

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

**Neue Erkenntnisse über die Assoziation der Phänotypen der bikuspiden
Aortenklappen, der Aortenkonfiguration und der Klappenhamodynamik**

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



vorgelegt von
Rebecca Marie Susanne Hachmann
aus Hamburg

Lübeck 2017

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Efstratios Charitos

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Steffen Desch

Tag der mündlichen Prüfung: 02.06.2017

Zum Druck genehmigt, Lübeck, den 02.06.2017

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Allgemeines zur bikuspiden Aortenklappe</i>	1
1.2	<i>Klassifikation der bikuspiden Aortenklappen nach Sievers/Schmidtke</i>	1
1.3	<i>Aortopathie bei der bikuspiden Aortenklappenerkrankung</i>	3
1.4	<i>Aortendilatation nach Fazel bei BAV-Patienten</i>	5
1.5	<i>Komplikationen assoziiert mit der bikuspiden Aortenklappe</i>	6
1.6	<i>Chirurgische Therapie der BAV assoziierten Aortendilatation</i>	8
1.7	<i>Fragestellung</i>	9
2	Material und Methoden	10
2.1	<i>Studienpopulation</i>	10
2.2	<i>Datenerhebung</i>	11
2.3	<i>Klassifikationen und Einteilung der Klappenhämodynamik</i>	11
2.4	<i>Statistische Analyse</i>	14
3	Ergebnisse	16
3.1	<i>Patientenpopulation</i>	16
3.2	<i>Zusammenhang zwischen BAV-Typ und Aortenkonfiguration</i>	20
3.3	<i>Zusammenhang zwischen BAV-Typ, Aortenkonfiguration und Klappenhämodynamik</i>	21
4	Diskussion	24
5	Zusammenfassung	30
6	Literaturverzeichnis	31
7	Abbildungsverzeichnis	35
8	Tabellenverzeichnis	36
9	Abkürzungsverzeichnis	37
10	Danksagung	38
11	Lebenslauf	39
12	Publikation	40

1 Einleitung

1.1 Allgemeines zur bikuspiden Aortenklappe

Die bikuspidale Aortenklappe (BAV) ist der am häufigsten beobachtete angeborene Herzfehler mit einer Prävalenz von 0,5 bis 1,4% in der Gesamtbevölkerung. Männer sind dreimal häufiger von einer BAV betroffen als Frauen [1-4].

1.2 Klassifikation der bikuspiden Aortenklappen nach Sievers/Schmidtke

Die BAV weist als Abweichung von der Norm zwei statt drei Klappentaschen auf. Morphologisch können zwei Klappen-Varianten unterschieden werden. Die eine ist gekennzeichnet durch die Anlage von zwei Klappentaschen und zwei Sinus valsalvae und wird als echte bikuspidale Aortenklappe bezeichnet. Die zweite, häufigere, „bikuspidalisierte“ Taschenklappen-Variante weist anatomisch je drei Sinus und zwei Klappentaschen auf, wobei die größere vermutlich eine Verschmelzung aus zwei einzelnen Taschen in einer frühen Phase der embryonalen Herzentwicklung ist. Diese kann eine unterschiedlich ausgeprägte zentrale Verdickung, eine sogenannte Raphe, besitzen [5]. Ob diese Variante durch Fusion oder durch fehlende Trennung der Klappentaschen zustande kommt, ist bis jetzt unbekannt. Der Bereich, in dem sich zwei benachbarte Klappentaschen berühren, wird als Kommissur bezeichnet. Der Begriff „bikuspidale Aortenklappe“ beschreibt somit nicht ein einzelnes Erscheinungsbild der Aortenklappe, sondern umfasst verschiedene morphologische Phänotypen.

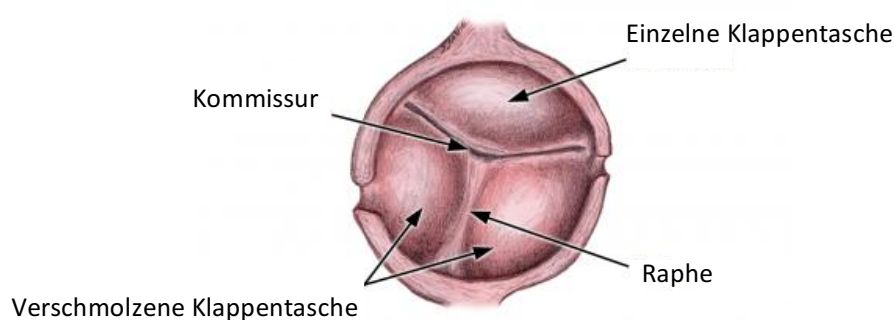


Abb. 1 Bikuspidale Aortenklappe

Im Jahr 2007 haben Sievers und Schmidtke ein Klassifikationsschema zur genaueren Beschreibung der unterschiedlichen Morphologie der BAV etabliert. Es stützt sich auf drei kennzeichnende Merkmale der BAV:

- 1) Anzahl der Raphen
- 2) räumliche Anordnung der Kommissur (Typ 0) oder der Raphen (Typ 1 und 2)
- 3) klinische Funktion der Klappe.

Das System teilt die BAV je nach Anzahl der Raphen in drei Haupttypen 0, 1 oder 2 ein. Zwei Untergruppen zur weiteren Kategorisierung werden durch die räumliche Anordnung einzelner Klappentaschen und durch die klinische Funktion der Klappe bestimmt (siehe **Tab. 1**) [5].

Tab. 1 Klassifikationsschema der BAV nach Sievers/Schmidtke [5].

Hauptgruppe	Anzahl der Raphen - Typ 0 - Typ 1 - Typ 2
1. Untergruppe	Anordnung der Kommissur/Raphen im Verhältnis zum Abgang der Koronararterien
2. Untergruppe	Einteilung nach Klappenfunktion - Stenose (S) - Insuffizienz (I) - Kombinierte Stenose und Insuffizienz (C)

Die verschiedenen BAV-Typen nach der Klassifikation nach Sievers/Schmidtke sind schematisch in **Abb. 2** dargestellt.

Die BAV-Typ 0 weist keine Raphe auf. Er besteht lediglich aus zwei Klappentaschen und zwei Sinus valsalvae und wird oft als „echte bikuspidale Aortenklappe“ bezeichnet. In der 1. Untergruppe können die Klappentaschen in zwei Position angeordnet sein: in der anterior-posterior (ap) Position, bei der beide Koronararterien aus demselben Sinus valsalvae entspringen, oder in der lateral (lat) Position, bei der die Koronararterien aus verschiedenen Sinus entspringen [5].

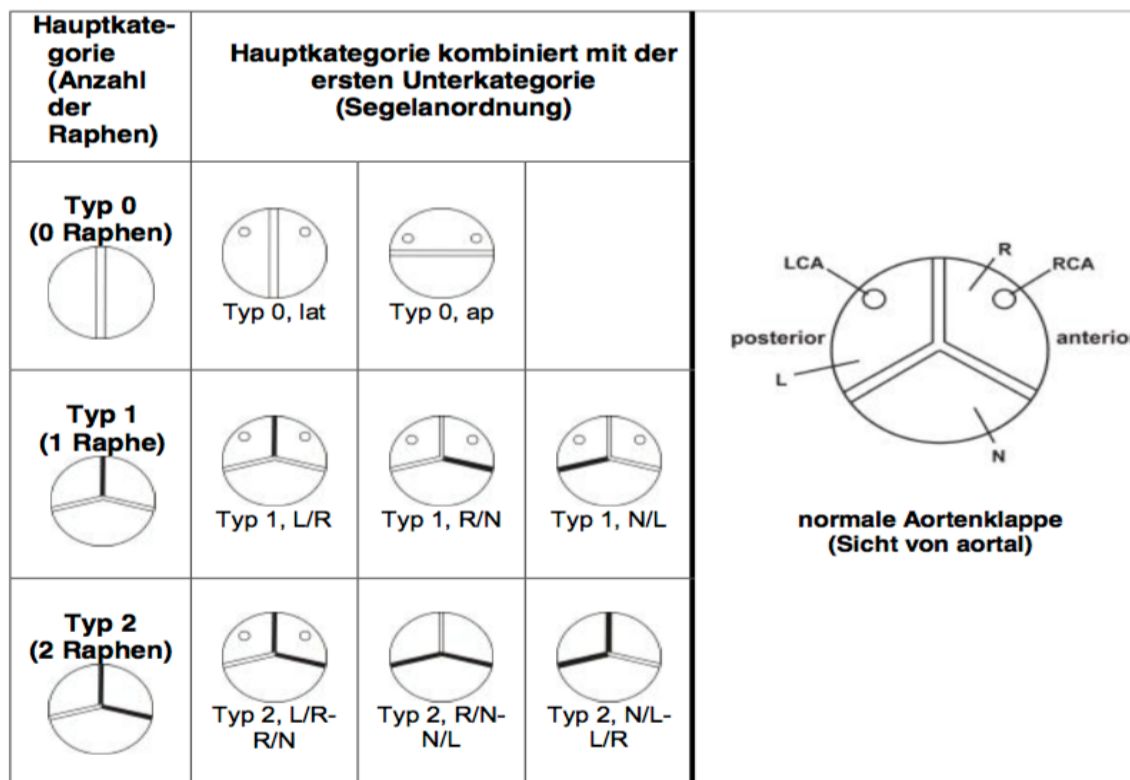


Abb. 2 BAV-Klassifikation nach Sievers/Schmidtke [5].

Aus: Kümme A: Klassifikation bikuspidaler Aortenklappe. Med. Diss. Lübeck 2007, Abb. 2.2.

Der BAV-Typ 1 ist gekennzeichnet durch das Vorliegen einer Raphe auf einer Klappentasche. Abhängig von der Lage der Raphe zu den Abgängen der Koronararterien gibt es in der ersten Untergruppe drei verschiedenen Formen: LR, RN und NL.

Der BAV-Typ 2 ist gekennzeichnet durch zwei Raphen auf einer Klappentasche. Analog zum BAV-Typ 1 findet in der ersten Untergruppe die Einteilung anhand der Lage der beiden Raphen zu den Koronarabgängen statt. Die drei möglichen Formen sind: LR/RN, RN/NL und NL/LR [5].

1.3 Aortopathie bei der bikuspiden Aortenklappenerkrankung

Das Krankheitsbild der bikuspiden Aortenklappe wird noch nicht vollständig verstanden. Mittlerweile wird die BAV nicht mehr als alleinige Klappenfehlbildung mit Fehlfunktion betrachtet, sondern als Teil eines Krankheitskomplexes, der Aortopathien der Aorta einschließt. Der Begriff „bikuspide

Aortenklappenerkrankung“ ist in der deutschen Literatur geläufig, um diesen Zusammenhang zu beschreiben. Obwohl die bikuspidale Aortenklappenerkrankung am häufigsten isoliert vorkommt, weisen einige Patienten mit BAV zusätzliche zur Aortopathie weitere kongenitale kardiovaskuläre Fehlbindungen auf. Die BAV-Erkrankung ist zum Beispiel assoziiert mit dem Turner-Syndrom oder einer Aortenisthmusstenose [6, 7].

