

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus dem Universitären Herzzentrum Hamburg

Direktor: Prof. Dr. med. S. Blankenberg

Die konnatal bikuspidale angelegte Aortenklappe Gibt es klinische oder anatomische Prädiktoren der Aneurysmabildung?

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Nikolaus Heinrich Donatus Desai
aus Elmshorn

Hamburg, 2011

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.12.2011**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Y. von Kodolitsch

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. C. Detter

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. K. Sydow

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Anatomie und Epidemiologie der bikuspiden Aortenklappe	1
2. Publikation	4
3. Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Studienlage	10
3.1 Valvuläre Komplikationen	10
3.1.1 Aortenklappenstenose	10
3.1.2 Aortenklappeninsuffizienz	11
3.1.3 Endokarditis	12
3.2 Aneurysmabildung bei bikuspider Aortenklappe	12
3.2.1 Genetische Ursachen der Aneurysmabildung	13
3.2.2 Hämodynamische Ursachen der Aneurysmabildung	14
4. Zusammenfassung	15
5. Literaturverzeichnis	16
6. Danksagung	21
7. Lebenslauf	22
8. Eidesstattliche Erklärung	23

1. Einleitung

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den Zusammenhang von Aneurysmabildung in der aufsteigenden Aorta und Klappenfunktionsstörungen bei erwachsenen Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe zu untersuchen. Die Ergebnisse wurden im „International Journal of Cardiology“ publiziert (siehe Kapitel 2).

Diese Dissertationsschrift stellt eine Ergänzung und Vertiefung der Originalpublikation dar. Daher wird anders als in der Publikation selbst genauer die Anatomie und Morphologie der bikuspiden Aortenklappe beschrieben, da diese in der Publikation nur kurz erwähnt werden konnten. Dabei wird besonders auf die möglichen Komplikationen eingegangen, die durch eine bikuspidale Aortenklappe entstehen können. Zudem werden unsere publizierten Ergebnisse in die aktuelle Studienlage (Stand: Sommer 2011) eingeordnet. Bezüglich der schwerwiegendsten Komplikation bei bikuspiden Aortenklappen, der Aneurysmabildung, wird abschließend der aktuelle Diskurs über mögliche Pathomechanismen der Aneurysmabildung im Kontext zu unseren Ergebnissen dargestellt.

1.1 Anatomie und Epidemiologie der bikuspiden Aortenklappe

Physiologisch besteht die Aortenklappe aus drei Taschen und wird daher als trikuspid bezeichnet. In der Bevölkerung weisen 0,5 % bis 2,0 % [2-6] aller Menschen eine sogenannte bikuspidale Aortenklappe auf. Diese entsteht durch die Fusion zweier Taschen während der Valvulogenese, wodurch de facto nur zwei Taschen ausgebildet werden [7]. An der Fusionsstelle lässt sich bei einem hohen Prozentsatz der Patienten echokardiographisch oder intraoperativ eine narbige Struktur nachweisen, die als Raphe bezeichnet wird. Durch diese Fehlanlage kommt es zur Ausprägung einer bikuspiden Aortenklappe, welche meist zwei ungleich große Taschen aufweist [8] (siehe Abbildung 1).

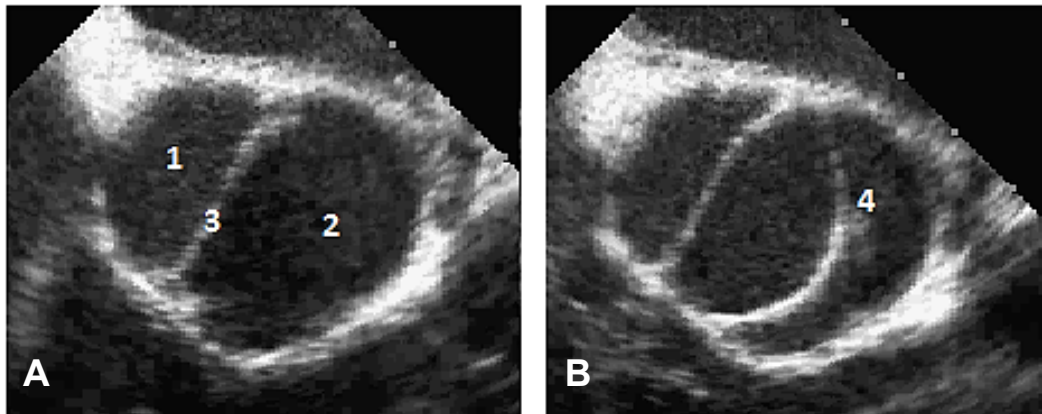


Abbildung 1: Bikuspidale Aortenklappe in der transösophagealen Echokardiographie
 A: im geschlossenen Zustand, B: im sich öffnenden Zustand
Legende: 1= nicht koronare Tasche
 2= fusionierte links- und rechtskoronare Tasche
 3= Klappenschluss
 4= Raphe

