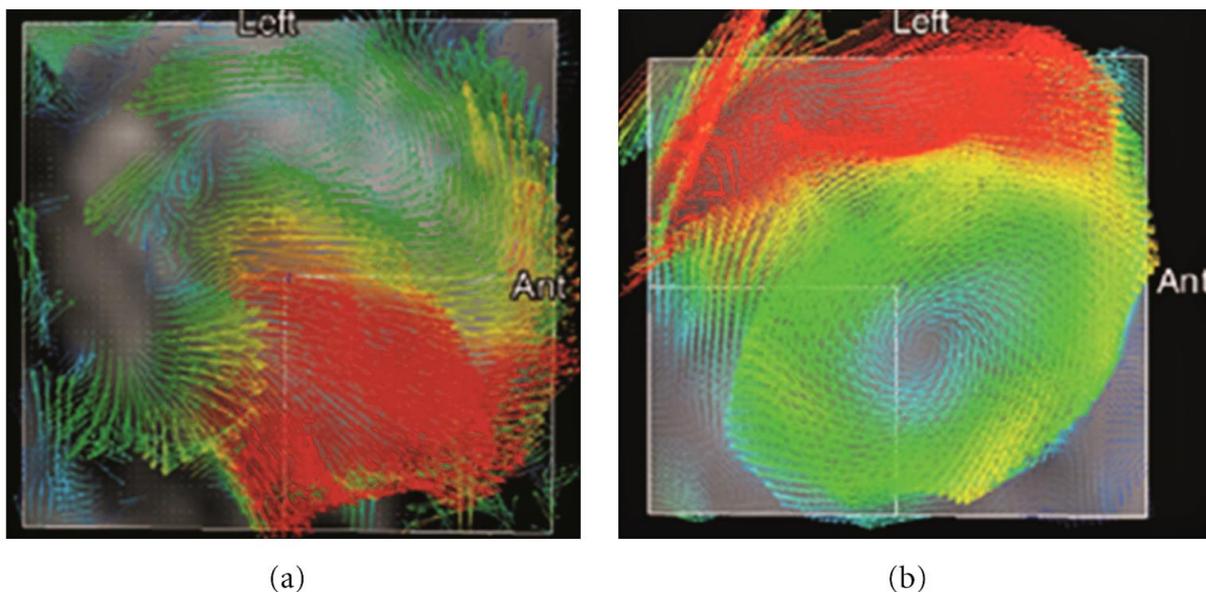


Abb. 12: Das exzentrische transvalvulären Blutfluss-Muster in BAV Patienten mit einer Fusion von rechts- und linkskoronarer-Tasche **(a)** und von rechts- und nicht-koronarer Taschen **(b)**.



Diese These wurde vor kurzem durch in-vivo-Analysen des transvalvulären Flusses bei Patienten mit einer BAV unter Verwendung komplexer vierdimensionaler MRT-Techniken untermauert (94,95). Hope und Kollegen zeigten, dass beim Vorliegen eines Aneurysmas oder einer Klappenstenose, ein exzentrischer systolischer transvalvulärer Blutfluss in der Aorta ascendens entsteht (94).

Die Autoren demonstrierten, dass zwei verschiedenen exzentrische Blutflussmuster existieren, die jeweils spezifisch für jeden der beiden häufigsten Segelfusionstypen der BAV sind (Abb.12)

Die veröffentlichten Follow-up-Daten in Bezug auf eine Progression der Aortopathie bei verschiedenen Fusionstypen der Aortenklappentaschen sind inkonstant. Einige Autoren fanden beim Typ 1 L / R ein erhöhtes Risiko einer raschen Aortendilatation (194,177). Andere Gruppen konnten das gleiche Risiko einer Aortendilatation beim Typ 1 R / N nachweisen (96).

Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz kann die Koexistenz von anderen beeinflussenden funktionellen Parametern sein, die ebenfalls zu der Entwicklung einer Aortopathie bei einer BAV beitragen.

Nur geringe Unterschiede im Muster des transvalvulären Blutflusses wurden bei Typ 1 R / L verglichen mit Typ 1 R / N gefunden. Der systolische, transvalvuläre Blutfluss war beim Typ 1 R / L mehr rechts-lateral gerichtet, beim Typ 1 R / N dagegen häufiger auf das posteriore Segment der größeren Aortenkrümmung. Tatsächlich fanden wir bei allen Patienten nur eine asymmetrische Dilatation der Konvexität des tubulären Anteiles der Aorta ascendens. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu den zuvor veröffentlichten Daten von Russo et al. (168).

Russo und Mitarbeiter analysierten jedoch eine gemischte Kohorte von Patienten mit einer BAV. Patienten mit einer Klappenstenose und einer Klappeninsuffizienz waren fast gleichwertig in der Studie verteilt.

Die Häufigkeit von rechts-und linkskoronaren Taschenfusionen bei BAV (184), die oben genannten Flußergebnisse (94) und die in-vitro Daten der exzentrischen Wandspannungsverteilung (162,40) unterstützen ebenfalls eine hämodynamische Erklärung der beobachteten asymmetrischen Aortopathie bei BAV (Fluss-induziertes Vaskulär-Remodeling) (117). In wie weit genetische Defekte für das Auftreten solcher lokalisierten Aortenveränderungen verantwortlich sind, bedarf weiterer Untersuchungen.

Ein weiteres interessantes Ergebnis unserer Studie ist, dass der transvalvuläre Blutfluss bei Patienten mit einer BAV trotz gleichem Fusionstyp der Aortenklappentaschen nicht einheitlich war. So war beim Typ 1 L / R in 65% der Fälle der Blutfluss auf die rechts-laterale Aortenwand und in 35% der Fälle auf die rechts-posteriore Aortenwand gerichtet. Diese Feststellung kann durch Unterschiede in der genauen geometrischen Ausrichtung der Aortenklappenöffnung dieser BAV begründet sein, was wir durch die präoperative Herz-MRT-Analyse dokumentieren konnten. Eine weitere mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte eine variable Winkelung zwischen dem LVOT und der Aortenwurzel sein. Dies wurde zuvor von Reijer et al. beschrieben (53).

Eine Herz-MRT Analyse wurde mit einem speziellen Fokus auf die Winkelung zwischen der LV Fluss-Achse und der Aortenwurzel durchgeführt. Zuvor quantifizierten Reijer et al. die Auslenkung des systolischen, transvalvulären Flusses durch die Berechnung des Winkels zwischen dem Blutflussrichtungsvektor und der Aorten-LVOT Achse in der Systole (53). Wir analysierten zudem die geometrische Ausrichtung der Aortenklappenöffnung der stenosierten BAV und den Winkel zwischen dem systolischen Blutfluss und dem Aortensegment, auf den der Blutfluss gerichtet war. Die Auswirkung dieser Angulation des Blutflusses auf die systolische Aortenwandscherspannung und auf die Progression von Aneurysmen wurde in-vitro sowie in-vivo bereits demonstriert (22).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Winkel zwischen der LVOT-Achse und der Aortenwurzel (Winkel LV / Aorta) und der Winkel zwischen dem systolischen transvalvulären Blutfluss in der Spitzengeschwindigkeit und dem Aortensegment, welches in direktem Kontakt mit dem Blutfluss steht (Winkel Jet / Aorta) signifikant mit dem Schweregrad der Aortopathie korrelierten (Abb. 5A-C und Tabelle 3). Die geometrische Ausrichtung der Aortenklappenöffnung und der Fusionstyp der Aortenklappentaschen zeigten keine signifikante Korrelation mit dem indexierten Durchmesser der Aorta ascendens und dem histologischen Summenscore. Aus biomechanischer Sicht kann der Winkel LV / Aorta als erstes Hindernis auf dem Weg der Ausbreitung des Hochgeschwindigkeit-Blutflusses während der LV Systole betrachtet werden. Ein großer LV / Aorta Winkel kann eine signifikante, axiale Auslenkung der systolische Vorwärtsströmung produzieren, welche mit höherer kinetischen Energie auf die angrenzende Aortenwand auftritt.

Einige Daten in der Literatur weisen darauf hin, dass der LV / Aorta Winkel einen Einfluss auf den transvalvuläre Druckgradienten über mechanische Aortenklappenprothesen hat (115) und die dynamische LVOT-Obstruktion bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) begünstigt (112). Diese Erkenntnisse können die starke Korrelation zwischen dem Winkel LV/Aorta und dem Schweregrad einer Aortopathie bei BAV erklären. Wir fanden keine signifikante Korrelation zwischen dem Winkel LV / Aorta und den Parametern der LV-Hypertrophie (d.h. $r = 0,02$, $p = 0,8$) oder dem transvalvulären Druckgradienten ($r = -0,3$, $p = 0,2$).

Wir waren jedoch in der Lage, zwei typische Kombinationen von Aortenwurzelgeometrien, die zu spezifischen hämodynamischen Flußprofilen führen zu identifizieren.

Das erste hämodynamische Profil (Abb13. A) ist durch einen großen Winkel zwischen der LVOT-Achse und der Aortenwurzel (Winkel LV / Aorta $> 50^\circ$) und eine exzentrische, asymmetrische Restklappenöffnung gekennzeichnet. Der resultierende systolische, transvalvuläre Blutfluss breitet sich hier sehr exzentrisch aus und trifft in einem kurzen Abstand und mit einem sehr steilen Winkel (Winkel Jet / Aorta $> 30^\circ$) auf das rechts-posteriore Aortenwurzelsegment. Diese Konstellation von funktionalen und hämodynamischen Parametern war in unserer Studie mit einer Prävalenz von 67% mit einer Aortopathie assoziiert und kann somit als "pathologisches" hämodynamisches Profil beim Vorliegen einer BAV betrachtet werden.

Die zweite Form (Abb13. B) ist durch einen kleinen Winkel zwischen der LVOT-Achse und der Aortenwurzel (d.h. Winkel LV / Aorta $< 50^\circ$) sowie einer symmetrischen / schlitzförmigen Restklappenöffnung charakterisiert. Der resultierende systolische Blutfluss ist zentral und breitet sich in einer relativ langen Distanz entlang der Aorten-Achse aus, bevor er tangential das rechts-laterale Segment der mittleren Aorta ascendens trifft (Winkel Jet / Aorta $< 30^\circ$).

Diese Kombination von funktionalen / hämodynamischen Eigenschaften wurde mit einer niedrigen Prävalenz von Aortopathien (13%) in unserer Studie gesehen und kann eher als ein "gutartiges" hämodynamisches Profil angesehen werden. Simultan zu diesen zwei transvalvulären Flussprofilen können auch weitere hämodynamische Profile zu aneurysmatischen Veränderungen der Aorta ascendens führen. Es zeigte sich jedoch die oben beschriebene Konstanz der Pathologien in Abhängigkeit von den beschriebenen Winkeln und Klappenöffnungscharakteristika der stenosierten BAV.