Die schwerwiegendste Aortopathie der bikuspiden Aortenklappenerkrankung ist die Dilatation der Aortenwurzel oder der Aorta ascendens. Sie ist ein Hauptrisikofaktor für Aortendissektion und -ruptur und kann zu einer Aortenklappeninsuffizienz führen [8]. Bei 40% bis 60% der BAV-Patienten ist die BAV assoziiert mit einer Dilatation der Aortenwurzel und der Aorta ascendens [9]. Dieser Zusammenhang ist sogar in Abwesenheit von hämodynamisch relevanten Aortenklappenstenosen oder -insuffizienzen nachweisbar [10].

Die bikuspidale Aortenklappenerkrankung zeigt klinisch sehr heterogene Ausprägungsformen der Aortendilatation. Die klinische Spannweite reicht vom asymptomatischen BAV-Patienten mit einer nicht signifikanten Klappeninsuffizienz und einer interventionsbedürftigen Aortenwurzeldilatation bis zu dem Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und normalen Aortendiametern.

Die Pathogenese der Aortopathie mit Dilatation der Aorta bei BAV-Patienten ist unbekannt und wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Vor allem zwei Theorien stehen im Vordergrund:

Die Hämodynamik-Theorie war die erste mögliche Erklärung für die Aortopathie bei BAV-Patienten. Sie postuliert, dass pathologische Strömungsverhältnisse über der malformierten Klappe durch mechanischen Stress an der Aortenwand zu einer Dilatation führen.

Die zweite Theorie ist die Genetik-Theorie. Sie nimmt die Veränderung der Aortenwandstruktur und damit die Dilatation als genetisch bedingt an und geht von einem gemeinsamen Entwicklungsdefekt von Aortenklappe und –wand aus [11]. Der genaue Entstehungsmechanismus der Aortopathie bei BAV-Patienten ist von großer klinischer Relevanz. Er beeinflusst maßgeblich die Behandlungsstrategie und chirurgische Therapie der Aortopathie bei BAV-Patienten.

Bei einer veränderten Hämodynamik der bikuspiden Aortenklappe als Ursache für die Aortendilatation würde eine Korrektur der pathologischen Klappe ein

Fortschreiten der Aortopathie unterbrechen und einen Aortenersatz unnötig machen.

Ist die Aortendilatation jedoch genetisch bedingt, müsste man ein aggressiveres Therapiekonzept mit Ersatz der Aorta ascendens in Betracht ziehen, um die Aortendilatation zu stoppen und das Risiko für eine Aortendissektion oder -ruptur zu senken.

1.4 Aortendilatation nach Fazel bei BAV-Patienten

Die Aortendilatation bei BAV-Patienten kann im gesamten Abschnitt zwischen Aortenwurzel und Aortenisthmus auftreten [9]. 2008 haben Fazel et al. in einer CT- und MRT-Studie die Morphologie der Aortendilatation bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe untersucht und vier verschiedene Typen der Aortendilatation identifiziert [9]:

- Typ I: Dilatation der Aortenwurzel
- Typ II: Dilatation der Aorta ascendens
- Typ III: Dilatation der Aorta ascendens und des Aortenbogens
- Typ IV: Dilatation der Aortenwurzel und der Aorta ascendens mit Verjüngung zum Aortenbogen

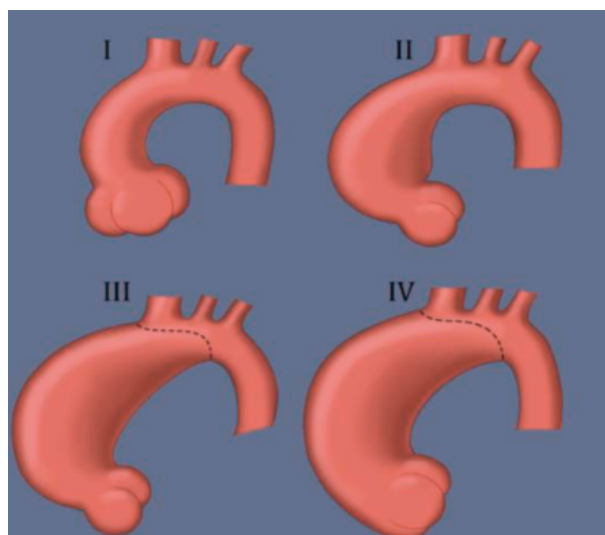


Abb. 3 Klassifikation der Aortendilatation nach Fazel [9].

Am häufigsten allerdings findet man die Dilatation im tubulären Anteil der Aorta ascendens [9], wo sie eine typische asymmetrische Konfiguration mit „Ausbuchtung“ der konvexen Gefäßseite aufweist [12].

Echokardiographische Untersuchungen an BAV-Patienten zeigen im Vergleich zu gesunden Patienten mit trikuspidaler Klappe signifikant höhere Spitzengeschwindigkeiten des Blutflusses in der Aorta mit Drehung zur anterolateralen Seite der Aorta ascendens [13]. Diese Region der peripher erhöhten Spitzenflussgeschwindigkeit entspricht der typischen Lokalisation der asymmetrischen Aortendilatation. Selbst bei BAV-Patienten, die keine Dilatation der Aorta ascendens aufweisen, zeigt sich in diesem Bereich ein verlängertes Gefäßsegment [12].

Die Beobachtung des asymmetrischen Dilatationsmusters passt zu den Ergebnissen von Corte *et al.* und Cotrufo *et al.* Sie untersuchten die Aortenwand von BAV-Patienten und fanden ein asymmetrisches räumliches Expressionsmuster der extrazellulären Matrixproteine und Veränderungen in den glatten Muskelzellen eher in der konvexen Gefäßwand als in der konkaven [14,15,16]. Diese lokalisierten Funde konnten auch in der Aortenwand von nicht-dilatierten Aorten bei BAV-Patienten gezeigt werden [14] und sprechen gegen eine rein genetische Ursache der Aortopathie bei der BAV-Erkrankung.

Als die Ersten nahmen Schaefer *et al.* eine Korrelation zwischen den Aortendilatationsmustern und den unterschiedlichen BAV-Klappenmorphologien an [17,18]. Dieser Zusammenhang wird möglicherweise durch die verschiedenen exzentrischen Flussströmungen, die zu unterschiedlichen Verteilungen der Wandschubspannung führen, erklärt.

1.5 Komplikationen assoziiert mit der bikuspiden Aortenklappe

Es wird angenommen, dass ungefähr zwei Drittel der BAV-Patienten im Laufe ihres Lebens ein Herzklappenitium entwickeln [19]. Auch zeigen Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe früher degenerative Aortenklappenitien als Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe [20].

Die Komplikationen, die bei der BAV beobachtet werden, sind Stenosen und Insuffizienzen der Aortenklappe und eine Dilatation der Aorta ascendens mit dem

Risiko der Dissektion und Ruptur [21,22]. Außerdem ist die veränderte Aortenklappe anfällig für infektiöse Endokarditiden, die unbehandelt zu einer vollständigen Zerstörung der Klappensegel führen kann [21,22].

Die häufigste Klappenfunktionsstörung der BAV ist die Aortenklappenstenose [21]. Ursächlich für die Stenosierung ist eine Degeneration der BAV als Folge von Fibrosierung und Kalzifizierung der Klappe [23,24,25]. Die Fibrosierung und Kalzifizierung und damit die Verschlechterung der Klappenfunktion sind altersabhängig [26] und treten in ausgeprägterer Form bei BAVs als bei trikuspiden Aortenklappen auf [24]. BAV-Patienten mit Aortenklappenstenose benötigen im Schnitt 5 Jahre früher einen Aortenklappenersatz als Patienten mit einer trikuspiden Klappe [27].

Eine seltenere Komplikation als die Stenose der BAV ist die Klappeninsuffizienz [28], die häufiger bei jungen Patienten auftritt [29]. Die Entstehung der Insuffizienz hat vielfältige Ursachen. Sie kann isoliert durch einen Prolaps der ungleichen und größeren Klappentaschen auftreten oder in Kombination mit einer Dilatation der Aortenwurzel, einer Endokarditis oder einer Aortenisthmusstenose [23,30].

Nach dem Rückgang der rheumatischen Herzerkrankungen ist die bikuspidale Aortenklappe die häufigste Ursache für schwere Aortenklappeninsuffizienz in der westlichen Welt [23]. Eine Dilatation der Aortenwurzel zeigt sich in fast der Hälfte der jungen BAV-Patienten und erhöht dadurch das Risiko einer Aortenklappeninsuffizienz [31].

Eine Dilatation der Aorta kann zu lebensgefährlichen Aortenkomplikationen wie Aortendissektion oder -ruptur führen. Ein erhöhtes Risiko für Aortendissektion besteht bei einem Aortendurchmesser von über 50 mm [32]. Die BAV-Patienten mit einer zusätzlichen Aortendilatation haben ein neunfach höheres Risiko für eine Aortendissektion als Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe [23].

1.6 Chirurgische Therapie der BAV assoziierten Aortendilatation

Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist bei der bikuspiden Aortenklappenerkrankung mit begleitender Aorta ascendens Dilatation die chirurgische Intervention die führende Behandlungsoption.

Bei isolierter Aortendilatation bei asymptomatischen BAV-Patienten sollte nach Empfehlung der aktuellen Richtlinien der ESC und ACC aus dem Jahre 2010 ein elektiver Aortenersatz bei einer der folgenden Indikationen vorgenommen werden:

- Aortendilatation mit einem Durchmesser ≥ 50 mm
- jährliche Wachstumsrate > 5 mm
- positiver Familiengeschichte für Dissektion und Ruptur
- geplanter Schwangerschaft [33].

Bei symptomatischen BAV-Patienten mit Klappenstenose oder -insuffizienz mit Indikation für einen Aortenklappenersatz oder -reparatur sollte bereits bei einem Durchmesser der Aorta > 45 mm ein begleitender Aortenersatz erfolgen [33].

Es gibt verschiedene operative Optionen für die BAV-Erkrankung mit Aortendilatation: Die wesentliche chirurgische Methode bei Vorliegen einer Aortenklappenfehlfunktion mit Aortendilatation ist das Bentall-Prozedere, bei dem ein klappentragendes Conduit (Rohrprothese mit integrierter Herzklappenprothese) implantiert wird mit End-zu-Seit Anastomose der Koronararterien mit der Prothese.

Beim Vorliegen einer BAV-Erkrankung mit Aortendilatation und normaler Aortenklappenfunktion könnte alternativ das Yacoub und David-Prozedere in Betracht gezogen werden. Bei diesem Verfahren wird ein isolierter Aortenwurzelsatz ohne Klappenersatz vorgenommen.

Bei BAV-Patienten mit Vorliegen der Aortendilatation im tubulären Segment ohne zusätzliche Pathologie der Aortenklappe und Aortenwurzel kann ebenfalls ein suprakoronarer Aorta ascendens-Ersatz durchgeführt werden.

1.7 Fragestellung

Diese Studie hat das Ziel, zwei relevante Fragen bezüglich des Krankheitsbildes der bikuspiden Aortenklappe zu beantworten:

- 1) Besteht bei BAV-Patienten eine Abhängigkeit zwischen den Variablen BAV-Phänotyp und Aortenkonfiguration?
- 2) Beeinflusst die unterschiedliche Klappenhämodynamik der bikuspiden Klappe diese mögliche Abhängigkeit der beiden Variablen?