Anhand der Lage zu den Koronararterien lassen sich die drei Taschen der Aortenklappe in eine rechtskoronare, linkskoronare und nichtkoronare Tasche einteilen. Bei einer Fusion zweier der drei Taschen sind je nach Ort der Fusion drei verschiedenen Typen der bikuspiden Aortenklappen möglich. Die Einteilung erfolgt nach dem folgenden Schema:

Typ I: Fusion der rechts- und linkskoronaren Tasche (R-L), häufigste Variante [9-13]

Typ II: Fusion der rechts- und nichtkoronaren Tasche (R-N) [9-13]

Typ III: Fusion der links- und nichtkoronaren Tasche (L-N), sehr seltene Variante [9, 10, 12, 13]

Abbildung 2 verdeutlicht die anatomischen Verhältnisse nochmals schematisch.

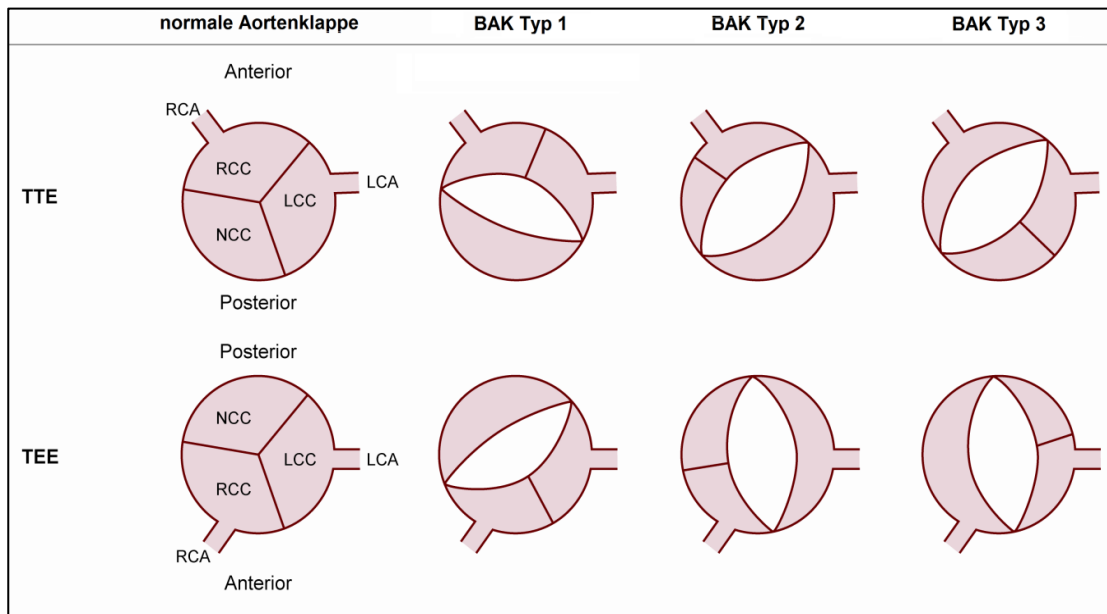


Abbildung 2: Einteilung der bikuspiden Aortenklappen

Legende: LCC= linkskoronare Tasche
 NCC= nichtkoronare Tasche
 RCC= rechtskoronare Tasche
 LCA= linke Koronararterie
 RCA= rechte Koronararterie

modifizierte Abbildung von Kodolitsch Y, et al. (2010) Aortic aneurysms after correction of aortic coarctation: a systematic review. Vasa. 39(1): p. 3-16. [1] mit Genehmigung

Anzumerken ist, dass die Unterscheidung zwischen Typ II und III nur anhand der Raphe erfolgt. Echokardiographisch erweist sich die Unterscheidung technisch bedingt häufig als schwierig und ist nach unserer Erfahrung nicht zuverlässig reproduzierbar. Daher wurde in unserer Studie auf die Unterscheidung zwischen Typ II und dem seltenen Typ III verzichtet.

Die Häufigkeitsverteilung der drei Typen ist in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. Bei dieser Aufstellung handelt es sich um das Ergebnis eines systematischen Reviews der Literatur. Es wurde eine Medline Recherche durchgeführt (Suchbegriffe: bicuspid, aortic, valve, morphology.) und dabei alle aktuellen Publikationen mit über 50 Personen mit bikuspiden Aortenklappen und Informationen über den Klappentyp berücksichtigt.