Unsere Erkenntnisse unterstreichen das Konzept einer hämodynamischen Ursache für die Entstehung von Aortopathien bei BAV Stenosen. Durch unterschiedliche Fusionstypen der Klappentaschen lässt sich eine spezifische und typische Ausrichtung des exzentrischen Blutflusses erkennen (92). Dies bewirkt eine charakteristische Verteilung der Wandscherspannung der Aorta ascendens mit der Folge von Blutfluss induzierten, vaskulären Veränderungen (177).

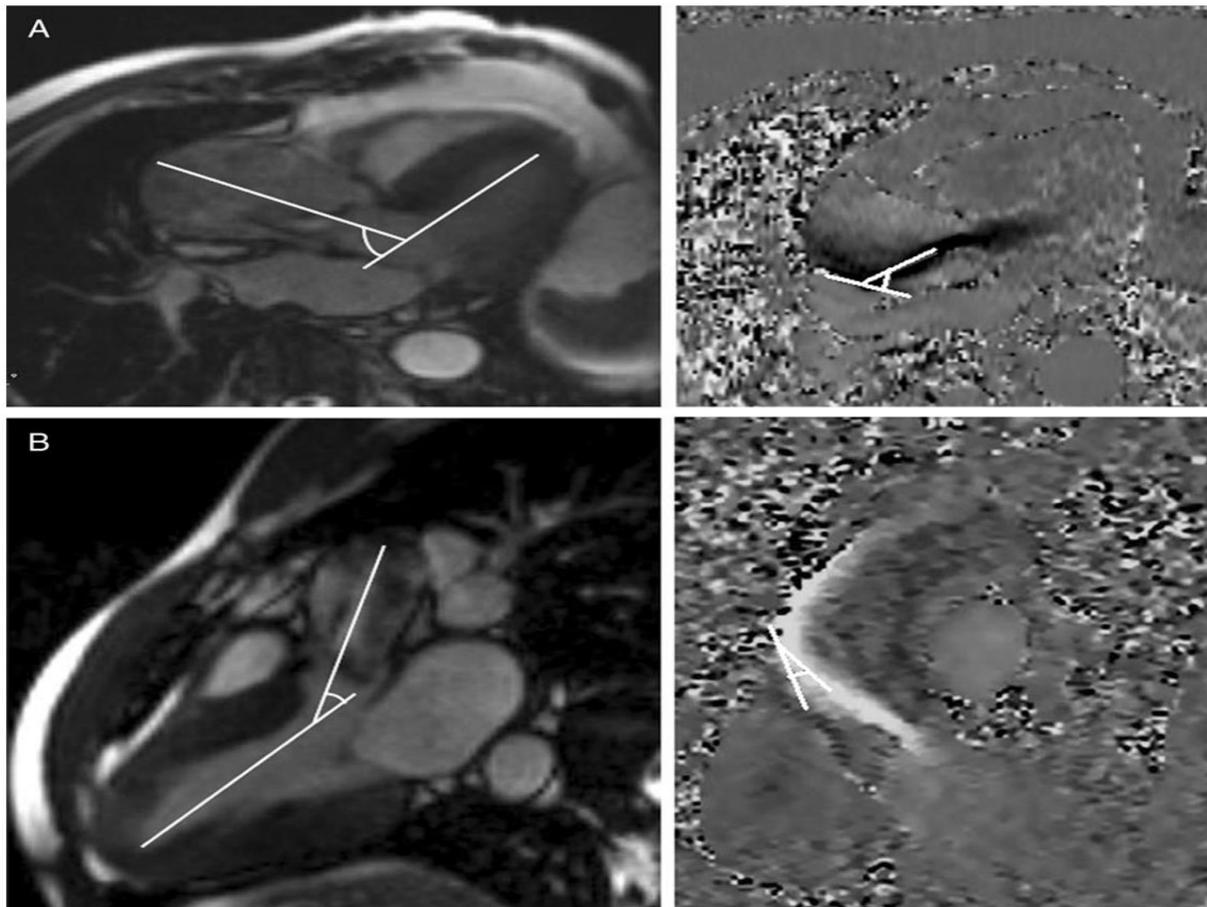


Abb. 13: (A und B) Zwei unterschiedliche, hämodynamische Aortenprofile. Darstellung mittels Herz-MRT;

A: Winkel LV / Aorta = 78° , stark posterior gerichteter Blutfluss, Abstand von der Aortenklappenebene und dem Aortensegment, welches im direkten Kontakt zum Blutfluss steht: 40 mm. Winkel Jet / Aorta = 45° .

B: Winkel LV / Aorta = 35° , sich zentral ausbreitender Blutfluss, Abstand von der Aortenklappenebene und dem Aortensegment, welches im direkten Kontakt zum Blutfluss steht: 60 mm. Winkel Jet / Aorta = 28° .

In der Literatur finden sich vier wichtige Hinweise für eine genetische Ursache in der Entstehung von Aortopathien bei BAV (25). Zunächst finden sich größere Durchmesser der Aorta ascendens auch nach dem Abgleichen des hämodynamischen Schweregrad eines Klappenfehlers bei BAV im Vergleich zu trikuspiden Aortenklappen (TAV), wie zuerst von Keane und Co-Autoren (102) berichtet. Obwohl diese Beobachtung später durch verschiedene anderen Studien bestätigt wurde, betrachtete keine dieser Untersuchungen die Exzentrizität des transvalvulären Blutflusses, wie sie typischerweise in stenosierten BAV vorhanden ist. Dieser Blutfluss ist, im Gegensatz zu TAV, exzentrischer und zeigt somit schwerere Flussabwandlungen in der aufsteigenden Aorta, wie überzeugend in neueren Untersuchungen gezeigt werden konnte (94,153).

Ein weiteres Argument für die genetische Theorie wäre, dass die Erweiterung der Aorta ascendens bei BAV ohne das Vorliegen einer Klappenstenose oder -insuffizienz auch bei Kindern finden kann. Hierbei wird jedoch ignoriert, dass eine "normal" funktionierende BAV morphologisch durchaus stenotisch sein kann (162), was zu dem bereits beschriebenen sehr exzentrischen transvalvulären Blutfluss führt und eine Aortopathie zur Folge haben kann (94,95). Dies wurde kürzlich von Conti und Mitarbeitern, mittels eines dynamischen, dreidimensionalen (3D) Finite-Element-Modells der Aortenwurzel bei BAV gezeigt (40).

Ein verändertes Blutflussprofil, das sich bei Patienten mit einer BAV bereits in einer sehr frühen Phase des Lebens einstellt, erfüllt nicht die standardisierten echokardiographischen Bewertungskriterien für eine Aortenklappenstenose. Er kann nur mittels komplexer 4D magnetischer Fluss-Tomographie charakterisiert werden (94,95).

Darüber hinaus wurde bei Kindern mit einer BAV eine signifikante Korrelation zwischen dem Grad der Exzentrizität des systolischen transvalvulären Blutflusses und der Schwere einer Dilatation der proximalen Aorta gezeigt (53). Es konnte demonstriert werden, dass die Größe des Winkels zwischen dem Blutflussrichtungsvektor und der Aorten-LVOT Achse in der Systole sehr gut mit der Zunahme des Aortendurchmessers korreliert.

Es gibt nur eine relativ kleine Anzahl von Patienten mit einer BAV (ca. 10-15 %), die sich bereits im jungen Alter mit einer vorherrschenden Dilatation auf Sinus Valsalva-Ebene präsentieren. Dieser Phänotyp wurde vor allem bei jungen, männlichen Patienten beobachtet und ist mit einer Dilatation des Aortenannulus und einem unterschiedlichen Grad einer Aorteninsuffizienz vergesellschaftet (49).

Immuno-histochemische Studien, die in der extrazellulären Matrix die Expression und Verteilung der strukturellen Proteine analysierte, zeigten zwischen BAV mit einer Klappenstenose und denen mit reiner Klappeninsuffizienz große Unterschiede im Transkriptionsmuster des Kollagens Typ I (40). Es wurde geschlussfolgert, dass es sich beim „Root“-Phänotyp (isolierte Dilatation der Aortenwurzel) um eine genetische Form der Aortopathie bei einer BAV handelt. Im Gegensatz zur Klappenstenose stellt die asymmetrische Dilatation der Aorta ascendens hierzu eine ganz andere Erkrankung dar (42). Girdeuskas et al. konnten zudem zeigen, dass eine TGFBR2 Genmutation in Familien mit einer Insuffizienz einer BAV identifiziert werden kann. Dies spricht für einen möglichen genetischen Ursprung der Aortopathie bei dieser speziellen Form der Aortopathie bei BAV (83).

Eine Reihe von anderen Untersuchungen identifizierten eine insuffiziente BAV als einen unabhängigen Risikofaktor für die nach einem Ersatz der Aorta ascendens auftretende erneute Dilatation der übrigen Aorta im Vergleich zur Klappenstenose (135,160,50).

Neueste Daten zeigen, dass die BAV, die eine Insuffizienz aufweisen im Vergleich zur Klappenstenose mit einer eher „maligneren“ Form (frühe Progression und plötzliches Auftreten einer proximalen Aorta-Erkrankung) assoziiert sind. (80,79). Patienten mit einer insuffizienten BAV, die eine Reduktionsaortoplastie (Waistcoat Technik) erhielten, zeigten im Vergleich zur Klappenstenose darüber hinaus ein signifikant schnelleres Wachstum des proximalen Aortendurchmessers (50). Vornehmlich scheinen junge, männliche Patienten eine Aortenwurzeldilatation bei dieser Pathologie zu entwickeln, wie echokardiographische Untersuchungen von Nistri und Mitarbeiter demonstrieren (141).

Ein drittes Argument für eine genetische Ursache wäre die Tatsache, dass eine Aortendilatation auch nach einem isoliertem Aortenklappenersatz fortschreitet. Angesichts der hohen Prävalenz von BAV in der allgemeinen Bevölkerung, gibt es jedoch einen bemerkenswerten Mangel an Daten über die langfristigen Ergebnisse nach isolierten AKE bei diesen Patienten. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen unterschiedlichen Studien in der Literatur sind umstritten. Sie reichen von einem relativ günstigen langfristigen Verlauf (eine Reoperation wegen der Entwicklung eines Aortenaneurysma in einer Gruppe von 252 Patienten mit BAV (85) bis zu deutlich ungünstigeren postoperativen Verläufen mit acht „Aortenereignissen“ und sieben plötzlichen Todesfällen in einer Gruppe von 50 Patienten mit einer BAV. (169). Jedoch wurde in dieser letzten Studie eine kleine Kohorte von BAV Patienten mit ziemlich ungewöhnlichen Eigenschaften eingeschlossen Bei keinem der Patienten zeigte sich zum Zeitpunkt der Operation eine Dilatation der Aorta ascendens. Kein Patient hatte zudem anamnestisch einen arteriellen Hypertonus. Die hohe Variabilität in der Inzidenz von späten Aortenereignissen der aufgeführten Studien könnte durch die Unterschiedliche in den Merkmalen der eingeschlossenen Patienten erklärt werden.