Die Beantwortung dieser Fragen könnte weitere Hinweise hinsichtlich der genauen Ätiologie der bikuspiden Aortenklappenerkrankung ergeben. Die bis zum jetzigen Zeitpunkt noch ungeklärte Frage, ob Flussturbulenzen und/oder genetische Veränderungen ursächlich für die Aortendilatation sind, ist von Bedeutung für die Erforschung der Aortopathie, der Behandlung und dem Vorgehen während der BAV-Operation, da auf lange Sicht ein einheitliches Therapiekonzept das Ziel bei der Behandlung von BAV-Patienten mit Aortendilatation ist.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Zwischen Februar 1999 und April 2014 wurde bei insgesamt 1580 Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, unterzogen haben, intraoperativ eine bikuspidale Aortenklappe identifiziert. Die Patienten wiesen keine bekannte Bindegewebserkrankung wie TGF- β Rezeptor 1 oder 2 Mutation, Marfan-, Turner-, Loeys-Dietz- oder Ehlers-Danlos Syndrom auf.

Ausgeschlossen aus dieser Studie wurden Patienten mit herzchirurgischen Voreingriffen (n=74), Endokarditis der Aortenklappe (n=32) oder mit akuter Aortendissektion-Typ A (n=17).

Von den noch verbliebenen 1457 Patienten war bei 904 eine Aortographie verfügbar. Die Aortographie ist eine Röntgenkontrastdarstellung der thorakalen Aorta zur Erfassung von Form, Lage und Größe und wurde im Rahmen einer präoperativen Herzkatheter Untersuchung durchgeführt.

Bei der Aortographie-Untersuchung fehlte bei 33 Patienten die Darstellung der Aorta ascendens und bei 43 Patienten konnte die Form der Aorta ascendens nicht eindeutig klassifiziert werden. Nach Ausschluss dieser Patienten beinhaltete die definitive Studienpopulation 828 Patienten.

Die primäre Operationsindikation war bei 790 Patienten eine funktionell und klinisch relevante Pathologie der Aortenklappe und bei 38 Patienten eine Aortenwurzel- oder Aorta ascendens-Dilatation. Diese 38 Patienten zeigten ebenfalls eine minimale Insuffizienz der bikuspiden Aortenklappe.

Alle Patienten willigten zur Teilnahme an dieser Studie ein und es liegt ein positives Votum [08-030] der Ethikkommission der Universität zu Lübeck vom 12.03.2008 vor.

2.2 Datenerhebung

Bei den 828 Patienten wurde intraoperativ unter direkter Sicht der BAV-Typ nach Sievers/Schmidtke klassifiziert und konnte aus den Operationsberichten erhoben werden.

Um die Aortenkonfiguration zu ermitteln, wurden die Aortographie-Bilddateien anonymisiert ausgewertet und nach einer modifizierten Form der Fazel-Klassifikation eingeteilt. Zusätzlich wurden Daten zu Demographie sowie zu Vor- und Begleiterkrankungen erfasst. Weitere Aussagen zur kardialen Ausgangssituation und zur Aortenklappenfunktion und -hämodynamik konnten anhand von präoperativen echokardiographischen Befunden erfasst werden.

2.3 Klassifikationen und Einteilung der Klappenhämodynamik

Klassifikation der bikuspiden Aortenklappe

Die bikuspiden Aortenklappen wurden intraoperativ von den Operateuren nach der Klassifikation von Sievers/Schmidtke eingeteilt. Die Klassifikation wurde in der Einleitung beschrieben und die wichtigsten Gruppen der Klassifikation sind in **Abb. 4** schematisch dargestellt.

Die Gruppen BAV-Typ 1 NL, BAV-Typ 2 RN/NL und BAV-Typ 2 LR/NL wurden aus der Darstellung ausgeschlossen, da die jeweiligen Patientengruppen zu klein waren, um in der statistischen Analyse berücksichtigt zu werden.

In der weiteren Auswertung wurden die Untergruppen BAV-Typ 0 ap und lat zu einer gemeinsamen Gruppe BAV-Typ 0 zusammengefasst.

Um das gesamte Spektrum der bikuspiden Aortenklappen zu erfassen, wurden die „unikuspiden“ Klappen in die Gruppe BAV-Typ 2/unikuspid aufgenommen.

Die folgenden vier Gruppen der BAV-Typen wurden in die Analyse eingeschlossen:

- BAV-Typ 0
- BAV-Typ 1 LR
- BAV-Typ 1 RN
- BAV-Typ 2/unikuspid LR/RN.

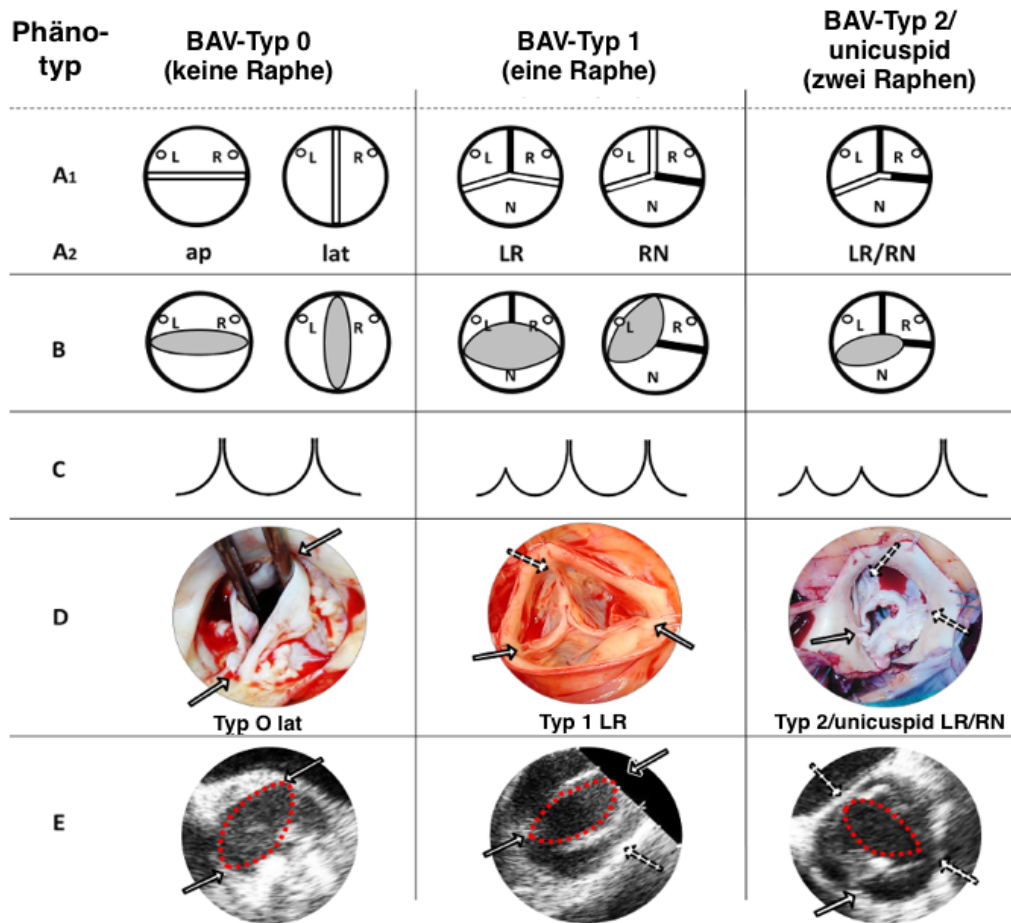


Abb. 4 Schematische Darstellung der häufigsten Typen der Klassifikation nach Sievers/Schmidtke [5].

- Zeile A1:** Orientierung und Anzahl der Raphen (Schwarze Linie)
- Zeile A2:** 1. Untergruppe der Klassifikation abhängig von der Anordnung der Kommissur/Raphe
- Zeile B:** Darstellung der charakteristischen „fischmaul“-artigen bikuspiden Klappenöffnungsfläche (graue Fläche)
- Zeile C:** Entwicklungsstadium der Kommissuren
- Zeile D:** Intraoperatives Bild der verschiedenen BAV-Typen (weiße Pfeile: normale Kommissur, dunkle Pfeile: pathologische Kommissur)
- Zeile E:** Beispiel des typischen TEE-Bildes der BAV-Typen, die in Zeile D dargestellt sind

Klassifikation der Aortendilatation

Zur Klassifikation der Konfiguration der Aortendilatation wurde eine modifizierte Form der Fazel Klassifikation benutzt, die bereits in der Einleitung beschrieben wurde [9]. Die für diese Studie vorgenommene Modifikation beinhaltet die Zusammenlegung der Typen II und III zu einer gemeinsamen Gruppe.

So werden in dieser Studie drei Gruppen der Aortendilatation betrachtet:

- Typ I Dilatation der Aortenwurzel (AoRd)
- Typ II+III Dilatation der Aorta ascendens (AAod)
- Typ IV Kombinierte Dilatation von Aortenwurzel und Aorta ascendens (AoRd+AAod)

In der **Abb. 5** werden diese drei möglichen Phänotypen der Aortendilatation bei BAV-Patienten, die in dieser Studie unterschieden werden und anhand der Aortographie-Bilder eingeteilt wurden, dargestellt. Ein Aortensegment wurde als dilatiert festgelegt, wenn der Durchmesser in der Aortographie sichtlich größer als normal war. Die maximalen (und durchschnittlichen) Durchmesser der Aorta ascendens und der Aortenwurzel waren für den Fazel-Typ I: 43 mm (36.3 ± 6.7 mm) und 54 mm (40.4 ± 6.5 mm), für den Fazel-Typ II + III: 70 mm (48.7 ± 6.1 mm) und 53 mm (38.4 ± 5.2 mm) und für den Fazel-Typ IV: 80 mm (53.3 ± 7.7 mm) und 71 mm (44.8 ± 7.0 mm).

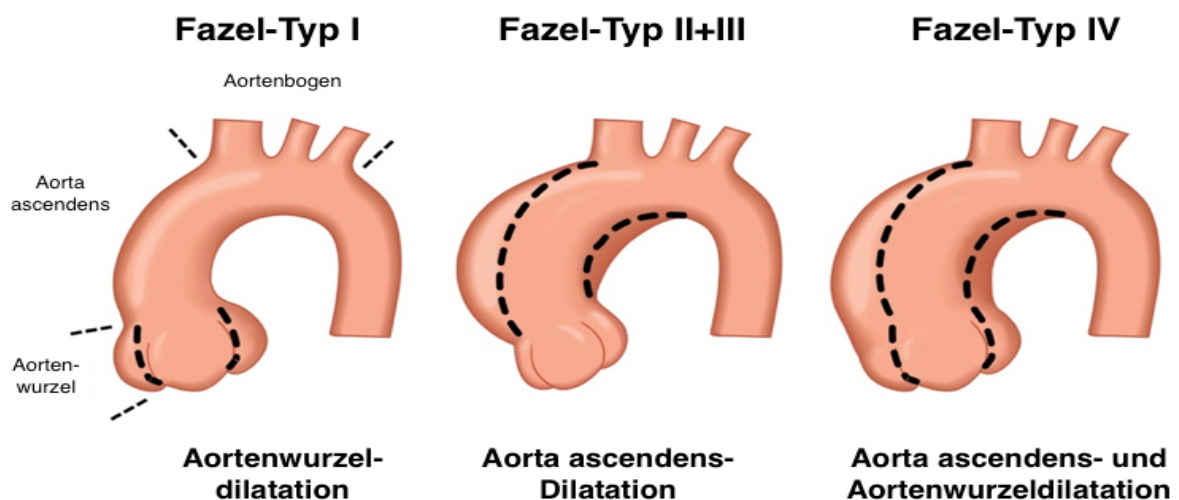


Abb. 5 Modifizierte Klassifikation der Aortendilatation nach Fazel [9]. Die Fazel-Typen II + III wurden zu einer Gruppe zusammengelegt. Die gestrichelte Linie zeigt die normalen Durchmesser.