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der drei Typen der bikuspiden Aortenklappe (BAK), N (%)

Autor	N _{BAK}	Typ 1 (R-L)	Typ 2 (R-N)	Typ 3 (L-N)
Ciotti 2006 [9]	117	69 (59)	43 (36,7)	5 (4,4)
Fernandes 2004 [10]	1135	799 (70,4)	320 (28,2)	16 (1,4)
Jassal 2009 [11]	89	63 (70,8)	26* (29,2)	*
Russo 2008 [12]	115	85 (73,9)	28 (24,3)	2 (1,8)
Schaefer 2008 [13]	192	152 (79,3)	39 (19,4)	1 (0,5)
Thanassoulis 2008 [14]	156	95 (61,0)	33 (21,3)	26 (16,9)
eigene Ergebnisse	83	62 (74,7)	21* (25,3)	*

* Keine Unterscheidung zwischen Typ II und Typ III

Während in früheren Studien beim Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe von einem Fehler in der Valvulogenese ausgegangen wurde, geben neuere Studien Hinweise auf eine genetische Ursache. Gegenwärtig wird davon ausgegangen, dass den drei Typen der bikuspiden Aortenklappe unterschiedliche genetische Entitäten zu Grunde liegen [15]. Die genauen genetischen Hintergründe zur Ausbildung der drei Typen sind jedoch bislang ungeklärt.

2. Publikation

An dieser Stelle möchte ich auf das von uns im „Journal of Cardiology“ veröffentlichte Manuskript verweisen. Der Artikel ist auf den nächsten fünf Seiten abgedruckt, da ich auf die dort publizierten Ergebnisse im Anschluss näher eingehen möchte.

Im Anschluss an diesen Artikel erfolgen eine genauere Beschreibung der möglichen Komplikationen sowie eine Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Studienlage.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Ascending aortic aneurysm and aortic valve dysfunction in bicuspid aortic valve disease

Ali Aydin ^{a,1}, Nikolaus Desai ^{a,1}, Alexander M.J. Bernhardt ^a, Hendrik Treede ^a, Christian Detter ^a, Sara Sheikhzadeh ^a, Meike Rybczynski ^a, Mathias Hillebrand ^a, Victoria Lorenzen ^a, Kai Mortensen ^c, Peter N. Robinson ^d, Jürgen Berger ^b, Hermann Reichenspurner ^a, Thomas Meinertz ^a, Stephan Willems ^a, Yskert von Kodolitsch ^{a,*}

^a Centre of Cardiology and Cardiovascular Surgery, University Hospital Eppendorf, Hamburg, Germany

^b Department of Medical Biometry and Epidemiology, University Hospital Eppendorf, Hamburg, Germany

^c Medical Clinic II, University of Lübeck, Germany

^d Institute of Medical Genetics, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 March 2011

Received in revised form 27 June 2011

Accepted 3 July 2011

Available online xxxx

Keywords:

Bicuspid aortic valve

Aortic dilatation

Aortic valve stenosis

Aortic valve regurgitation

Surgery

ABSTRACT

Background: The relationship of aortic valve dysfunction and ascending aortic aneurysm is unclear in adults with bicuspid aortic valve disease.

Methods: We retrospectively studied 134 consecutive out-patients (98 men, 36 women aged 43 ± 18 years) with bicuspid aortic valve disease. To investigate the relationship of ascending aortic aneurysm and aortic valve dysfunction we exclusively considered severe pathologies that required treatment by surgical or percutaneous intervention.

Results: Of 134 patients, 39 had aortic valve dysfunction without concomitant ascending aortic aneurysm which had been treated previously with isolated valve surgery or percutaneous valvuloplasty comprising 25 patients with aortic stenosis (19%) and 14 patients with aortic regurgitation (10%). Conversely, 26 patients had ascending aortic aneurysm which had been treated previously with aortic surgery (19%). Of these, ascending aortic aneurysm was associated with severe aortic stenosis in 13 patients and with severe aortic regurgitation in 7 patients, whereas aneurysm was unrelated to severe aortic valve dysfunction in the remaining 6 patients including 2 without any degree of aortic valve dysfunction. The maximal aortic diameters were similar at the time of aortic surgery irrespective of presence of severe aortic valve dysfunction ($P = .527$). Other characteristics of patients with ascending aortic aneurysm were also similar irrespective of presence or type of aortic valve dysfunction.

Conclusion: The majority of patients with bicuspid aortic valve disease exhibit ascending aortic aneurysm in conjunction with severe aortic valve dysfunction. However, in our study 6 of 134 (5%) of persons with bicuspid aortic valve disease developed ascending aortic aneurysm without aortic valve dysfunction.

© 2011 Published by Elsevier Ireland Ltd.