Es stellen sich hiernach wichtige Fragen:

1. Gibt es Prädiktoren für spätere Aortenereignisse bei Patienten mit einer BAV, die einen isolierten AKE erhalten?

Leider ist diese Frage nicht ausreichend untersucht und es finden sich nur wenig Literaturstellen. Größere Abmessungen der aufsteigenden Aorta zum Zeitpunkt der Aortenklappenoperation (d. h. 45 mm) könnten mit einer erhöhten Rate von späteren Aortenereignissen verbunden sein (26).

In einer Meta-Analyse kürzlich konnte Girdauskas et al. (81) zeigen, dass ein 10-mal erhöhtes Risiko einer Aortendissektion bei Patienten nach einem AKE besteht, wenn ursächlich eine Insuffizienz einer BAV vorlag im Vergleich zu einer vorbestehenden Aortenklappenstenose.

2. Verhält sich nach einem AKE eine leicht oder mäßig dilatierte Aorta ascendens bei Patienten mit einer BAV-Stenose im Verlauf anders als bei Patienten mit einer TAV-Stenose?

Nach unserem Wissen, wurde solche Analysen noch nicht durchgeführt. Andrus und Kollegen untersuchten den natürlichen Verlauf der Aortenneurysmen bei Patienten nach isolierten AKE (4). Allerdings hatte nur die Hälfte aller Patienten einen Aortendurchmesser > 3,5 cm zur Zeit der Operation. Darüber hinaus hatten nur 13% (24/187) aller in dieser Studie eingeschlossenen Patienten eine kongenitale Aortenklappenläsion. In der oben genannten Studie konnten weder klinische noch valvuläre Prädiktoren für die progressive Aorten-Dilatation ermittelt werden. Davies und Mitarbeiter berichteten kürzlich über den natürlichen Verlauf von Aortenneurysmen bei nicht ersetzten BAV im Vergleich z TAV (45).

Alle unerwünschten Aortenereignisse (Perforation, Dissektionen und Tod) traten in beiden Gruppen in vergleichbarer Häufigkeit auf. Der initiale Aortendurchmesser war vergleichbar. Auffällig war eine enge Korrelation zwischen unerwünschten Aortenereignissen und der Präsenz einer Aortenklappenstenose in der Gruppe mit BAV (45).

Aus den oben beschriebenen Publikationen kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die verfügbaren Daten derzeit nicht ausreichend sind, um bei Patienten nach einem AKE bei ursprünglicher BAV den natürlichen Verlauf der proximalen Aorta sicher beurteilen zu können. Die Inzidenz von späten Aorten- Ereignissen in der oben zitierten Studie scheint zumindest geringer zu sein als man bei einer genetischen Bindegewebserkrankung (z. B. Marfan Syndrom) erwarten würde.

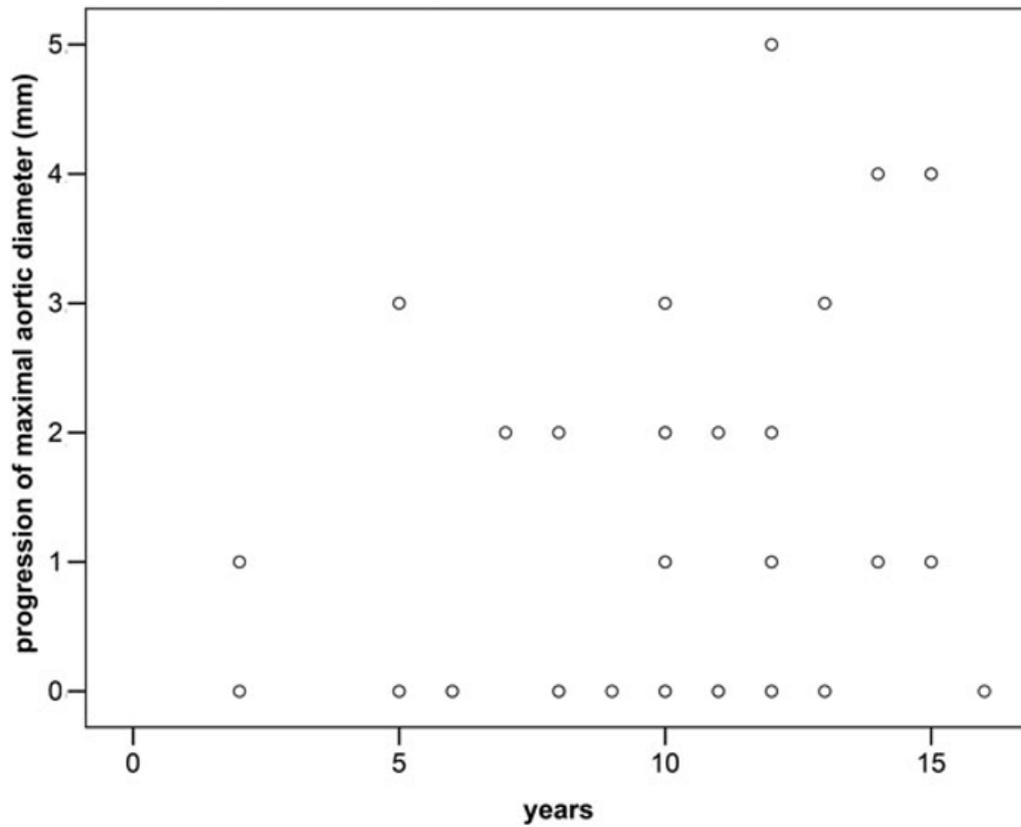
Girdauskas et al. konnten demonstrieren (82), dass der maximale Durchmesser der proximalen Aorta bei 54 der Studienpatienten (65%) im Vergleich prä- vs. postoperatives MRT/CT nach einem AKE bei BAV-Stenose identisch ist (Abb. 14 und Tab. 11). Die Progression des maximalen Aortendurchmessers lag bei 0,09 mm/Patientenjahr für die gesamte Studienkohorte. Nur bei einem Patienten wurde eine Zunahme des Durchmessers von ≥ 5 mm festgestellt.

Die Entwicklung des Aortendurchmessers in verschiedenen Aortenabschnitten nach einem AKE sind in Tabelle 10 dargestellt. Es konnte gezeigt werden, dass keine Zunahme des Aortendurchmessers auf Sinus Valsalva-Ebene, der mittleren Aorta ascendens und des proximalen Aortenbogens zu finden ist. Nur auf der Ebene des sino-tubulären Überganges kann eine Progression festgestellt werden ($r=0,29$, $p=0,02$).

Tab.10: Vergleich des prä- vs. postoperativen maximalen Aortendurchmessers (MRT/CT) im Verlauf nach Aortenklappenersatz.

Aortendurchmesser (N=83)	Pre-AKE	Post-AKE (Follow- Up)	P-Value
Sinus Valsalva-Ebene (mm)	38.7 ± 4.3	38.6 ± 3.9	0.7
Sinotubilärer Über- gang (mm)	33.8 ± 3.6	35.1 ± 3.9	0.02
Mittlere Aorta ascendens (mm)	46.4 ± 4.4	46.9 ± 4.6	0.1
Proximaler Aorten- bogen (mm)	35.8 ± 4.1	36.7 ± 4.7	0.08

Abb. 14: Absolute Progressionraten (mm) des maximalen Aortendurchmessers nach Aortenklappenersatz.



Tab. 11: Absolute Progressionraten (mm) des maximalen Aortendurchmessers nach Aortenklappenersatz.

Progressionraten (mm) des maximalen Aortendurchmessers	Patienten-Kohorte
0	54 (65%)
1	14 (17%)
2	7 (8%)
3	4 (5%)
4	3 (4%)
5	1 (1%)

6. Vergleich der Aortopathie bei BAV und Marfan-Syndrom

Im Rahmen der Hervorhebung der Relevanz der Hämodynamik des tranvalvulären Blutflusses in der Entstehung der Aortopathie bei BAV-Stenose muss der Beweis ähnlicher histologischer und molekularbiologischer Veränderungen bei BAV- und Marfan-Aorten (138) diskutiert werden. Allerdings spricht die asymmetrische räumliche Verteilung der histologischen und molekular-biologische Veränderungen bei BAV Aorten (51,52,41,87,123), im Gegensatz zu der gleichmäßigen Beteiligung aller Aortenwanabschnitte bei Marfan-Syndrom, erneut für eine hämodynamische Genese dieser reaktiven Aortenwandveränderungen bei BAV-Stenose.

Neueste molekularbiologische Untersuchungen haben einige wesentliche Unterschiede in der Struktur der extrazellulären Matrix bzgl. der Proteinexpression bei BAV versus Marfan-Syndrom aufgezeigt (51). In Aortenwandanteilen von Patienten mit BAV, wurde im Gegensatz zu Marfan-Syndrom festgestellt, dass die Reaktion des Geweberemodelings (Expression von Fibronektin, Tenascin, und Typ I und III Kollagenbildung) asymmetrisch, mehr in der Konvexität als die Konkavität verteilt ist (51). Diese Asymmetrie in der Expression der extrazellulären Matrixproteine wurde als Folge eines stressinduzierten vaskulären Remodellings in der Aortenwand angenommen (51,52). Dieser Befund unterstützt erneut die hämodynamische These der BAV-assoziierten Aortopathie. Obwohl der Einbezug der Pulmonalarterie in den Dilatationsprozess (46) den genetischen Ansatz stützt, da beide Arterien den gleichen embryonalen Ursprung haben und ähnliche histologische Veränderungen aufweisen, konnten neuere Untersuchungen (121) und eine detaillierte Analyse von Schmid und Mitarbeiter (182) zeigen, dass die Pulmonalarterie nicht in die BAV-assoziierte Aortopathie involviert zu sein scheint. Ein Aneurysma der

Pulmonalarterie bei Patienten mit BAV ist im Gegensatz zum Marfan-Syndrom äußerst selten zu finden (88,190).

Beroukhim und Mitarbeiter demonstrierten in ihren echokardiographischen Analysen unterschiedliche anatomische Muster der Aortendilatation bei Kindern mit BAV versus Marfan-Syndrom (20).) Die Marfan-Kindern zeigten auf mehreren Ebenen signifikant größere Aorten-durchmesser im Vergleich zu Kindern mit BAV bei denen die Dilatation auf die SinusValsalva-Ebene beschränkt war (20).