Einteilung der Klappenhämodynamik

Die Klappenhämodynamik der bikuspiden Aortenklappen wurde durch präoperative echokardiographische Untersuchungen ermittelt und in vier verschiedene Gruppen kategorisiert:

- [S] Stenose (keine Insuffizienz > Grad 1, Öffnungsfläche $\leq 1 \text{ cm}^2$ oder mittlere Druckgradient $> 55 \text{ mmHg}$)
- [I] Insuffizienz (keine stenotischen Komponenten, ein maximaler Klappen-Druckgradient von 20 mmHg , keine sichtbare Kalzifikation auf der Klappe intraoperativ)
- [C] Kombination aus Stenose und Insuffizienz
- [N] Normale Klappenfunktion

2.4 Statistische Analyse

Um die Demographie der Patientenpopulation zu beschreiben, werden kategoriale Variablen als absolute und relative Häufigkeiten und die kontinuierlichen Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Die statistischen Tests wie T-Test, χ^2 -Test, Mann-Whitney U-Test, Analyse der Varianz und der Kruskal-Wallis-Test wurden eingesetzt, um Unterschiede in der Demographie der BAV-Gruppen zu identifizieren. Ein P-Wert kleiner als 0,05 wird als signifikant angesehen.

Die Drei-Dimensionen-Häufigkeitstabelle von den nominalskalierten Variablen BAV-Typ, Aortenkonfiguration und Klappenhämodynamik wurden erzeugt und anhand des multivariaten Verfahrens des log-linear Modells analysiert [34]. Das Log-lineare Modell ist ein Verfahren zur Untersuchung ungerichteter Zusammenhänge zwischen den nominalskalierten Daten [34].

Zur Auswertung einer möglichen Assoziation zwischen den drei Variablen wurde die Nullhypothese aufgestellt, dass die drei Variablen stochastisch unabhängig voneinander sind [BAV-Typ \perp Aortenkonfiguration \perp Klappenhämodynamik] und ermittelt, ob die Daten eine signifikante Evidenz für die Gegenhypothese bieten. Die Notation „ \perp “ steht abkürzend für „stochastisch unabhängig“.

Um die beobachteten und erwarteten Häufigkeiten sowie ihre Abweichungen in den Drei-Dimensionen-Häufigkeitstabellen darzustellen, wurden Mosaikfelder entworfen [35].

Die Mosaikfelder bieten bei der Auswertung eine quantitative Visualisierung der erwarteten Verteilung der Variablen, der beobachteten Verteilung, sowie die Richtung und die Größenordnung der beobachteten Abweichung (weitere Informationen im Ergebnis-Abschnitt und in den Abbildungs-Legenden **Abb. 6,7**). Zur Auswertung, bei welcher Kombination aus BAV-Typ, Aortenkonfiguration und Klappenhemodynamik eine signifikante Abweichung von der Nullhypothese (der gegenseitigen Unabhängigkeit) beobachtet wird, als auch um die Größe und Richtung der Abweichung zu ermitteln, wurden Standardisierte Pearson-Residuen berechnet [34] und als farbige Mosaikfelder dargestellt.

Für das log-linear Modell wurden die likelihood ratio (LR), X^2 , degree of freedom (df) und die P-Werte angegeben. Die P-Werte des zweiseitigen Tests wurden mit einem Signifikanzlevel von 0.05 angegeben.

Alle statistischen Analysen wurden durchgeführt mit der R-Version 3.1.1 (R Development Core Team 2014; R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria; 2014. available at: <http://www.R-project.org/>).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenpopulation

Die Demographie und die präoperativen Daten der Patienten sind in **Tab. 2** dargestellt.

Besonders auffällig war, dass Patienten mit dem BAV-Typ 2/unikuspid signifikant jünger waren als die Patienten der anderen BAV-Typen und seltener Hypertonie, Diabetes mellitus und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen aufwiesen.

Die Zwei-Dimensionen- (BAV-Typ und Aortenkonfiguration) und die Drei-Dimensionen-Kontingenztafel (BAV-Typ, Aortenkonfiguration und Klappenhämodynamik) sind in **Abb. 6 und 7** dargestellt.

Das Durchschnittsalter der Patienten wies signifikante Unterschiede ($p < 0.001$) zwischen den Gruppen der Klappenhämodynamik auf:

- | | |
|--|-------------------|
| - Gruppe mit Stenose | 62,2 ± 12,4 Jahre |
| - Gruppe mit Insuffizienz | 46,3 ± 14,4 Jahre |
| - Gruppe mit kombinierter Stenose und Insuffizienz | 57,2 ± 14,9 Jahre |

Ebenfalls unterschied sich die Häufigkeit des Aortenersatzes in den Gruppen der Klappenhämodynamik und kam in der Stenose-Gruppe signifikant seltener vor ($p < 0.001$):

- | | |
|--|-----------------------|
| - Gruppe mit Stenose | 17,0% ($p < 0.001$) |
| - Gruppe mit Insuffizienz | 35,4% |
| - Gruppe mit kombinierter Stenose und Insuffizienz | 30,7% |

Tab. 2 Demographie und präoperative klinische Daten der 828 Patienten.

	Total (n=828)	BAV-Typ 0 (n= 62)	BAV-Typ 1 (n=649)	BAV-Typ 2/unicuspid (n=117)	p-Wert
Alter (Jahre)	56.8 ± 15.0	55.0 ± 14.5	59.1 ± 14.3	45.0 ± 13.6	<0.001
Geschl. (m.)	631 (76.2)	47 (75.8)	499 (76.9)	85 (72.6)	0.615
BSA (m²)	1.977 ± 0.200 (n=797)	1.941 ± 0.197 (n=62)	1.980 ± 0.197 (n=620)	1.979 ± 0.197 (n=115)	0.344
Hypertonie	558 (67.4)	40 (64.5)	461 (71.0)	57 (48.7)	<0.001
LVEF (%)					0.050
< 30	20 (2.4)	0 (0)	20 (3.1)	0 (0)	
30 - 50	112 (13.5)	5 (8.1)	94 (14.5)	13 (11.1)	
> 50	662 (80)	56 (90.3)	504 (77.7)	102 (87.2)	
Unbekannt	34 (4.1)	1 (1.6)	31 (4.8)	2 (1.7)	
NYHA					0.392
I	220 (26.6)	21 (33.9)	165 (25.4)	34 (29.1)	
II	298 (36)	17 (27.4)	231 (35.6)	50 (42.7)	
III	247 (29.8)	22 (35.5)	196 (30.2)	29 (24.8)	
IV	24 (2.9)	1 (1.6)	20 (3.1)	3 (2.6)	
Unbekannt	39 (4.7)	1 (1.6)	37 (5.7)	1 (0.9)	
Diabetes	95 (11.5)	5 (8.1)	86 (13.3)	4 (3.4)	0.007
COPD	58 (7)	1 (1.6)	55 (8.5)	2 (1.7)	0.008

Daten dargestellt als n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung.

Tab. 3 Aortenkonfiguration unterteilt in alle beobachteten BAV-Phänotypen.

			Aortenkonfiguration			
			normal	AoRd	AAod	AoRd+AAod
BAV Phänotypen	BAV-Typ 0 ap	(n=27)	6 (22.2)	6 (22.2)	11 (40.7)	4 (14.8)
	BAV-Typ 0 lat	(n=30)	9 (30)	1 (3.3)	16 (53.3)	4 (13.3)
	BAV -Typ 1 LR	(n=536)	159 (29.7)	29 (5.4)	250 (46.6)	98 (18.3)
	BAV -Typ 1 NL	(n=10)	5 (50)	1 (10)	4 (40)	0 (0)
	BAV-Typ 1 RN	(n=101)	37 (36.6)	6 (5.9)	37 (36.6)	21 (20.8)
	BAV-Typ 2/unicuspid LR/NL	(n=4)	1 (25)	0 (0)	3 (75)	0 (0)
	BAV -Typ 2/unicuspid LR/RN	(n=106)	21 (19.8)	1 (0.9)	62 (58.5)	22 (20.8)
	BAV-Typ 2/unicuspid RN/NL	(n=3)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)

Daten dargestellt als n (%).

AoRd: Aortenwurzeldilatation, AAod: Dilatation der Aorta ascendens,
 ap: anterior/posterior, lat: lateral, L: linke Koronarsinus, R: rechte Koronarsinus,
 N: Nicht-Koronarsinus.

Tab. 4 Aortenkonfiguration unterteilt in die am häufigsten beobachteten BAV-Phänotypen und die Klappenhämodynamik

		Klappenhämodynamik			
BAV Phänotypen	Aortenkonfiguration	Stenose	Insuffizienz	Kombiniert Stenose und Insuffizienz	Total
BAV 0	Total	27 (100)	16 (100)	19 (100)	62 (100)
	Normal	6 (22.2)	3 (18.8)	7 (36.8)	16 (25.8)
	AoRd	1 (3.7)	5 (31.3)	1 (5.3)	7 (11.3)
	AAod	19 (70.4)	4 (25.0)	7 (36.8)	30 (48.4)
	AoRd+AAod	1 (3.7)	4 (25.0)	4 (21.1)	9 (14.5)
BAV 1 LR	Total	212 (100)	125 (100)	199 (100)	536 (100)
	Normal	64 (30.2)	33 (26.4)	62 (31.2)	159 (29.7)
	AoRd	4 (1.9)	19 (15.2)	6 (3.0)	29 (5.4)
	AAod	127 (59.9)	27 (21.6)	96 (48.2)	250 (46.6)
	AoRd+AAod	17 (8.0)	46 (36.8)	35 (17.6)	98 (18.3)
BAV 1 RN	Total	37 (100)	25 (100)	39 (100)	101 (100)
	Normal	18 (48.6)	4 (16.0)	15 (38.5)	37 (36.6)
	AoRd	0 (0)	6 (24.0)	0 (0)	6 (5.9)
	AAod	15 (40.5)	6 (24.0)	16 (41.0)	37 (36.6)
	AoRd+AAod	4 (10.8)	9 (36.0)	8 (20.5)	21 (20.8)
BAV 2/unicuspid	Total	34 (100)	3 (100)	69 (100)	106 (100)
LR/RN	Normal	6 (17.6)	0 (0)	15 (21.7)	21 (19.8)
	AoRd	0 (0)	0 (0)	1 (1.4)	1 (0.9)
	AAod	24 (70.6)	0 (0)	38 (55.1)	62 (58.5)
	AoRd+AAod	4 (11.8)	3 (100)	15 (21.7)	22 (20.8)

Daten dargestellt in n (%).