Angesichts der deutlichen Heterogenität von Aortopathien bei BAV scheinen beide Erklärungsansätze (genetischer und hämodynamische Ansatz) für die Entstehung einer Aortopathie verantwortlich zu sein. Beim „Aortenwurzel“- Phänotyp liegt wahrscheinlich eher eine genetische Form der Aorthopathie vor. Bei allen anderen Formen sprechen aktuelle Daten für überwiegenden Einfluss der hemodynamischen Faktoren. In wieweit die Kombination beider Mechanismen mit unterschiedlichen Ausprägungen des einen oder anderen Ansatzes vorzuliegen, bedarf weiterer prospektiven Studien. So könnte z.B. die Kombination von Protein-Assays (Metalloproteinase 2 im Plasmaspiegel) und MRT-Untersuchungen (Analyse des Blut-fluss- Winkels) eine zukünftige diagnostische Methode zur klinischen Risikobewertung bei Patienten mit einer BAV darstellen (53). Prospektive multizentrische Studien werden benötigt, um den Vorhersagewert dieses Konzeptes nachzuweisen.

Weitere Studien sind unbedingt voranzutreiben, da eine individualisierte Abschätzung von Prognose und Risiken für Patienten mit einer BAV sehr wichtig erscheint und derzeit in den Leitlinien zur Behandlung der bikuspiden Aortopathien noch nicht berücksichtigt wird.

7. Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie hat einige Limitationen. Zum einen ist die Studienpopulation begrenzt. Dies ergibt sich aus dem Gesamtkollektiv und den homogen verteilten Untergruppen. Einige Unterschiede waren jedoch trotz der begrenzten Subgruppen klar herauszustellen.

Des Weiteren haben wir keine longitudinale MRT-Analysen in unserem Studienkollektiv durchgeführt. Diese langlaufende MRT-Dateien hätten ggf. die Progression einer Aortopathie in Einzelheiten näher aufzeigen können. Somit bleibt eine Bewertung der Progression einer Aortenklappenstenose auf die Entwicklung des transvalvulären Blutflussesmusters aus. Wir können zudem nicht ausschließen, dass die schrittweise Dilatation der Aorta ascendens eine „Horizontalisierung“ und eine Elongation des Herzens verursachen kann. Dies hätte eine progressive Verbreiterung des Winkels LV / Aorta zur Folge

8. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Die Aortopathie bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe und ihre hämodynamische Relevanz

eingereicht von: Mina Rouman
geboren am 27.07.1981 in Libyen

angefertigt an der: Herzzentrum Leipzig, Klinik für Herzchirurgie

Betreuer: Prof. Dr. med. Martin Misfeld
Zentralklinik Bad Berka, Klinik für Herzchirurgie
P.D Dr. med. Habil. Evaldas Girdauskas (ehemalig)

eingereicht im Dezember 2016

Die bikuspidale Aortenklappe gilt als Risikofaktor für das frühzeitige und häufige Auftreten von Aortenklappenvitien und Aneurysmen.

Ziele dieser Studie sind:

1. Veränderungen der Aortenmedia bei Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe (BAV) zu analysieren.
2. Diese Veränderungen in Korrelation zu einer Aortenklappenstenose und einer Aortenklappeninsuffizienz bei BAV zu setzen.

3. Bei Patienten mit einer Aortenklappenstenose, die funktionellen und morphologischen Eigenschaften des systolischen, transvalvulären Blutflusses mit Läsionen der ascendierenden Aortenwand zu korrelieren.

Als Grundlage dieser Analysen dienen Patienten, die sich einem isolierten Aortenklappenersatz (AKE) und diejenigen, die sich einem simultanen Ersatz der proximalen Aorta ascendens unterziehen.

Diese Arbeit soll dazu beitragen, die seit langem kontrovers diskutierte Frage zu beantworten, ob die Ausbildung von Ascendensaneurysmen bei Patienten mit einer BAV durch einen veränderten Blutfluss oder durch eine angeborene Wandstrukturschwäche verursacht werden. Aufgrund der unterschiedlichen Einschätzung zur Ätiologie und Morphologie der Veränderungen im Bereich der Aorta ascendens werden bislang verschiedene Operationsmethoden angewendet. Günstig wäre es, ein begründetes chirurgisches Therapiekonzept für Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappenstenose und Dilatation der Aorta ascendens zu entwickeln.

Im Rahmen von zwei Forschungsprojekten wurden die o.g. Fragestellungen untersucht.

In einer retrospektiven Studie (Operationszeitraum Januar 1995 bis Dezember 2005) analysierten wir 79 Patienten mit einer BAV (mittleres Alter $52,3 \pm 13$ Jahre, 81 % Männer), bei denen gleichzeitig ein Ersatz der Aortenklappe (AKE) und der proximalen Aorta durchgeführt wurde. Ursächlich lagen entweder eine Aortenklappenstenose oder eine Insuffizienz vor. Der Durchmesser der proximalen Aorta ascendens war bei allen Patienten ≥ 50 mm. Patienten mit einem Marfan-Syndrom oder anderen Bindegewebsanomalien wurden ausgeschlossen.

Alle Patienten mit einer BAV und einem Durchmesser der Aorta ascendens <50 mm ($n = 443$), bei denen nur ein isolierter AKE, ohne Intervention an der Ascendens erfolgte, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Der elastische Faserverlust (EFV) der proximalen Aortenmedia wurde bewertet (zensiert 0 bis 3+) und vergleichend bei Patienten mit einer Klappenstenose (Gruppe I, $n = 44$) versus eine Insuffizienz (Gruppe II, $n = 35$) analysiert.

Klinisch wurden die Patienten nachbeobachtet. Das Follow-up (690 Patientenjahre) war mit 100% komplett und im Mittel $9,1 \pm 4,6$ Jahre lang.

In einer zweiten Studie (Beobachtungszeitraum Januar 2012 bis März 2014) wurden 103 konsekutive Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappenstenose (mittleres Alter 61 ± 9 Jahre, 66% männlich) prospektiv analysiert. Diese Patienten erhielten einen AKE mit/ohne Ersatz der Aorta ascendens. Bei allen Patienten wurde eine präoperative Herzphasenkontrast – Cine MRT-Untersuchung durchgeführt. Dies diente zur Darstellung einer maximalen Blutfluss-induzierten Spannung in der Aorta ascendens.

Folgende Parameter wurden mittels MRT identifiziert und analysiert: (i) der Winkel zwischen der linksventrikulären Ausfluss-Achse und der Aortenwurzel, (ii) die geometrische Ausrichtung der Aortenklappenöffnung und (iii) das Taschenfusionmuster der BAV.

Auf Grundlage der MRT-Daten erfolgte bei der Operation die Entnahme von Aortenwandproben aus zwei Arealen: Die erste Probe (sogenannte "Jet-Probe") wurde aus dem Bereich der maximalen blutflussinduzierten Spannung entnommen. Die zweite Probe ("Kontrollprobe ") wurde aus dem gegenüberliegenden Aortenwandabschnitt entnommen. Ein histologischer Summenscore (0- 21) wurde separat berechnet und die beiden Aortenproben (Jet-Probe vs. Kontrollprobe) miteinander verglichen.

Patienten mit einer BAV, die eine Klappeninsuffizienz aufweisen, haben eine deutlich höhere Rate von mittelschwerem/schwerem elastischen Faserverlust (EFV) in der dilatierten Aorta ascendens als Patienten mit einer Klappenstenose.

Es liegt zudem eine starke Korrelation zwischen dem systolischen Muster des transvalvulären Blutflusses und der asymmetrischen Dilatation der proximalen Aortenwand vor.

Diese histologischen und funktionellen Parameter der Aorta ascendens bei Patienten mit einer BAV Stenose können hilfreich sein, das Risiko zukünftiger Aortopathien dieser Patientengruppe weiter abzuschätzen.

Patienten mit einer BAV zeigen im Vergleich zu Patienten mit einer TAV pathologische Veränderungen im Bereich der Aortenklappe und der Aorta ascendens in unterschiedlicher Häufigkeit bei verschiedenen Lebensaltern. Bei einer BAV tritt eine Dilatation der Aorta ascendens häufiger auf als bei Patienten mit einer TAV.

Umstritten bleibt die optimale chirurgische Behandlung von Patienten mit einer Aortopathie bei BAV. Die Kontroverse ist durch die phänotypische Variabilität der Aortopathie bei Patienten mit einer BAV bedingt. Diese Heterogenität wurde in den letzten Jahren infolge der Identifizierung verschiedener anatomisch-klinischer Formen, den sog. „BAV Phänotypen“ akzeptiert. Die Dilatation der Aortenwurzel bei Patienten mit einer insuffizienten BAV scheint überwiegend durch genetische Faktoren bedingt zu sein. Dieser Form der Aortopathie lässt sich mit einer bösartigeren Verlaufsform und früherem Auftreten der Komplikationen im Vergleich zur stenosierten BAV, verbinden. Wir empfehlen aufgrund der bisherigen Daten die Indikation zum Ersatz der proximalen, dilatierten Aorta bei dieser Patienten-Kohorte.

Das systolische, transvalvuläre Blutflussmuster und histologische Veränderungen in der Aorta ascendens bei den Patienten mit einer stenosierte BAV, sprechen für hämodynamische Theorie als Ursache für eine Aortopathie bei diesen Patienten.

Bei einer BAV-Stenose können individualisierte Analysen aus strukturellen und funktionellen Parametern der Aortenwurzel (Winkel LV/Aorta im Kombination mit der geometrischen Orientierung der restlichen Klappenöffnungsfläche), die ein spezifisches, transvalvuläres Flussmuster aufweisen, die Progression einer Aortopathie möglicherweise vorhersagen.

Zukünftig sollten pathogenetische und hämodynamische Analysen mit herangezogen werden, um individualisierte Abschätzungen zur Entwicklung einer Aortopathie, bzw. zur Risikoabschätzung zu erhalten. Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet sind unbedingt erforderlich.