AoRd: Aortenwurzeldilatation, AAod: Dilatation der Aorta ascendens,

ap: anterior/posterior, lat: lateral, L: linke Koronarsinus, R: rechte Koronarsinus, N: Nicht-Koronarsinus.

3.2 Zusammenhang zwischen BAV-Typ und Aortenkonfiguration

Die Kreuztabelle (**Abb.6**) der BAV-Typen und der Aortenkonfiguration zeigt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den zwei Variablen (LR=20.8, 9 df, $p=0.01$; $X^2=19.7$, 9 df, $p=0.01$).

Die **Abb. 6 links** stellt die zwei Variablen (Aortenkonfiguration und BAV-Klassifikation) als Mosaik-Felder dar. Wenn die Null-Hypothese (Aortenkonfiguration \perp BAV-Typ) zutrifft, dann wäre die erwartete Verteilung wie in **Abb. 6 links** dargestellt. Die tatsächlich beobachtete Verteilung ist in der **Abb. 6 rechts** dargestellt und die Abweichung von der Nullhypothese ist als farbiges Mosaik markiert. Es zeigten sich signifikant mehr Patienten mit dem BAV-Typ 0 und einer Aortenwurzel-Dilatation (AoRd) als erwartet (Pearson's standardisierte Residuen >2).

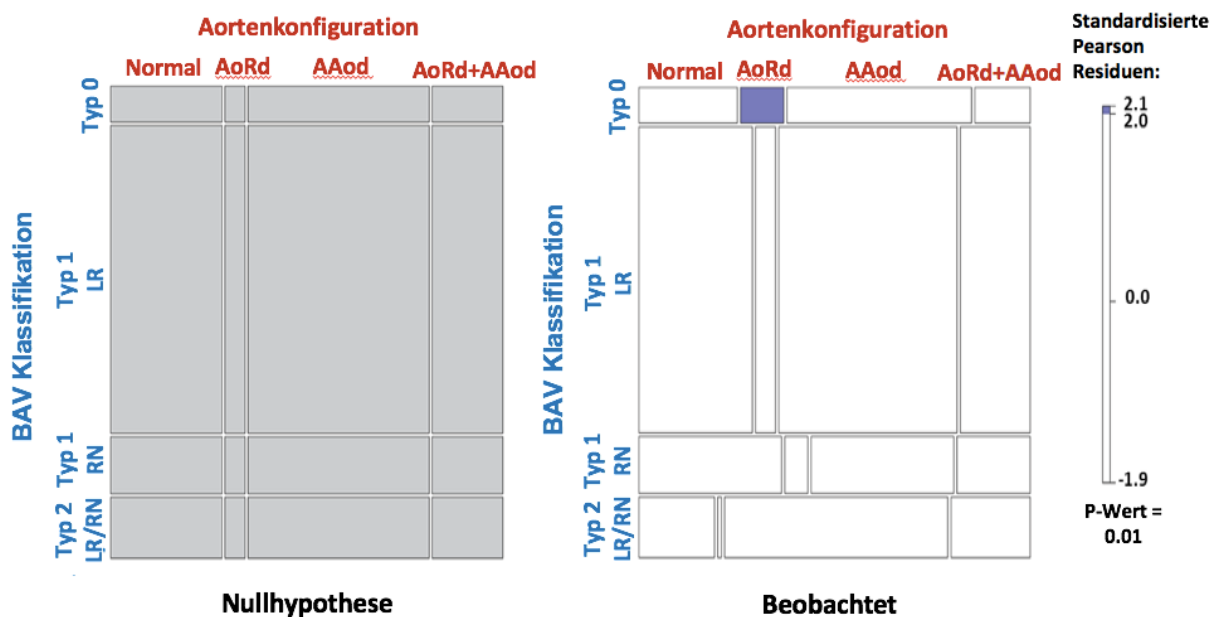


Abb. 6 Mosaik-Felder der erwarteten (links) und beobachteten (rechts) Verteilung der Variablen BAV-Typ und Aortenkonfiguration unter der Annahme der gegenseitigen Unabhängigkeit.

Die Größe der einzelnen Felder repräsentiert die Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen BAV-Typ und der jeweiligen Aortenkonfiguration. Signifikant mehr Patienten zeigten einen BAV-Typen 0 und eine Aortenkonfiguration mit Dilatation der Aortenwurzel (rechts) als unter der Annahme der Nullhypothese zu erwarten gewesen wäre. AoRd: Aortenwurzeldilatation, AAod: Dilatation der Aorta ascendens, ap: anterior/posterior, lat: lateral, L: linke Koronarsinus, R: rechte Koronarsinus, N: Nicht-Koronarsinus.

3.3 Zusammenhang zwischen BAV-Typ, Aortenkonfiguration und Klappenhämodynamik

Die Kreuztabelle mit den BAV-Typen, der Aortenkonfiguration und der Klappenhämodynamik (**Abb. 7**) zeigt eine statistisch signifikante Verbindung zwischen diesen drei Variablen (LR=208.3, 39 df, $p < 0.0001$; $X^2=226.6$, 39 df, $p < 0.0001$).

Die Ergebnisse sind in **Abb. 7** dargestellt.

Abb. 7 links stellt die Verteilung der drei Variablen dar, wenn die Nullhypothese (BAV-Typ \perp Aortenkonfiguration \perp Klappenhämodynamik) zutrifft.

Die tatsächlich beobachtete Verteilung ist dargestellt in **Abb. 7 rechts**.

Bestimmte Kombinationen der drei Variablen wurden signifikant häufiger beobachtet als erwartet (blau gefärbte Felder) und andere Kombinationen signifikant seltener (rot gefärbte Felder). Zum Beispiel wurde die Kombination BAV-Typ 1, Aorta ascendens- mit Aortenwurzeldilatation (AAod+AoRd) und Klappeninsuffizienz signifikant (Pearson's standardisierte Residuen > 2) häufiger (blau gefärbte Feld) und die Kombination BAV-Typ 1, Aorta ascendens Dilatation (AAod) und Klappeninsuffizienz signifikant seltener (rot gefärbte Feld) beobachtet als bei Unabhängigkeit der Variablen zu erwarten gewesen wäre.

Wenn bei der Klappenhämodynamik die Gruppen der Klappenstenose und der kombinierten Stenose und Insuffizienz zu einer Gruppe zusammengefügt wurden, blieben die Ergebnisse weitestgehend unverändert.

Insgesamt gibt es signifikante Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen den Variablen BAV-Typ, Aortenkonfiguration und Klappenhämodynamik.

Die Verteilung der am häufigsten beobachteten Kombinationen von BAV-Typ, Klappenhämodynamik und Aortenkonfiguration wird in **Abb. 8** gezeigt.

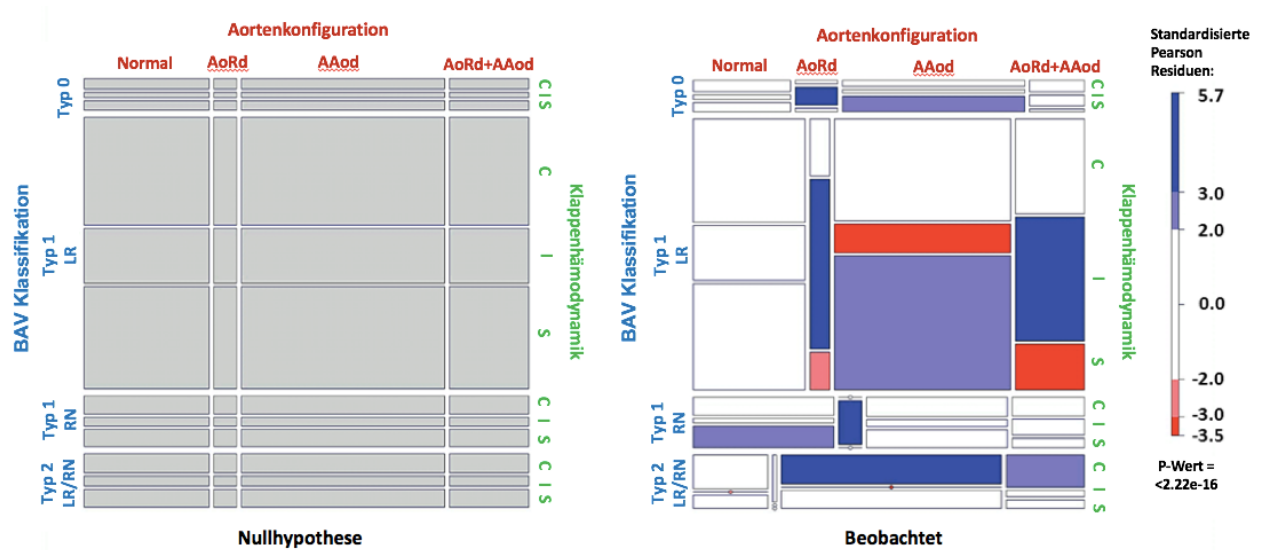


Abb. 7 Mosaik-Felder der erwarteten (links) und beobachteten (rechts) Verteilung der Variablen BAV-Typ, Aortenkonfiguration und Klappenhäodynamik der Patientenpopulation.

Die Größe jedes Feldes repräsentiert die Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen BAV-Typ, der jeweiligen Aortenkonfiguration und der jeweiligen Klappenhäodynamik.

AoRd: Aortenwurzeldilatation, AAod: Dilatation der Aorta ascendens, ap: anterior-posterior, lat: lateral, L: linke Koronarsinus, R: rechte Koronarsinus, N: Nicht-Koronarsinus, S: Stenose, I: Insuffizienz, C: Kombinierte Stenose und Insuffizienz.

Links:

Erwartete Verteilung unter der Annahme der gegenseitigen Unabhängigkeit (Nullhypothese).

Rechts:

Patientenpopulation tatsächlich beobachtete Verteilung.

Bestimmte Phänotypen traten signifikant häufiger (blau gefärbte Felder) oder seltener (rot gefärbte Felder) auf als erwartet.

Pearson's standardisierte Residuen zeigen Größe und Richtung (häufiger oder selteneres Auftreten) der Abweichung von der erwarteten Verteilung unter Annahme der gegenseitigen Unabhängigkeit.