9. Literaturverzeichnis

- [1] Abbott ME. Coarctation of the adult type. II. A statistical study and historical retrospect of 200 recorded cases, with autopsy, of stenosis or obliteration of the descending arch in subjects above the age of two years. *Am Heart J* 1928; 3:574-618.
- [2] Anderson RA, Fineron PW. Aortic dissection in pregnancy: importance of pregnancy-induced changes in the vessel wall and bicuspid aortic valve in pathogenesis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(12):1085-1088.
- [3] Ando M, Okita Y, Morota T, Takamoto S. Thoracic aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Cardiovasc Surg* 1998; 6(6):629-634.
- [4] Andrus BW, O'Rourke DJ, Dacey LJ, Palac RT. Stability of ascending aortic dilatation following aortic valve replacement. *Circulation* 2003;108:II295—9.
- [5] Angelini A, Ho SY, Anderson RH, Devine WA, Zuberbuhler JR, Becker AE, Davies MJ. The morphology of the normal aortic valve as compared with the aortic valve having two leaflets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98(3):362-367.
- [6] Alegret JM, Palazón O, Duran I, Vernis JM. Aortic valve morphology definition with transthoracic combined with transesophageal echocardiography in a population with high prevalence of bicuspid aortic valve. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2005;21(2-3):213-7.
- [7] Aronberg DJ, Glazer HS, Madsen K, Sagel SS. Normal thoracic aortic diameters by computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1984; 8(2):247-250.
- [8] Atkins DL, Clark EB, Marvin WJ, Jr. Foramen ovale/atrial septum area ratio: a marker of transatrial blood flow. *Circulation* 1982; 66(2):281-283.
- [9] Babes V. Über die pathologische Bedeutung der Anwesenheit von nur zwei Aortenklappen. *Virchows Arch Pathol Physiol* 1891; 124:562-578.
- [10] Barnett MG, Fiore AC, Vaca KJ, Milligan TW, Barner HB. Tailoring aortoplasty for repair of fusiform ascending aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 1995; 59(2):497-451.

- [11] Basso C, Boschello M, Perrone C, Mecenero A, Cera A, Bicego D, Thiene G, De Dominicis E. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2004;93:661-663.
- [12] Bauer M, Glied V, Siniawski H, Hetzer R. Configuration of the ascending aorta in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve disease undergoing aortic valve replacement with or without reduction aortoplasty. *J Heart Valve Dis* 2006;15:594—600.
- [13] Baumgartner F, Omari B, Pak S, Ginzton L, Shapiro S, Milliken J. Reduction aortoplasty for moderately sized ascending aortic aneurysms. *J Card Surg* 1998;13(2):129-132.
- [14] Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:1–25.
- [15] Bechtel J, Noack F, Sayk F, Erasmi A, Bartels C, Sievers HH. Histopathological grading of ascending aortic aneurysms: comparison of patients with bicuspid versus tricuspid valves. *J Heart Valve Dis* 2003; 12:54–61.
- [16] Becker AE, Becker MJ, Edwards JE. Anomalies associated with coarctation of aorta: particular reference to infancy. *Circulation* 1970;41(6):1067-1075.
- [17] Benedik J, Pilarczyk K, Wendt D, Indruch J, Flek R, Tsagakis K Et al. Ascending aortic wall cohesion: comparison of bicuspid and tricuspid valves. *Cardiol Res Pract* 2012; 2012:180238.
- [18] Benedik J, Pilarczyk K, Wendt D, Price V, Tsagakis K, Perrey M et al. Is there any difference in aortic wall quality between patients with aortic stenosis and those with regurgitation? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44:754–9.
- [19] Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 1993;71(4):322-327.
- [20] Beroukhi RS, Roosevelt G, Yetman AT. Comparison of the pattern of aortic dilation in children with the Marfan's syndrome versus children with a bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2006; 98:1094—5.

- [21] Biner S, Rafique AM, Ray I, Cuk O, Siegel RJ, Tolstrup K. Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:2285—95.
- [22] Bissell MM, Hess AT, Biasioli L, Glaze SJ, Loudon M, Pitcher A Et al. Aortic dilation in bicuspid aortic valve disease: flow pattern is a major contributor and differs with valve fusion type. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6: 499–507.
- [23] Bockman DE, Redmond ME, Waldo K, Davis H, Kirby ML. Effect of neural crest ablation on development of the heart and arch arteries in the chick. *Am J Anat* 1987;180(4):332-341.
- [24] Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, Maurer G, Baumgartner H, Lang IM. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. *Circulation* 1999;99(16):2138-2143.
- [25] Bonow RO. Bicuspid aortic valves and dilated aortas: a critical review of the critical review of the ACC/AHA practice guidelines recommendations. *Am J Cardiol* 2008; 102:111–4.
- [26] Borger MA, Preston M, Ivanov J, Fedak PW, Davierwala P, Armstrong S, David TE. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128:677—83.
- [27] Boudoulas H, Vavuranakis M, Wooley CF. Valvular heart disease: the influence of changing etiology on nosology. *J Heart Valve Dis* 1994;3(5):516-526.
- [28] Braverman AC. Bicuspid aortic valve and associated aortic wall abnormalities. *Curr Opin Cardiol* 1996;11(5):501-503.
- [29] Brenner JI, Berg KA, Schneider DS, Clark EB, Boughman JA. Cardiac malformations in relatives of infants with hypoplastic left-heart syndrome. *Am J Dis Child* 1989;143(12):1492-1494.
- [30] Burks JM, Illes RW, Keating EC, Lubbe WJ. Ascending aortic aneurysm and dissection in young adults with bicuspid aortic valve: implications for echocardiographic surveillance. *Clin Cardiol* 1998;21(6):439-443.
- [31] Campbell M. Calcific aortic stenosis and congenital bicuspid aortic valves. *Br Heart J* 1968;30(5):606-616.

- [32] Carlson RG, Lillehei CW, Edwards JE. Cystic medial necrosis of the ascending aorta in relation to age and hypertension. *Am J Cardiol* 1970;25(4):411-415.
- [33] Casselman FP, Gillinov AM, Akhrass R, Kasirajan V, Blackstone EH, Cosgrove DM. Intermediate-term durability of bicuspid aortic valve repair for prolapsing leaflet. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15(3):302-308.
- [34] Cattell MA, Anderson JC, Hasleton PS. Age-related changes in amounts and concentrations of collagen and elastin in normotensive human thoracic aorta. *Clin Chim Acta* 1996;245(1):73-784.
- [35] Cheitlin MD, Fenoglio JJ, Jr., McAllister HA, Jr., Davia JE, DeCastro CM. Congenital aortic stenosis secondary to dysplasia of congenital bicuspid aortic valves without commissural fusion. *Am J Cardiol* 1978;42(1):102-107.
- [36] Chokshi SK, Slovenkai GA, Isner JM. Ultrasonic debridement of aortic valve calcium is effective for three-cuspid, but not congenitally bicuspid aortic valves [Abstract]. *Clin Res* 1989; 37:251A.
- [37] Clark EB. Cardiac embryology. Its relevance to congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1986;140(1):41-44.
- [38] Clark JM, Glagov S. Structural integration of the arterial wall. I. Relationships and attachments of medial smooth muscle cells in normally distended and hyperdistended aortas. *Lab Invest* 1979;40(5):587-602.
- [39] Clementi M, Notari L, Borghi A, Tenconi R. Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance. *Am J Med Genet* 1996;62(4):336-338.
- [40] Conti CA, Della Corte A, Votta E, Del Viscovo L, Bancone C, De Santo LS et al. Biomechanical implications of the congenital bicuspid aortic valve: a finite element study of aortic root function from in vivo data. *J Thorac CardiovascSurg* 2010; 140:890–6.
- [41] Cotrufo M, Della Corte A, De Santo LS, Quarto C, De Feo M, Romano G, Amarelli C, Scardone M, Di Meglio F, Guerra G, Scarano M, Vitale S, Castaldo C, Montagnani S. Different patterns of extracellular matrix protein expression in the convexity and the concavity of the

dilated aorta with bicuspid aortic valve: preliminary results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:504—11.

[42] Cotrufo M, Della Corte A. The association of bicuspid aortic valve disease with asymmetric dilatation of the tubular ascending aorta: identification of a definite syndrome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009; 10:291–7.

[43] Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, Tazelaar HD, Schaff HV. New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Hum Pathol* 1993;24(12):1330-1338.

[44] David TE, Armstrong S, Ivanov J, Webb GD. Aortic valve sparing operations: an update. *Ann Thorac Surg* 1999;67(6):1840-1842.

[45] Davies RR, Kaple RK, Mandapati D, Gallo A, Botta DM, Elefteriades JA, Coady MA. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:1338—44.

[46] de Sa M, Moshkovitz Y, Butany J, David TE. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118(4):588-594.

[47] Delius RE, Samyn MM, Behrendt DM. Should a bicuspid aortic valve be replaced in the presence of subvalvar or supra-valvar aortic stenosis? *Ann Thorac Surg* 1998;66(4):1337-1342.

[48] Della Corte A, Bancone C, Quarto C, Dialetto G, Covino F, Scardone M et al. Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:397–404.

[49] Della Corte A, Bancone C, Quarto C, Dialetto G, Covino FE, Scardone M, Caianiello G, Cotrufo M. Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:397—405.

[50] Della Corte A, De Feo M, Bancone C, Provenzano R, Giordano S, Buonocore M Et al. Long-term follow-up of reduction ascending aortoplasty with autologous partial wrapping: for which patient is waist coat aortoplasty best suited? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2012; 14:56–63.

- [51] Della Corte A, De Santo LS, Montagnani S, Quarto C, Romano G, Amarelli C, Scardone M, De Feo M, Cotrufo M, Caianiello G. Spatial patterns of matrix protein expression in dilated ascending aorta with aortic regurgitation: congenital bicuspid valve versus Marfan's syndrome. *J Heart Valve Dis* 2006; 15:20—7.
- [52] Della Corte A, Quarto C, Bancone C, Castaldo C, Di Meglio F, Nurzynska D, DeSanto LS, De Feo M, Scardone M, Montagnani S, Cotrufo M. Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: focus on cell-matrix signaling. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135:8—18.
- [53] den Reijer PM, Sallee 3rd D, van der Velden P, Zaaijer ER, Parks WJ, Ramamurthy S, Robbie TQ, Donati G, Lamphier C, Beekman RP, Brummer ME. Hemodynamic predictors of aortic dilatation in bicuspid aortic valve by velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010; 12:4.
- [54] Di Segni E, Bakst A, Levi A, Rosenschein U, Klein HO. The mechanism of the obstruction in calcific aortic stenosis with bicuspid valve: a reason for failure of balloon aortic valvuloplasty in the elderly. *Cardiology* 1989;76(6):450-454.
- [55] Dingemans KP, Jansen N, Becker AE. Ultrastructure of the normal human aortic media. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1981;392(2):199-216.
- [56] Dingemans KP, Teeling P, Lagendijk JH, Becker AE. Extracellular matrix of the human aortic media: an ultrastructural histochemical and immunohistochemical study of the adult aortic media. *Anat Rec* 2000;258(1):1-14.
- [57] Dossche KM, de la Riviere AB, Morshuis WJ, Schepens MA, Ernst SM, van den Brand JJ. Aortic root replacement with the pulmonary autograft: an invariably competent aortic valve? *Ann Thorac Surg* 1999;68(4):1302-1307.
- [58] Duran AC, Frescura C, Sans-Coma V, Angelini A, Basso C, Thiene G. Bicuspid aortic valves in hearts with other congenital heart disease. *J Heart Valve Dis* 1995;4(6):581-590.
- [59] Edwards WD, Leaf DS, Edwards JE. Dissecting aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 1978;57(5):1022-1025.

- [60] Egloff L, Rothlin M, Kugelmeier J, Senning A, Turina M. The ascending aortic aneurysm: replacement or repair? *Ann Thorac Surg* 1982;34(2):117-124.
- [61] Eliot RS, Woodburn RL, Edwards JE. Conditions of the ascending aorta simulating aortic valvular incompetence. *Am J Cardiol* 1964;14(5):679-684.
- [62] Emanuel R, Withers R, O'Brien K, Ross P, Feizi O. Congenitally bicuspid aortic valves. Clinicogenetic study of 41 families. *Br Heart J* 1978;40(12):1402-1407.
- [63] Epperlein S, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Kearney P, Meyer J. Aorta and aortic valve morphologies predisposing to aortic dissection. An in vivo assessment with transoesophageal echocardiography. *Eur Heart J* 1994;15(11):1520-1527.
- [64] Ergin MA, Spielvogel D, Apaydin A, Lansman SL, McCullough JN, Galla JD, Griep RB. Surgical treatment of the dilated ascending aorta: when and how? *Ann Thorac Surg* 1999;67(6):1834-1839.
- [65] Etz CD, Homann TM, Silovitz D, Spielvogel D, Bodian CA, Luehr M et al. Long-term survival after the Bentall procedure in 206 patients with bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1186–94.
- [66] Favaloro R, Stutzbach P, Gomez C, Machain A, Casabe H. Feasibility of the Ross procedure: its relationship with the bicuspid aortic valve. *J Heart Valve Dis* 2002; 11(3): 375-382.
- [67] Fazel SS, Mallidi HR, Lee RS, Sheehan MP, Liang D, Fleischmann D, Herfkens R, Mitchell RS, Miller DC. The aortopathy of bicuspid aortic valve disease has distinctive patterns and usually involves the transverse aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135:901–7.
- [68] Fedak PWM, de Sa MP, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J, Strauss BH, Weisel RD, David TE. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: Implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 797-806.
- [69] Fenoglio JJ, Jr., McAllister HA, Jr., DeCastro CM, Davia JE, Cheitlin MD. Congenital bicuspid aortic valve after age 20. *Am J Cardiol* 1977;39(2):164-169.

- [70] Fernandez B, Sans-Coma V, Cubo J, Duran AC, Cardo M, Lopez D, Arqué JM. Formation of bicuspid aortic valves in the Syrian hamster [Abstract]. *Eur Heart J* 1993;14(Abstract-Suppl):266.
- [71] Folger GM, Jr., Stein PD. Aortic valvular malformation associated with coincident cardiovascular anomalies: morphologic considerations. *Angiology* 1984;35(12):779-784.
- [72] Femes SE, Goldman BS, Ivanov J, Weisel RD, David TE, Salerno T. Valvular surgery in the elderly. *Circulation* 1989;80(3 Pt 1): 177-190.
- [73] Fukuda T, Tadavarthy SM, Edwards JE. Dissecting aneurysm of aorta complicating aortic valvular stenosis. *Circulation* 1976;53(1):169-175.
- [74] Gale AN, McKusick VA, Hutchins GM, Gott VL. Familial congenital bicuspid aortic valve: secondary calcific aortic stenosis and aortic aneurysm. *Chest* 1977;72(5):668-670.
- [75] Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, Grossfeld PD, Srivastava D. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005; 437:270—4.
- [76] Girdauskas E, Borger MA, Secknus MA, Girdauskas G, Kuntze T. Is aortopathy in bicuspid aortic valve disease a congenital defect or a result of abnormal hemodynamics? A critical reappraisal of a one-sided argument. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39:809–14.
- [77] Girdauskas E, Disha K, Borger MA, Kuntze T. Long-term prognosis of ascending aortic aneurysm after aortic valve replacement for bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147: 276–82.
- [78] Girdauskas E, Disha K, Borger MA, Kuntze T. Relation of bicuspid aortic valve morphology to the dilatation pattern of the proximal aorta: focus on the transvalvular flow. *Cardiol Res Pract* 2012;2012:478259.
- [79] Girdauskas E, Disha K, Raisin HH, Secknus MA, Borger MA, Kuntze T. Risk of late aortic events after an isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis with concomitant ascending aortic dilation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42:832–7.

- [80] Girdauskas E, Disha K, Secknus M, Borger M, Kuntze T. Increased risk of late aortic events after isolated aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve insufficiency versus stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2013;54: 653–9.
- [81] Girdauskas E, Rouman M, Disha K, Espinoza A, Misfeld M, Borger MA, Kuntze T. Aortic Dissection After Previous Aortic Valve Replacement for Bicuspid Aortic Valve Disease. *Coll Cardiol.* 2015 Sep 22;66(12):1409-11. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.022.PMID: 26383730.
- [82] Girdauskas E, Rouman M, Disha K, Dubslaff G, Fey B, Misfeld M, Mashayekhi K, Borger MA, Kuntze T. The fate of mild-to-moderate proximal aortic dilatation after isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis: a magnetic resonance imaging follow-up study†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Jan 19. pii: ezv472
- [83] Girdauskas E, Schulz S, Borger MA, Mierzwa M, Kuntze T. Transforming growth factor-beta receptor type II mutation in a patient with bicuspid aortic valve disease and intraoperative aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2011;91:e70–71.
- [84] Glick BN, Roberts WC. Congenitally bicuspid aortic valve in multiple family members. *Am J Cardiol* 1994;73(5):400-404.
- [85] Goland S, Szer LS, De Robertis MA, Mirocha J, Kass RM, Fontana GP, Chang W, Trento A. Risk factors associated with reoperation and mortality in 252 patients after aortic valve replacement for congenitally bicuspid aortic valve disease. *Ann Thorac Surg* 2007;83:931–7.
- [86] Gore I, Seiwert VJ. Dissecting aneurysm of the aorta. *Arch Pathol* 1952;53(2):121-141.
- [87] Graeter T, Langer F, Nikoloudakis N, Wendler O, Demertzis S, Schafers HJ. Eingriffe an Aortenklappe und Aorta ascendens. Die Bedeutung rekonstruktiver Verfahren an der Aortenwurzel. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123(41):1195-1200.
- [88] Guntheroth WG. A critical review of the ACC/AHA practice guidelines on bicuspid aortic valve with dilated ascending aorta. *Am J Cardiol* 2008;102:107–10.
- [89] Hahn RT, Roman MJ, Mogtader AH, Devereux RB. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(2):283-288.

- [90] Higgins CB, Wexler L. Reversal of dominance of the coronary arterial system in isolated aortic stenosis and bicuspid aortic valve. *Circulation* 1975;52(2):292-296.
- [91] Hirst AE, Gore I. Editorial: Is cystic medionecrosis the cause of dissecting aortic aneurysm? *Circulation* 1976;53(6):915-916.
- [92] Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(12):1890-1900.
- [93] Holman E. The obscure physiology of poststenotic dilatation: its relation to the development of aneurysms. *J Thorac Surg* 1954;28(2):109-133.
- [94] Hope MD, Hope TA, Meadows AK, Ordovas KG, Urbania TH, Alley MT et al. Bicuspid aortic valve: four-dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic flow patterns. *Radiology* 2010; 255:53–61.
- [95] Hope MD, Meadows AK, Hope TA, Ordovas KG, Reddy GP, Alley MT, Higgins CB. Evaluation of bicuspid aortic valve and aortic coarctation with 4D flow magnetic resonance imaging. *Circulation* 2008; 117:2818—9.
- [96] Holmes KW, Lehmann CU, Dalal D, Nasir K, Dietz HC, Ravekes WJ et al. Progressive dilation of the ascending aorta in children with isolated bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2007;99:978–83.
- [97] Huntington K, Chan KL. Is there an inheritance pattern in congenital bicuspid aortic valve? [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(2 Suppl A):396A.
- [98] Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(7):1809-1812.
- [99] Hutchins GM, Nazarian IH, Bulkley BH. Association of left dominant coronary arterial system with congenital bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1978;42(1):57-59.
- [100] Isner JM, Chokshi SK, DeFranco A, Braimen J, Slovenkai GA. Contrasting histoarchitecture of calcified leaflets from stenotic bicuspid versus stenotic tricuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(5):1104-1108.

- [101] Itoh A, Fischbein M, Arata K, Miller DC. "Peninsula-style" transverse aortic arch replacement in patients with bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2010; 90:1369—71.
- [102] Kappetein AP, Gittenberger-de Groot AC, Zwinderman AH, Rohmer J, Poelmann RE, Huysmans HA. The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102(6):830-836.
- [103] Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, Pochettino A, Bavaria JE, Sutton MG. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation* 2000;102(19 Suppl 3): III-35-III-39.
- [104] Keith J. Bicuspid aortic valve. In: Keith JD, Rowe RD, Vlad P, eds. *heart disease in infancy and childhood*. 3rd ed. New York: McMillan, 1978: 728-735.
- [105] Kim SY, Martin M, Hsia SC, Pyeritz RE, Albert DA. Management of aortic disease in Marfan syndrome: a decision analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:749—55.
- [106] Kin H, Izumoto H, Nakajima T, Kawase J, Kamata K, Ishihara K, Kawazoe. Midterm results of conservative repair of the incompetent bicuspid aortic valve. *J Cardiovasc Surg* 2003; 44: 19-23.
- [107] Kin H, Nakajima T, Ohuchi S, Oka T, Izumoto H, Kamata J, Sato Y, Taniguchi Y, Kawazoe K. Aortic valve repair of congenital bicuspid aortic valve associated with aneurysm of the ascending aorta. *J Heart Valve Dis* 2001;10(4):539-541.
- [108] Kirby ML, Waldo KL. Role of neural crest in congenital heart disease. *Circulation* 1990;82(2):332-340.
- [109] Kirby ML. Cardiac morphogenesis - recent research advances. *Pediatr Res* 1987;21(3):219-224.
- [110] Klima T, Spjut HJ, Coelho A, Gray AG, Wukasch DC, Reul GJ, Jr., Cooley DA. The morphology of ascending aortic aneurysms. *Hum Pathol* 1983;14(9):810-817.
- [111] Knieriem HJ. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Bedeutung der glatten Muskelzellen für die Pathohistogenese der Arteriosklerose. *Beitr Pathol Anat* 1970;140(3):298-332.