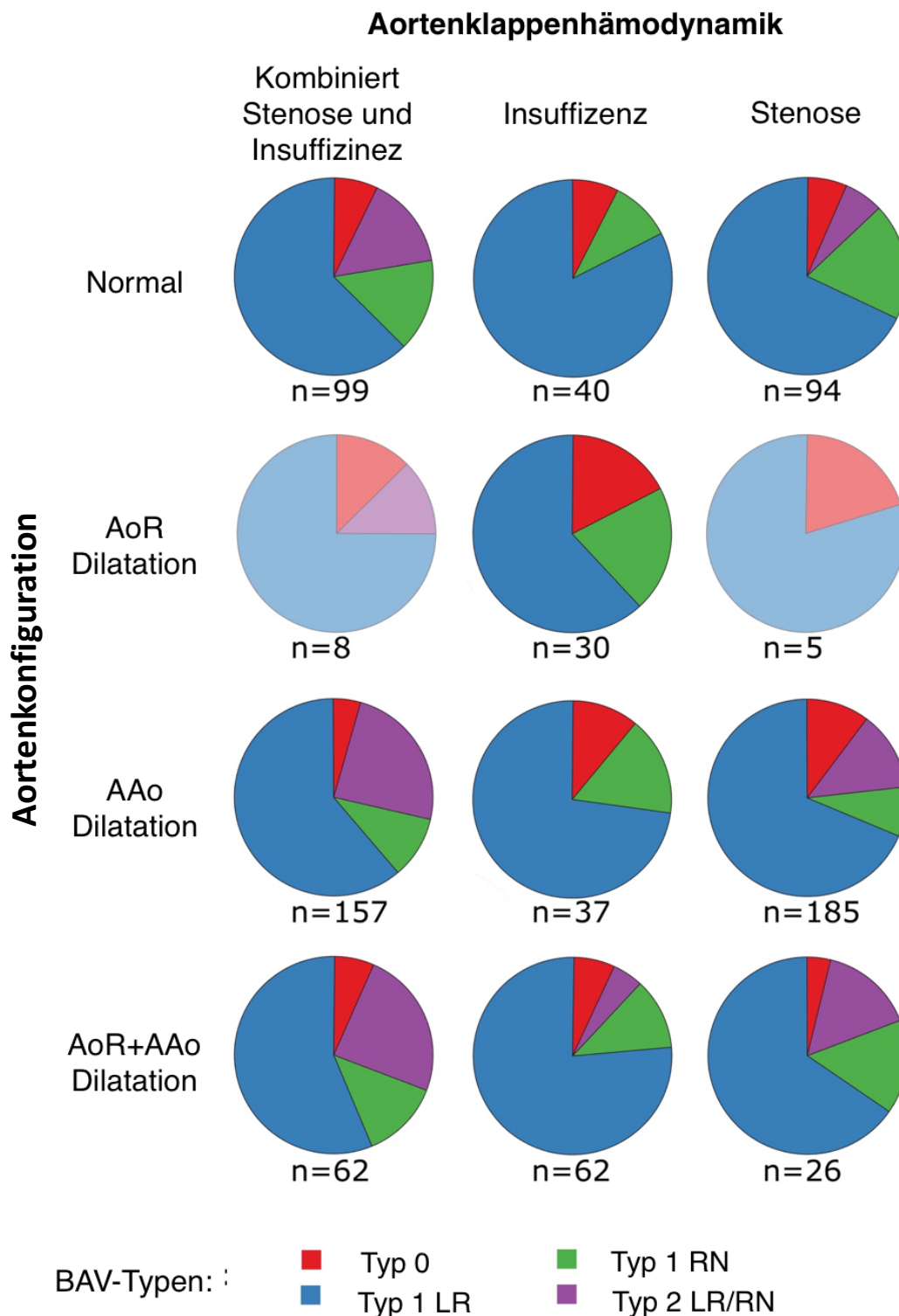


Abb. 8 Verteilung der BAV-Typen für jede mögliche Kombination der Variablen Klappenhämodynamik und Aortenkonfiguration. Kombinationen mit einer geringeren Patientenzahl ($n < 20$) sind grau dargestellt.

AAo: Aorta ascendens, AoR: Aortenwurzel, ap: anterior-posterior, lat: lateral, L: linke Koronarsinus, R: rechte Koronarsinus, N: Nicht-Koronarsinus.

4 Diskussion

Die bikuspidale Aortenklappe ist aufgrund der hohen Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung und der hohen Komplikationsrate der Klappe und der Aorta ascendens eine gesundheitsökonomisch relevante Erkrankung. Diese Studie an 828 intraoperativ klassifizierten BAV-Patienten erbrachte neue Erkenntnisse über die Zusammenhänge zwischen den Phänotypen der bikuspidalen Aortenklappe, der Aortenkonfiguration und der Klappenhämodynamik:

(1) Bei der alleinigen Analyse der BAV-Typen und der Aortenkonfiguration wurde keine klinisch bedeutungsvolle Assoziation zwischen den zwei Variablen gefunden.

(2) Bei Einbeziehung der Klappenhämodynamik in die statistische Analyse zur genaueren Diskriminierung der Variablen traten bestimmte signifikante Muster hervor (siehe **Abb. 7**).

(3) Stenotische BAV-Klappen (BAV-Typ 1 LR und Typ 0) sind assoziiert mit einer lokalisierten exzentrischen Aorta ascendens Dilatation.

(4) Insuffiziente BAV-Klappen sind entweder mit einer Aortenwurzeldilatation (BAV-Typ 0, Typ 1 LR oder Typ 1 RN) oder mit einer gemeinsamen Aorta ascendens- und Aortenwurzeldilatation (BAV-Typ 1 LR) assoziiert, selbst wenn nur eine milde Insuffizienz vorliegt.

(5) Kombinierte Stenosen und Insuffizienzen sind mit der Aortenwurzeldilatation und der gemeinsamen Aortenwurzels- und Aorta ascendens-Dilatation nur für den BAV-Typ 2/unicuspid assoziiert.

Zusammengefasst wurde bei ausschließlicher Betrachtung der Variablen BAV-Typ und Aortenkonfiguration keine relevante Assoziation gefunden, doch zeigte sich der Parameter der Klappenhämodynamik der bikuspidalen Aortenklappe als nützlich zur genaueren Diskriminierung der Variablen.

Auch die Kernfrage der genauen Ätiologie der BAV assoziierten Aortendilatation wurde weiter untersucht. Die aufgezeigte Assoziation von stenotischen Klappen zu lokalisierten Aorta ascendens-Dilatationen steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit Flussturbulenzen des Blutes über der defekten Klappe und würde für eine pathologische Hämodynamik als Ursache für die Aortopathie sprechen. Dagegen zeigten sich die insuffiziente Klappe des BAV-Typ 1 LR und die kombiniert stenotische und insuffiziente Klappe bei BAV-Typ 2/unicuspid bei

deutlich jüngeren Patienten, was eher für eine genetische Ätiologie der Aortendilatation spricht. Diese Ergebnisse haben eine Relevanz für die zukünftigen Diagnostik, Behandlung und Erforschung der bikuspiden Klappenerkrankung.

Diagnostik

Die Analyse der Assoziation zwischen BAV-Typ und Aortenkonfiguration erbrachte keine aussagekräftige Verknüpfung der Variablen (siehe **Abb. 6**). Es zeigte sich nur eine schwache Assoziation zwischen der Aortenwurzeldilatation (AoRd) und dem BAV-Typ 0 (siehe **Abb. 6**). Dies deutet an, dass es schwierig ist, ausschließlich vom BAV-Phänotyp die Aortenkonfiguration zu prognostizieren oder umgekehrt. Es deckt sich mit den Ergebnissen von Fazel *et al* [9] und Schaefer *et al* [36], die ebenfalls keinen definitiven Zusammenhang zwischen den verschiedenen BAV-Typen und der Aortenkonfiguration finden konnten. Jedoch zeigten sich signifikante Muster in der statistischen Analyse, sobald die Klappenhemodynamik zusätzlich zu den BAV-Typen und der Aortenkonfiguration in der Analyse berücksichtigt wurde. Der statistische Nachweis, dass stenotische BAV-Klappen signifikant mehr Aorta ascendens-Dilatationen (AAod) und weniger kombinierte Aortenwurzels- und Aorta ascendens-Dilatationen (AoR+AAod) zeigten, dagegen insuffiziente BAV-Klappen signifikant häufiger mit der Aortenkonfiguration der kombinierten Aortenwurzels- und Aorta ascendens-Dilatation (AoR+AAod) assoziiert waren, gibt Hinweise darauf, dass insuffiziente BAV-Klappen zu einer ausgedehnteren Aortopathie führen.

Die Annahme, dass Patienten, bei denen eine alleinige Aorta ascendens Dilatation (AAod) zusammen mit einer stenotischen BAV-Klappe festgestellt wurde, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einen BAV-Typ 1 LR oder BAV-Typ 0 aufweisen, kann in der Diagnostik der bikuspiden Aortenklappenerkrankung Anwendung finden.

Zudem liegt bei einer BAV mit kombiniert stenotisch und insuffizienten Klappenfunktion zusammen mit einer gemeinsame Aortenwurzels- und Aorta ascendens-Dilatation (AoR+AAod) höchstwahrscheinlich ein BAV-Typ 2/unicuspid vor.

Zwar wurde durch die Ergänzung des Parameters der Klappenhemodynamik eine bessere Diskriminierung der Variablen erreicht (siehe **Abb. 7** und **8**), doch konnte keine eigenständige Assoziation zwischen den verschiedenen BAV-Typen und

den verschiedenen Dilatationsmustern der Aorta gefunden werden. Eine direkte Voraussage der Aortenkonfiguration ausgehend vom BAV-Typ oder umgekehrt ist bei der klinisch heterogenen Ausprägungsformen der bikuspiden Aortenklappenerkrankung durch die Ergebnisse dieser Studie nicht möglich.

Behandlung

Aufgrund der heterogenen Ausprägung und der ungeklärten Ätiologie der Aortendilatation bei BAV-Patienten existiert noch kein einheitliches Therapiekonzept. Die genaue Ätiologie der Aortendilatation ist daher von großer klinischer Relevanz: Ist eine alleinige veränderte Hämodynamik der bikuspiden Aortenklappe ursächlich für die Aortendilatation, würde eine Korrektur der pathologischen Hämodynamik der BAV ein Fortschreiten der Dilatation unterbrechen und einen Aortenersatz unnötig machen. Bei genetisch bedingter Ätiologie muss ein aggressiveres Therapiekonzept mit Ersatz der Aorta ascendens in Betracht gezogen werden, um ein Fortschreiten der Aortendilatation zu stoppen und das Risiko für eine Dissektion oder Ruptur zu senken.

Das erhöhte Risiko von Aortenkomplikationen [37,38] beeinflusst die Diskussion über die bestmögliche Behandlung der Aortendilatation bei BAV-Patienten.

Der Aortenwurzel- und/oder Aorta ascendens-Ersatz führt zwar zu akzeptablen Ergebnissen, könnte aber das Operationsrisiko unnötig steigern und nachteilige Nebeneffekte für den Ventrikel und die übrige Aorta im Hinblick auf den Verlust der Windkesselfunktion haben. Die Rekonstruktion der Aorta, welche die Windkesselfunktion erhält [39], könnte indiziert sein bei Patienten mit einer stenotischen BAV und nur geringer Dilatation der Aorta ascendens-Konvexität, falls kein weiteres Fortschreiten der Dilatation nach der Klappenoperation mit Normalisierung der Klappenhämodynamik [40] zu erwarten wäre. Diese Ausgangssituation wäre vorstellbar bei dem stenotischen BAV-Typ 1 LR mit Aorta ascendens-Dilatation (AAoD) ausgelöst durch langjährige, durch die Klappenpathologie bedingte Schubspannung an der konvexen Aortenwand [41]. Dieses Vorgehen wäre sinnvoll, wenn die Klappenmorphologie und die daraus resultierenden Strömungsturbulenzen ursächlich für den Prozess der Aortendilatation ist.