- [112] Kwon DH, Smedira NG, Popovic ZB, Lytle BW, Setser RM, Thamilarasan M et al. Steep left ventricle to aortic root angle and hypertrophic obstructive cardiomyopathy: study of a novel association using three-dimensional multimodality imaging. *Heart* 2009;95:1784–91.
- [113] La Canna G, Ficarra E, Tsagalau E, Nardi M, Morandini A, Chieffo A, Maisano F, Alfieri O. Progression rate of ascending aortic dilation in patients with normally functioning bicuspid and tricuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 2006;98:249–53.
- [114] Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol* 1984;53(6):849-855.
- [115] Laas J, Kleine P, Hasenkam MJ, Nygaard H. Orientation of tilting disc and bileaflet aortic valve substitutes for optimal hemodynamics. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1096–9.
- [116] Le Lievre CS, Le Douarin NM. Mesenchymal derivatives of the neural crest: analysis of chimaeric quail and chick embryos. *J Embryol Exp Morphol* 1975;34(1):125-154.
- [117] Lehoux S, Tronc F, Tedgui A. Mechanisms of blood flow-induced vascular enlargement. *Biorheology* 2002;39:319–24.
- [118] Leone O, Biagini E, Pacini D, Zagnoni S, Ferlito M, Graziosi M et al. The elusive link between aortic wall histology and echocardiographic anatomy in bicuspid aortic valve: implications for prophylactic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:322–7.
- [119] Lindsay J, Jr. Coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve and abnormal ascending aortic wall. *Am J Cardiol* 1988;61(1):182-184.
- [120] Lopez-Candales A, Holmes DR, Liao S, Scott MJ, Wickline SA, Thompson RW. Decreased vascular smooth muscle cell density in medial degeneration of human abdominal aortic aneurysms. *Am J Pathol* 1997;150(3):993-1007.
- [121] Luciani GB, Barozzi L, Tomezzoli A, Casali G, Mazzucco A. Bicuspid aortic valve disease and pulmonary autograft root dilatation after the Ross procedure: a clinicopathologic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:74–9.
- [122] Mancuso D, Basso C, Cardaioli P, Thiene G. Clefted bicuspid aortic valve. *Cardiovasc Pathol* 2002;11(4):217-220.

- [123] Marsalese DL, Moodie DS, Lytle BW, Cosgrove DM, Ratliff NB, Goormastic M, Kovacs A. Cystic medial necrosis of the aorta in patients without Marfan's syndrome: surgical outcome and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:68—73.
- [124] Mautner GC, Mautner SL, Cannon RO, 3rd, Hunsberger SA, Roberts WC. Clinical factors useful in predicting aortic valve structure in patients > 40 years of age with isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1993;72(2):194-198.
- [125] McDonald K, Maurer BJ. Familial aortic valve disease: evidence for a genetic influence? *Eur Heart J* 1989;10(7):676-677.
- [126] McKusick VA, Logue RB, Bahnson HT. Association of aortic valvular disease and cystic medial necrosis of the ascending aorta. Report of four instances. *Circulation* 1957;16(2):188-194.
- [127] McKusick VA. Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis. *Lancet* 1972;1(7758):1026-1027.
- [128] Menashi S, Campa JS, Greenhalgh RM, Powell JT. Collagen in abdominal aortic aneurysm: typing, content, and degradation. *J Vasc Surg* 1987;6(6):578-582.
- [129] Mensah GA, Friesinger GC. Calcific aortic valve stenosis and the congenitally bicuspid aortic valve: did Osler miss the link? *Am J Cardiol* 1996;77(5):417-420.
- [130] Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, Pelikka PA, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation* 2008;117:2776—84.
- [131] Michels VV, Riccardi VM. Congenital heart defects. In: Emery AEH, Rimoin DL, eds. *Principles and practice of medical genetics*. 2nd ed. Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone, 1990: 1207-1237.
- [132] Midulla PS, Ergin A, Galla J, Lansman SL, Sadeghi AM, Levy M, Griep RB. Three faces of the Bentall procedure. *J Card Surg* 1994;9(5):466-481.

- [133] Mills P, Leech G, Davies M, Leathan A. The natural history of a non-stenotic bicuspid aortic valve. *Br Heart J* 1978;40(9):951-957.
- [134] Moore GW, Hutchins GM, Brito JC, Kang H. Congenital malformations of the semilunar valves. *Hum Pathol* 1980;11(4):367-372.
- [135] Mueller XM, Tevaearai HT, Genton CY, Hurni M, Ruchat P, Fischer AP, Stumpe F, von Segesser LK. Drawback of aortoplasty for aneurysm of the ascending aorta associated with aortic valve disease. *Ann Thorac Surg* 1997;63(3):762-767.
- [136] Nakamura K, Onitsuka T, Nakamura E, Yano M, Matsuzaki Y, Nabeshima K. Rare cases of congenital bicuspid aortic valve with an abnormal fibrous band. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999;5(5):343-346.
- [137] Nakashima Y, Shiokawa Y, Sueishi K. Alterations of elastic architecture in human aortic dissecting aneurysm. *Lab Invest* 1990;62(6):751-760.
- [138] Nataatmadja M, West M, West J, Summers K, Walker P, Nagata M, Wanatabe T. Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in Marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm. *Circulation* 2003;108:II329—34.
- [139] Nishimura RA, Pieroni DR, Bierman FZ, Colan SD, Kaufman S, Sanders SP, Seward JB, Tajik AJ, Wiggins JW, Zahka KG. Second natural history study of congenital heart defects. Aortic stenosis: echocardiography. *Circulation* 1993;87(2 Suppl):I-66-I-72.
- [140] Nistri S, Sorbo MD, Basso C, Thiene G. Bicuspid aortic valve: abnormal aortic elastic properties. *J Heart Valve Dis* 2002;11(3):369-374.
- [141] Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Palisi M, Scognamiglio R, Thiene G. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart* 1999;82(1):19-22.
- [142] Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, Laks H, Drinkwater DC, Child JS, Miner PD. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses. *Circulation* 2001;103(3):393-400.

- [143] Nora JJ, Nora AH. The evolution of specific genetic and environmental counseling in congenital heart diseases. *Circulation* 1978;57(2):205-213.
- [144] Oliver JM, Gonzalez RA, Gonzalez AE, Gallego P, Sanchez-Recalde A, Cuesta E, Aroca A, Lopez-Sendon JL. Risk of aortic root or ascending aorta complications in patients with bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 2009;104:1001—6.
- [145] Olson LJ, Subramanian R, Edwards WD. Surgical pathology of pure aortic insufficiency: a study of 225 cases. *Mayo Clin Proc* 1984;59(12):835-841.
- [146] Osler W. The bicuspid condition of the aortic valves. *Trans Assoc Am Physicians* 1886;2:185-192.
- [147] Pachulski RT, Weinberg AL, Chan KL. Aortic aneurysm in patients with functionally normal or minimally stenotic bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1991;67(8):781-782.
- [148] Paget J. On obstruction of the branches of the pulmonary artery. *Med Chir Trans* 1884;67:162-188.
- [149] Parai JL, Masters RG, Walley VM, Stinson WA, Veinot JP. Aortic medial changes associated with bicuspid aortic valve: myth or reality? *Can J Cardiol* 1999;15(11):1233-1238.
- [150] Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987;62(2):119-123.
- [151] Peacock TB. On malformations of the human heart, etc.; with original cases and illustrations. 2nd. London: Churchill, 1866: 204 p.
- [152] Reifenshtein GH, Levine SA, Gross RE. Coarctation of the aorta. A review of 104 autopsied cases of the "adult type", 2 years of age or older. *Am Heart J* 1947;33(2):146-169.
- [153] Richards KE, Deserranno D, Donal E, Greenberg NL, Thomas JD, Garcia MJ. Influence of structural geometry on the severity of bicuspid aortic stenosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:1410—6.
- [154] Roberts CS, Roberts WC. Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(3):712-76.

- [155] Roberts WC, Morrow AG, McIntosh CL, Jones M, Epstein SE. Congenitally bicuspid aortic valve causing severe, pure aortic regurgitation without superimposed infective endocarditis. Analysis of 13 patients requiring aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 1981;47(2):206-209.
- [156] Roberts WC, Vowels TJ, Ko JM, Filardo G, Hebelers RF Jr, Henry AC et al. Comparison of the structure of the aortic valve and ascending aorta in adults having aortic valve replacement for aortic stenosis versus for pure aortic regurgitation and resection of the ascending aorta for aneurysm. *Circulation* 2011;123:896–903.
- [157] Roberts WC. Living with a congenitally bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1989;64(19):1408-1409.
- [158] Roberts WC. Morphologic aspects of cardiac valve dysfunction. *Am Heart J* 1992;123(6):1610-1632.
- [159] Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1970;26(1):72-83.
- [160] Roberts WC. The structure of the aortic valve in clinically isolated aortic stenosis: an autopsy study of 162 patients over 15 years of age. *Circulation* 1970;42(1):91-97.
- [161] Robicsek F, Cook JW, Reames MK Sr, Skipper ER. Size reduction ascending aortoplasty: is it dead or alive? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:562–70.
- [162] Robicsek F, Thubrikar MJ, Cook JW, Fowler B. The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail? *Ann Thorac Surg* 2004;77:177—85.
- [163] Robicsek F, Thubrikar MJ. Conservative operation in the management of annular dilatation and ascending aortic aneurysm. *Ann Thorac Surg* 1994;57(6):1672-1674.
- [164] Robicsek F. A new method to treat fusiform aneurysms of the ascending aorta associated with aortic valve disease: an alternative to radical resection. *Ann Thorac Surg* 1982;34(1):92-94.
- [165] Robicsek F. Aortic media in bicuspid valve disease. *Ann Thorac Surg* 2003;76:337—8.

- [166] Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989;64(8):507-512.
- [167] Rose AG. Etiology of valvular heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1996;11(2):98-113.
- [168] Russo CF, Cannata A, Lanfranconi M, Vitali E, Garatti A, Bonacina E. Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve anatomy in patients with valvular disease? *JThorac Cardiovasc Surg* 2008;136:937-42.
- [169] Russo CF, Mazetti S, Garatti A, Ribera E, Milazzo A, Bruschi G, Lanfranconi M, Colombo T, Vitali E. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long term results. *Ann Thorac Surg* 2002;74: 1773-1776.
- [170] Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clin Proc* 1999;74(1):14-26.
- [171] Sadee AS, Becker AE, Verheul HA, Bouma B, Hoedemaker G. Aortic valve regurgitation and the congenitally bicuspid aortic valve: a clinicopathological correlation. *Br Heart J* 1992;67(6):439-441.
- [172] Sadee AS, Becker AE, Verheul JA. The congenital bicuspid aortic valve with post-inflammatory disease--a neglected pathological diagnosis of clinical relevance. *Eur Heart J* 1994;15(4):503-506.
- [173] Sakalihan N, Heyeres A, Nusgens BV, Limet R, Lapiere CM. Modifications of the extracellular matrix of aneurysmal abdominal aortas as a function of their size. *Eur J Vasc Surg* 1993;7(6):633-637.
- [174] Sans-Coma V, Cardo M, Durán AC, Franco D, Fernández B, Arqué JM. Evidence for a quantitative genetic influence on the formation of aortic valves with two leaflets in the syrian hamster. *Cardiol Young* 1993;3(2):132-140.
- [175] Santini F, Gatti G, Prioli A, Mazzucco A. Pulmonary autograft replacement of the bicuspid aortic valve: a successful surgical option for young adults. *Int J Cardiol* 1999;71(2):115-120.