Sowohl bei BAV-Patienten als auch bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe, die eine stenotische Klappe und eine geringe bis moderat dilatierte Aorta ascendens

aufweisen, besteht ein vergleichbar geringes Risiko für Aortenkomplikationen für bis zu 15 Jahren nach Aortenklappenersatz [42]. Diese Erkenntnis unterstützt eine weniger aggressive Behandlungsstrategie bei dieser Gruppe der BAV-Patienten bezüglich des Aortenersatzes. Wahrscheinlich wäre bei Patienten mit insuffizienten BAVs, besonders dem Typ 1 LR, ein längerstreckiger Aortenersatz im Falle einer Klappenoperation durch erfahrene Operateure erforderlich, da die Aortendilatation sowohl die Aortenwurzel als auch die Aorta ascendens betrifft. Auch findet sich diese Art der Dilatation besonders bei Patienten mit nur geringer Klappeninsuffizienz, was die Hämodynamik als Ursache der Dilatation unwahrscheinlich erscheinen lässt, und in jungen Patienten, was für eine genetische Ursache für diese Art der Aortopathie spricht. Beide Umstände erhöhen potentiell das Risiko einer Aortenkomplikation [43,44].

Das gleiche gilt für die Aortendilatation bei BAV-Typ 2/unicuspid-Patienten, welche ebenfalls signifikant jünger sind.

Obwohl der Durchmesser der Aorta wichtig ist bei der Entscheidungsfindung der bestmöglichen Behandlung der BAV assoziierten Aortendilatation, sollte er nicht das ausschließliche Kriterium sein [43,45]. Auch individuelle Risikofaktoren der Aortenklappe und der Aorta sollten berücksichtigt werden, um eine chirurgische Behandlungsstrategie mit Aussicht auf ein optimales Outcome zu finden.

Die Ergebnisse dieser Studie könnten helfen, die Indikationsstellung zukünftig weiter zu spezifizieren.

Forschung

Die Frage des genetischen Hintergrundes der BAV-assoziierten Aortopathie ist bis zum jetzigen Zeitpunkt unbeantwortet.

Francis *et al* konnten als erste die BAV-Aortopathie mit komplexen Genotypen korrelieren [46]. Zwar konnte kein Hauptgen für die BAV-Aortopathie identifiziert werden, dennoch ist die Entdeckung eines genetischen Hintergrundes von substanzieller Bedeutung. Dieses Wissen könnte zu einer medizinischen Behandlung führen, ähnlich der medizinischen Marfan-Behandlung, bei der die Aortopathie mit TGF- β -neutralisierenden Medikamenten erfolgreich eine Reduktion der Aortendilatation in Marfan-Maus-Modell bewirkte [47]. Zudem konnte ein positiver Effekt durch diese Medikamente bei pädiatrischen Marfan-Patienten beobachtet werden [48].

In diesem Zusammenhang konnten Loudon *et al* bei Patienten, bei denen die BAV medikamentös mit dem RAAS-inhibierenden Medikament Ramipril behandelt wurden, keinen signifikanten Einfluss auf die Progressionsrate der Aorta ascendens Dilatation zeigen [49]. In der Studie wurden allerdings nur Patienten mit stenotischen BAVs und Aorta ascendens-Dilatation betrachtet [49] und ein Therapieversuch bei insuffizienten BAVs könnte zu abweichenden Ergebnissen führen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie liefern einige Evidenz dafür, dass stenotische BAVs häufiger mit einer lokalisierten Aorta ascendens-Dilatation (AAod) assoziiert sind, was eine hämodynamische Beteiligung in der Ätiologie der Aortopathie, durch zur Konvexität gerichteten Fluss-bedingten Wandstress, wahrscheinlicher macht als einen genetischen Ursprung [41]. Die Erfolgsaussichten einer medikamentösen Therapie wären somit gering.

Neuere Studien weisen darauf hin, dass auch die klinisch unauffällige bikuspidale Aortenklappe mit abnormalen Flussmustern und asymmetrisch erhöhter Wandspannung in der Aorta ascendens assoziiert ist [10,13].

Bei 4D-MRT-Fluss-Messungen von Hope, die auch in der Lage waren, qualitative hämodynamische Veränderungen zu evaluieren, konnten bei bikuspiden Aortenklappen mit echokardiographisch normaler Klappenfunktion pathologische Strömungsverhältnisse in der Aorta ascendens gezeigt werden [50].

In der vorliegenden Studie waren in der Gruppe der insuffizienten BAVs 7 Patienten mit einem BAV-Typ 1 LR und einer kombinierten Aortenwurzel- und Aorta ascendens-Dilatation (AoR+AAod), die nur eine leichte Insuffizienz zeigten. Diese Patienten waren zudem die jüngsten in der Stichprobe. Das lässt vermuten, dass pathologische genetische Mechanismen, ähnlich wie bei Bindegewebserkrankungen, ursächlich für die schwerwiegende Aortopathie bei der „insuffizienten Gruppe“ sind. Da die BAV-Erkrankung ein breites Spektrum von heterogenen Krankheitsausprägungen besitzt, ist es bisher unmöglich, den Entstehungsmechanismus der Aortopathie bei BAV-Patienten ohne Widerspruch durch eine einzelne Theorie zu erklären.

Sievers postulierte, dass die Entstehung der Aortendilatation auf einem Zusammenspiel von prädisponierender anlagebedingter Aortopathie und veränderter Hämodynamik in der Aorta ascendens beruht [51].

Diese Theorie der kombinierten Entstehungsmechanismen könnte die ganze klinische Spannbreite der BAV-assoziierten Aortopathie erklären: Je nachdem, wie groß der Einfluss der einzelnen Komponenten (Hämodynamik und genetische Disposition) ist, kommt es zu unterschiedlichen Ausprägungen der Aortopathie [51]: Die Gene bestimmen die Qualität und damit hämodynamische Beeinflussbarkeit der Aortenwandstruktur. So kann ein Patient mit „guten Genen“ und somit robuster Aortenwand trotz schwerwiegender hämodynamischer Belastungen eine gesunde Aorta ohne Dilatationen aufweisen und ein Patient mit „schlechten Genen“ eine schwache Aortenwandstruktur besitzen, die bei den geringsten hämodynamischen Belastungen zur Dilatation neigt [51]. Da die hämodynamische Beeinflussung ein zeitabhängiger Faktor ist, fällt auch das Patientenalter bei der Ausprägung des klinischen Erscheinungsbildes ins Gewicht [51].

Einschränkungen

Die Studie weist einige methodische Einschränkungen auf. Die Klassifikation der Aortenkonfiguration beruht auf dem Konzept lokalisiert dilatierter Bereiche. Die Befundung, ob ein Aortensegment dilatiert war oder nicht, wurde zwar abhängig vom Aortendurchmesser in den Angiographie-Bildern jedoch nicht vom absoluten Wert des Durchmessers, sondern durch direkte Begutachtung und im Verhältnis zu den angrenzenden Segmenten bestimmt. Eine numerische statt einer visuellen Auswertung der Durchmesser wäre objektiver gewesen, jedoch zeigen Hinweise bezüglich der Aorta ascendens-Durchmesser, dass der Zusammenhang zwischen normal (erwartet), unnormal (unerwartet/selten) und „pathologisch“ überaus kompliziert ist und der erwartete Aorta ascendens-Durchmesser durch etliche Faktoren wie somato-metrische Charakteristiken, Geschlecht und Alter definiert ist.

Auch wurde die Aortographie als zweidimensionales Bildgebungsverfahren eingesetzt, um eine dreidimensionale Struktur zu beurteilen. Ein dreidimensionales Bildgebungsverfahren (z.B. Mehrschicht-CT oder 3D TEE) wäre bei der Beurteilung normaler oder dilatierter Aortensegmente überlegen gewesen. Trotz einer relativ großen Studienpopulation kam es zu Fallzahl-bedingten Einschränkungen, da sich durch die Unterteilung einige kleine Subgruppen ergaben, die die Aussagekraft der Analyse verzerren könnten.

5 Zusammenfassung

Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe (BAV) zeigen verschiedenartige Phänotypen der Klappe mit unterschiedlicher Hämodynamik und weisen unterschiedliche Aortenkonfigurationen auf. Das Ziel dieser Studie ist die Assoziation dieser Parameter zu untersuchen.

Zwischen Februar 1999 und April 2014 wurden bei 828 herzchirurgischen BAV-Patienten intraoperativ der BAV-Phänotyp, abhängig von der Anzahl und Anordnung der Raphen, klassifiziert. Durch die Auswertung präoperativer Aortographien und echokardiographischer Untersuchungen wurden die Aortenkonfiguration und die Klappenhämodynamik ermittelt.

Bei der Analyse der Variablen BAV-Phänotyp und Aortenkonfiguration zeigte sich eine schwache Assoziation nur für den BAV-Typ 0 und die Aortenwurzel-Dilatation (AoRd). Bei Einbeziehung der Klappenhämodynamik in die Analyse offenbarten sich einige signifikante Muster: Bei insuffizienten BAVs lag signifikant häufiger eine Aortenwurzeldilatation (AoRd) in den BAV-Typen 0, Typ 1 LR und Typ 1 RN vor, wohingegen die kombinierte Aortenwurzel- und Aorta ascendens-Dilatation (AoR+AAod) signifikant häufiger beim BAV-Typ 1 LR auftrat. In stenotischen BAVs wurde eine Aorta ascendens-Dilatation (AAod) mit signifikant höherer Frequenz im BAV-Typ 1 beobachtet. Bei der kombiniert stenotisch und insuffizienten Klappenhämodynamik war die alleinige Aorta ascendens-Dilatation (AAod) und die kombinierte Aortenwurzel- und Aorta ascendens-Dilatation (AoR+AAod) nur mit dem BAV-Typ 2/unikuspid signifikant assoziiert.

Die alleinige Assoziation zwischen den Parametern BAV-Typ und Aortenkonfiguration war schwach. Bei Einbeziehung der Klappenhämodynamik in die Analyse wurden signifikante Assoziationen sichtbar, die aber kein vollständiges Konstrukt ergaben. In stenotischen BAVs war die Aortendilatation häufiger ausschließlich in der Aorta ascendens lokalisiert, was die Theorie der veränderten Klappenhämodynamik als Ursache für die Aortendilatation unterstützt. Insuffiziente (auch gering insuffiziente) und kombiniert insuffiziente und stenotische BAV vom Typ 2/unikuspid zeigten eine Assoziation mit einer gravierenderen Aortopathie mit kombinierten Aortenwurzel- und Aorta ascendens-Dilatation (AoR+AAod) in jungen Patienten, was hinweisend für eine genetisch bedingte Ätiologie der Dilatation ist.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Tadros TM, Klein MD, Shapira OM: Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve. Pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation* 119, 880-890 (2009)
- [2] Nistri S, Basso C, Marzari C, et al.: Frequency of bicuspid aortic valve in young male conscripts by echocardiogram. *Am J Cardiol* 96, 718-721 (2005)
- [3] Tutar E, Ekici F, Atalay S, et al.: The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J* 150, 513-515 (2005)
- [4] Basso C, Boschello M, Perrone C, et al.: An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 93, 661-663 (2004)
- [5] Sievers HH, Schmidtke C: A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133, 1226–1233 (2007)
- [6] Oliver JM, Gallego P, Gonzalez A, et al.: Risk factors for aortic complications in adults with coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 44, 1641-1647 (2004)
- [7] Miller MJ, Geffner ME, Lippe BM, et al.: Echocardiography reveals a high incidence of bicuspid aortic valve in Turner syndrome. *J Pediatr* 102, 47-50 (1983)
- [8] Guiney TE, Davies MJ, Parker DJ, Leech GJ, Leatham A: The aetiology and course of isolated severe aortic regurgitation: a clinical, pathological, and echocardiographic study. *Br Heart J* 58, 358–368 (1987)
- [9] 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 distinct patterns and usually involves the transverse aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135, 901-907 (2008)
- [10] Nkomo VT, Enriquez-Sarano M, Ammash NM, Melton LJ 3rd, Bailey KR, Desjardins V, Horn RA, Tajik AJ: Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation a community-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23, 351–356 (2003)
- [11] 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* 102, 830–36 (1991)
- [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* 15, 594–600 (2006)
- [13] Bauer M, Siniawski H, Pasic M, Schaumann B, Hetzer R: Different hemodynamic stress of the ascending aorta wall in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve. *J Card Surg* 21, 218–220 (2006)

- [14] Della Corte A, Quarto C, Bancone C, Castaldo C, Di Meglio F, Nurzynska D, De Santo 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* 135, 8–18 (2008)
- [15] 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* 15, 20–27 (2006)
- [16] 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* 130, 504-511 (2005)
- [17] Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH, Otto CM: The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 94, 1634-1638 (2008)
- [18] 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* 99, 686–690 (2007)
- [19] Turina J, Hippenmeyer-Zingg I, Schönbeck M, Turina M: Severe aortic valve diseases and aortic isthmus stenosis in adults: incidence, clinical aspects and long-term results of surgical treatment. *Z Kardiol* 86, 676–683 (1997)
- [20] Bauer M, Pasic M, Meyer R, Goetze N, Bauer U, Siniawski H, Hetzer R: Morphometric analysis of aortic media in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 74, 58–62 (2002)
- [21] Roberts WC: The congenitally bicuspid aortic valve: a study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol* 26, 72–83 (1970)
- [22] Edwards JE: The congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 23, 485–488 (1961)
- [23] Ward C: Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 83, 81-85 (2000)
- [24] Wallby L, Janerot-Sjoberg B, Steffensen T, et al.: T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 88, 348-351 (2002)
- [25] Subramanian R, Olson LJ, Edwards WD: Surgical pathology of pure aortic stenosis: a study of 374 Cases. *Mayo Clin Proc* 59, 683-690 (1984)
- [26] Pomerance, A: Pathogenesis of aortic Stenosis and its relation to age. *Br Heart J* 34, 569–574 (1972)

- [27] Mautner GC, Mautner SL, Cannon RD, et al.: Clinical factors useful in predicting aortic valve structure in patients >40 years of age with isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 73, 194-198 (1993)
- [28] 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* 74, 14–26 (1999)
- [29] Olson LJ, Subramanian R, Edwards WD: Surgical pathology of pure aortic insufficiency: a study of 225 cases. *Mayo Clin Proc* 58, 835-841 (1984)
- [30] Person AD, Klewer SE, Runyan RB: Cell biology of cardiac cushion development. *International Review of Cytology* 243, 287–335 (2005)
- [31] Nistri S, Sorbo MD, Marin M, et al.: Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart* 82, 19-22 (1999)
- [32] Roberts CS, Roberts WC: Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol*, 17, 712–716 (1991)
- [33] Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, Eagle KA, et al.: 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive Summary. *J Am Coll Cardiol* 55, 1509–1544 (2010)
- [34] Agresti A: *Categorical Data Analysis*. Wiley, New York (2014)
- [35] Friendly M: Mosaic displays for multi-way contingency tables. *J Am Stat Assoc* 89, 190-200 (1994)
- [36] Schäfers HJ, Langer F, Aicher D, Graeter TP, Wendler O: Remodeling of the aortic root and reconstruction of the bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 70, 542–546 (2000)
- [37] Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, Eidem B, Edwards WD, Sundt TH 3rd, Enriquez-Sarano M: Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA* 306, 1104-1112 (2011)
- [38] Fedak PW, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J: Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 106, 900-904 (2002)
- [39] Walker T, Bail DH, Gruler M, Vonthein R, Steger V, Ziemer G: Unsupported reduction ascending aortoplasty: fate of diameter of the Windkessel function. *Ann Thorac Surg* 83, 1047-1053 (2007)
- [40] Charitos EI, Stierle U, Peterson M, Mohamed SA, Hanke T, Schmidtke C, Klotz S, Sievers HH: The fate of the bicuspid valve aortopathy after aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 45, e128-135 (2014)

- [41] Mahadevia R, Barker AJ, Schnell S, Entezari P, Kansal P, Fedak PW, Malaisrie SC, McCarthy P, Collins J, Carr J, Markl M: Bicuspid aortic cusp fusion morphology alters aortic three-dimensional outflow patterns, wall shear stress, and expression of aortopathy. *Circulation* 129, 673-682 (2014)
- [42] 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* 147, 276-282 (2014)
- [43] Sievers HH, Stierle U, Mohamed SA, Hanke T, Richard D, Schmidtke C, Charitos EI: Toward individualized management of the ascending aorta in bicuspid aortic valve surgery: the role of valve phenotype in 1362 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148, 2072-2080 (2014)
- [44] 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* 54, 653-659 (2013)
- [45] Braverman AC: Guidelines for management of bicuspid aortic valve aneurysms: what's the clinician to do? *Curr Opin Cardiol* 29, 489-491 (2014)
- [46] Francis C, Prapa S, Abdulkareem N, John S, Buchan R, Barton P, Jahangiri M, Gatzoulis MA, Pepper J, Cook SA: 95 Identification of likely pathogenic variants in patients with bicuspid aortic valve: correlation of complex genotype with a more severe aortic phenotype. *Heart* 100, A55-A56 (2014)
- [47] Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, Myers L, Klein EC, Liu G, Calvi C, Podowski M, Neptune ER, Halushka MK, Bedja D, Gabrielson K, Rifkin DB, Carta L, Ramirez F, Huso DL, Dietz HC: Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 312, 117-121 (2006)
- [48] Pees C, Laccone F, Hagl M, Debrauwer V, Moser E, Michel-Behnke I: Usefulness of losartan on the size of the ascending aorta in an unselected cohort of children, adolescents, and young adults with Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 112, 1477-1483 (2013)
- [49] Loudon M, Bull S, Joseph J, Francis J, Rider O, Karamitsos T, Prendergast B, Neubauer S, Myerson S: The effect of ramipril on the rate of aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease: results from a prospective, double blinded, randomised trial. *Heart* 100, A56 (2014)
- [50] Hope MD, Hope TA, Meadows AK, Ordovas KG, Urbania TH, Alley MT, Higgins CB: Bicuspid aortic valve: four-dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic flow patterns. *Radiology* 255, 53-61 (2010)
- [51] Sievers HH, Sievers HL: Aortopathy in bicuspid aortic valve disease - genes or hemodynamics? or Scylla and Charybdis? *Eur J Cardiothorac Surg* 39, 803-804 (2011)

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Seite
Abb. 1 Bikuspidale Aortenklappe.	1
Abb. 2 BAV-Klassifikation nach Sievers/Schmidtke.	3
Abb. 3 Klassifikation der Aortendilatation nach Fazel.	5
Abb. 4 Schematische Darstellung der häufigsten Typen der Klassifikation nach Sievers/Schmidtke.	12
Abb. 5 Modifizierte Klassifikation der Aortendilatation nach Fazel.	13
Abb. 6 Mosaik-Felder der erwarteten und beobachteten Verteilung der Variablen BAV-Typ und Aortenkonfiguration unter der Annahme der gegenseitigen Unabhängigkeit.	20
Abb. 7 Mosaik-Felder der erwarteten und beobachteten Verteilung der Variablen BAV-Typ, Aortenkonfiguration und Klappenhemodynamik der Patientenpopulation.	22
Abb. 8 Bedingte Verteilung der BAV-Typen für jede mögliche Kombination der Variablen Klappenhemodynamik und Aortenkonfiguration.	23

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle	Seite
Tab. 1 Klassifikationsschema der BAV nach Sievers/Schmidtke.	2
Tab. 2 Demographie und präoperative klinische Daten der 828 Patienten.	17
Tab. 3 Aortenkonfiguration unterteilt in alle beobachteten BAV-Phänotypen.	18
Tab. 4 Aortenkonfiguration unterteilt in die häufigsten beobachtete BAV-Phänotypen und die Klappenhamodynamik.	19

9 Abkürzungsverzeichnis

3D	3-Dimensional
4D	4-Dimensional
AAo	Aorta ascendens
AAod	Aorta ascendens-Dilatation
Abb.	Abbildung
ACC/ESC	American College of Cardiology and the European Society of Cardiology
AoR	Aortenwurzel
AoRd	Aortenwurzeldilatation
ap	anterior-posterior
BAV	bicuspid aortic valve (bikuspide Aortenklappe)
BSA	body surface area
C	kombinierte Stenose und Insuffizienz
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
ESC	European Society of Cardiology
Geschl.	Geschlecht
I	Insuffizienz
L	linke Koronarsinus
lat	lateral
LCA	linke Koronararterie
LDL	Low Density Lipoprotein
LVEF	left ventricular ejection fraction
m	männlich
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Nicht-Koronarsinus
NYHA	New York Heart Association Functional Classification
R	rechte Koronarsinus
RCA	rechte Koronararterie
S	Stenose
Tab	Tabelle
TEE	transösophageale Echokardiographie
TGF- β	Transforming growth factor beta
z.B.	zum Beispiel

10 Danksagung

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

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Dr. med. habil. Efstratos I. Charitos danke ich besonders für die hervorragende Betreuung und seine ständige Hilfsbereitschaft. Ohne seine fachliche Anleitung und die gute Zusammenarbeit wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Hans-H. Sievers, Direktor der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität Lübeck, für die Themenstellung und für die Bereitstellung von Materialien und Arbeitsplatz bedanken.

Ein großer Dank gilt außerdem Herrn Michael Diwoky und Herrn Tobias Frin für das Teilen Ihres Arbeitsplatzes, die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und stete Hilfsbereitschaft.

Bei meiner Familie und besonders meiner Mutter möchte ich mich herzlich bedanken für die uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung während meines gesamten Studiums und der Arbeit an meiner Promotion.

12 Publikation

Hans-Hinrich Sievers, Ulrich Stierle, Rebecca M.S. Hachmann, and Efstratios I. Charitos: New insights in the association between bicuspid aortic valve phenotype, aortic configuration and valve haemodynamics.
Eur J Cardiothorac Surg 49, 439-446 (2016)