- [176] Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Byers PH, Otto CM. Usefulness of bicuspid aortic valve phenotype to predict elastic properties of the ascending aorta. *Am J Cardiol* 2007;99:686—90.
- [177] Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008;94:1634–8.
- [178] Schafers HJ, Pethig K, Borst HG. Aortenklappenrekonstruktion bei Ektasie der Aortenwurzel und Klappeninsuffizienz. *Z Kardiol* 1996;85(6):442-447.
- [179] Schievink WI, Mokri B. Familial aorto-cervicocephalic arterial dissections and congenitally bicuspid aortic valve. *Stroke* 1995;26(10):1935-1940.
- [180] Schlatmann TJ, Becker AE. Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 1977;39(1):13-20.
- [181] Schlatmann TJ, Becker AE. Pathogenesis of dissecting aneurysm of aorta. Comparative histopathologic study of significance of medial changes. *Am J Cardiol* 1977;39(1):21-26.
- [182] Schmid FX, Bielenberg K, Holmer S, Lehle K, Djavidani B, Prasser C, Wiesenack C, Birnbaum D. Structural and biomolecular changes in aorta and pulmonary trunk of patients with aortic aneurysm and valve disease: implications for the Ross procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:748—53.
- [183] Selzer A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med* 1987;317(2):91-98.
- [184] Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133: 1226–33.
- [185] Stehbens WE. Structural and architectural changes during arterial development and the role of hemodynamics. *Acta Anat (Basel)* 1996;157(4):261-274.
- [186] Stein PD, Sabbah HN. Turbulent blood flow in the ascending aorta of humans with normal and diseased aortic valves. *Circ Res* 1976;39(1):58-65.

- [187] Stewart WJ, King ME, Gillam LD, Guyer DE, Weyman AE. Prevalence of aortic valve prolapse with bicuspid aortic valve and its relation to aortic regurgitation: a cross-sectional echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1984;54(10):1277-1282.
- [188] Subramanian R, Olson LJ, Edwards WD. Surgical pathology of combined aortic stenosis and insufficiency: a study of 213 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60(4):247-254.
- [189] Suematsu Y, Morota T, Kubota H, Ninomiya M, Takamoto S. Valve-sparing operations for aortic root aneurysm in patients with bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 907-908.
- [190] Sugimoto K, Nakano K, Gomi A, Nakatani H, Nakamura Y, Sato A. Pulmonary artery aneurysm with ascending aortic aneurysm concomitant with bilateral bicuspid semilunar valves. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2270—2.
- [191] Sundt TM, 3rd, Mora BN, Moon MR, Bailey MS, Pasque MK, Gay WA, Jr. Options for repair of a bicuspid aortic valve and ascending aortic aneurysm. *Ann Thorac Surg* 2000;69(5):1333-1337.
- [192] Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Composite valve graft replacement of the proximal aorta: comparison of techniques in 348 patients. *Ann Thorac Surg* 1992;54(3):427-439.
- [193] Takamura K, Okishima T, Ohdo S, Hayakawa K. Association of cephalic neural crest cells with cardiovascular development, particularly that of the semilunar valves. *Anat Embryol (Berl)* 1990;182(3):263-272.
- [194] Thanassoulis G, Yip JW, Filion K, Jamorski M, Webb G, Siu SC et al. Retrospective study to identify predictors of the presence and rapid progression of aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves. *Nat Clin Pract CardiovascMed* 2008;5:821–8.
- [195] Turina J, Turina M, Krayenbuhl HP. Die Bedeutung der bikuspiden Aortenklappen für die Entstehung des Aortenklappenvitiums bei Erwachsenen. *Schweiz Med Wochenschr* 1986;116(44):1518-1523.

- [196] von Kodolitsch Y, Aydin MA, Koschyk DH, Loose R, Schalwat I, Karck M, Cremer J, Haverich A, Berger J, Meinertz T, Nienaber CA. Predictors of aneurysmal formation after surgical correction of aortic coarctation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):617-624.
- [197] von Kodolitsch Y, Simic O, Schwartz A, Dresler C, Loose R, Staudt M, Ostermeyer J, Haverich A, Nienaber CA. Predictors of proximal aortic dissection at the time of aortic valve replacement. *Circulation* 1999;100(19 Suppl):II-287-II-294.
- [198] Walley VM, Antecol DH, Kyrollos AG, Chan KL. Congenitally bicuspid aortic valves: study of a variant with fenestrated raphe. *Can J Cardiol* 1994;10(5):535-542.
- [199] Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000;83(1):81-85.
- [200] Wolinsky H, Glagov S. A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circ Res* 1967;20(1):99-111.
- [201] Wolinsky H. Comparison of medial growth of human thoracic and abdominal aortas. *Circ Res* 1970;27(4):531-538.
- [202] Yotsumoto G, Moriyama Y, Toyohira H, Shimokawa S, Iguro Y, Watanabe S, Masuda H, Hisatomi K, Taira A. Congenital bicuspid aortic valve: analysis of 63 surgical cases. *J Heart Valve Dis* 1998;7(5):500-503.

10. Anhänge

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Zeichnung einer normalen Aortenklappe und der beiden typischen Formen

Abb. 2: Sievers' Klassifikation der BAV

Abb. 3: Die Angulation zwischen linksventrikulärem Ausflußtrakt (LVOT) und Aortenwurzel (Angle LV/Aorta). Die Bestimmung erfolgte während der Endsystole in der LV-Ein-/Ausflussansicht

Abb. 4: Eine Querschnittslinie ist quer über dem Bereich der maximalen strömungsinduzierten Spannung an der proximalen Aorta gezogen Line A. Eine zweite Linie ist senkrecht auf die Linie A und tangential zu der Aortenwand Linie bezogen. Der Winkel Jet/Aorta (Winkel Alpha) ist zwischen die Linie B und der Vektor des systolischen Jetflusses, gemessen.

Abb. 5: (A-C) Die restliche Aortenklappen-Öffnungsfläche **(A)** schlitzförmig/symmetrisch;**(B)** zentral-lokalisiert;**(C)** exzentrisch/ asymmetrisch.

Abb. 6: Semi-quantitative, histologische Bewertungsskalen, beschrieben durch Bechtel et al.

Abb. 7: Korrelation zwischen maximalem Durchmesser der Aorta ascendens und EFV. Gruppe I: BAV-Stenose. Gruppe II: BAV-Insuffizienz.

Abb. 8: Gesamte Überlebensrate in beiden Gruppen der bikuspiden Aortenklappe.

Abb. 9: Klappen-bezogene ereignissfreie Überlebensrate in beiden Gruppen.

Abb. 10: (A) Korrelation zwischen histologischem Summencore und Winkel LV/Aorta; **(B)** Korrelation zwischen Winkel LV/Aorta und Winkel Jet/Aorta; **(C)** Korrelation zwischen indexiertem, proximalen Aortendurchmesser und Winkel Jet/Aorta.

Abb. 11: Asymmetrische Öffnung des BAV während der Systole.

Abb. 12: Das exzentrische transvalvuläre Blutflussmuster in BAV Patienten mit einer rechts-links-Taschen-Fusion (a) und rechten nicht-koronaren Taschen-Fusion (b).

Abb. 13: (A und B) Zwei verschiedene hämodynamische Profile, wie mittels Herz-MRT identifiziert ; **(A)** Winkel LV / Aorta = 78° , stark posterior gerichteter Strömung-jet, Abstand von die Aortenklappe- Ebene und der Aortensegment in direktem Kontakt mit dem Strömungsstrahl 40 mm und Winkel Jet / Aorta = 45° ; **(B)** von unten LV / Aorta = 35° , zentral ausbreitender Strömungsjet, Abstand von die Aortenklappe- Ebene und der Aortensegment in direktem Kontakt mit dem 60 mm und Winkel Jet / Aorta = 28° .

Abb. 14: Absolute Progression-Rate (mm) des Maximalen Aortendurchmessers in der Studien-Kohorte.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die EFV-Qualität in der Aortenmedia.

Tabelle 2: Präoperative Variablen der Studienpopulation.

Tabelle 3: Prädiktoren der bikuspiden Aortopathie nach der logistischen Regressionsanalyse.

Tabelle 4: Präoperative Merkmale der Patienten mit BAV-Stenose (Gruppe I) und mit BAV-Insuffizienz (Gruppe II).

Tabelle 5: Histologische Stufung des EFV.

Tabelle 6: Prädiktoren eines mittelschweren/schweren EFV.

Tabelle 7: Die Todesursachen in beiden Gruppen.

Tabelle. 8: Intraoperative Variablen der Studienpopulation.

Tabelle 9: Die Intra- und Inter-Reliabilität für Winkel LV / Aorta und Winkel Jet / Aorta.

Tabelle 10: Vergleich des prä- vs. postoperativen maximalen Aortendurchmessers (MRT/CT) im Verlauf nach Aortenklappenersatz.

Tabelle 11: Absolute Progressionraten (mm) des maximalen Aortendurchmessers nach Aortenklappenersatz.

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Habil. Girdauskas, der mich auf die besonderen Probleme bei der Behandlung von Patienten mit bikuspider Aortenklappe aufmerksam machte und mich bei der Durchführung der Studien in jeder Hinsicht unterstützte.

Ich danke Herrn OA Back, für seine Empfehlungen und Anregungen bei der Bearbeitung dieser Arbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Thomas Kuntze, der mir mit stetig konstruktiven Ratschlägen zur Seite stand und somit mit einer motivierenden Art maßgeblich an der Verwirklichung der Arbeit beteiligt war.

Zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Bernhard Theis und Herrn Iver Petersen für die histologischen Analysen und die Beratung hinsichtlich der Auswertung der erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde.

Für die Durchführung der erforderlichen echokardiographischen Untersuchungen bin ich Frau Dr. Seknus sehr dankbar.

Ich danke Herrn Dr. Thorsten Scholle und Frau Dr. Beatrix Fey für die gute Kooperation beim Organisieren und Bewertung der erforderlichen MRT-Untersuchungen.

Herzlich bedanke ich mich bei Prof. Dr.med. Misfeld für die aktive Unterstützung, Ermutigung und die Anregungen bei der Abfassung dieser Arbeit.