1. Introduction

Bicuspid aortic valve disease is present in 0.5% to 2% of the normal population, and affected adults are at risk for aortic valve dysfunction (AVD) both with severe stenosis and regurgitation [1]. Moreover, the aorta of patients with bicuspid aortic valve disease exhibits larger diameters [2], reduced arterial elasticity [3,4] and increased degeneration of the aortic medial layer [5]. It is unclear, however whether

these aortic changes relate to hemodynamic forces from aortic valve dysfunction or whether such aortic abnormalities relate to aortic tissue weakness resulting from genetic defects. Accordingly, there is no consensus whether bicuspid aortic valve disease carries a significant risk for aortic dissection and rupture independently of AVD and whether it is justified to replace the proximal aorta at lower thresholds than in patients with a tricuspid aortic valve even despite the absence of severe AVD [6–8]. We investigated 134 consecutive persons with bicuspid aortic valve disease to elucidate the relationship of ascending aortic aneurysm (ACA) and AVD. To this end we considered ACA and AVD only in those patients who required surgical or percutaneous intervention and we compared their findings to persons with bicuspid aortic valve disease who did not exhibit severe aortic or aortic valve pathology and who did not require surgery or intervention.

* Corresponding author at: Centre of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Department of Cardiology/Angiology, University Hospital Hamburg - Eppendorf, Hamburg, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany. Tel.: +49 40 7410 57328; fax: +49 40 7410 54840.

E-mail address: kodolitsch@uke.de (Y. von Kodolitsch).

¹ Both authors contributed equally to this work.

2. Methods

We considered all patients for inclusion in our analysis that we identified with bicuspid aortic valve disease during a three-year interval at our out-patient unit. Of 190 consecutive out-patients with bicuspid aortic valve disease we excluded 23 individuals because surgical reports of previous aortic valve surgery or percutaneous valvuloplasty were not available, 13 because they fulfilled criteria of syndromes such as Marfan, Turner, Noonan or Down, 12 because they exhibited complex cardiovascular malformations including unrepaired aortic coarctation, and 8 because they had undergone percutaneous valvuloplasty for aortic valve stenosis at an age <16 years. The remaining 134 individuals constituted our study group that comprised 98 men and 36 women with a mean age of 43 ± 18 years (median 43, range 16–77 years, Table 1).

To investigate the relationship of ACA and AVD we exclusively considered severe pathologies that required surgery or intervention. Thus, we screened patient files for any surgery or intervention at the site of the aortic valve or the ascending aorta. Severe AVD was present with previous aortic valve replacement or aortic valve reconstruction or with previous percutaneous balloon aortic valvuloplasty [9] as detailed in Table 1. ACA was present with previous aortic surgery comprising ascending aortic reduction aortoplasty both with (3 patients) or without external reinforcement (7 patients) [10], isolated supracoronary replacement of the ascending aorta (2 patients), supracoronary replacement of the ascending aorta combined with aortic valve replacement according to Wheat (6 patients) [11], replacement of the ascending aorta and aortic valve with a valved conduit and direct reimplantation of the coronary arteries according to Bentall (4 patients) [12], or a valve-sparing root replacement according to David and as classified David-I according to Miller (4 patients; Table 1) [13].

We assessed clinical variables from patient files and original echocardiographic recordings at the time directly before surgery or intervention and in the remaining individuals we assessed these variables from the time of their visit at our out-patient unit during the study period. We present body weight and body height as documented in the files, using these data to calculate body mass index and body surface area [14]. Any documentation of inhalative intake of nicotine for ≥ 1 year within the last 10 years was considered to be a positive history of smoking. Fasting lipid levels and resting blood pressures had been obtained at our institution, and the use of antihypertensive medication was recorded if there was any documented intake of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, or angiotensin-receptor blockers of any dosage and at any combination of these drugs. We screened all patient files for a history of correction of coarctation of the aorta.

We re-evaluated preoperative or ambulatory echocardiographic recordings to assess maximum diameters of the aorta at the level of the aortic root and at the proximal ascending aorta as described by Roman et al [15]. We calculated 95th percentiles of normal diameters at the aortic sinuses and at the level of the ascending aorta as proposed by Biaggi et al [16], and we considered aortic aneurysm with any of the observed aortic diameters >95th percentile of these calculated normal diameters. We diagnosed a bicuspid aortic valve according to classical criteria on 2-dimensional echocardiograms [17], and as recorded during surgery. We documented fusion of the right and left coronary cusp (R–L type), or fusion of the right and non-coronary cusp (R–N type) as described by Fernandez et al [18]. We identified mild or moderate aortic valve stenosis or regurgitation according to current recommendations [21]. During re-

evaluation we resolved incongruent findings by re-evaluating our measurements jointly with 2 additional echocardiographers using a consensus method. When echocardiographic images were not available for reevaluation, we derived echocardiographic data from patient files.

Unless otherwise specified, we expressed quantitative data as means ($\pm$ standard deviation), and qualitative data as numbers and proportions (percentage). We compared qualitative data by the Freeman-Halton test and quantitative data by the Kruskal-Wallis test (Tables 2 and 3). We considered *P* values as descriptive measures with a value *P* < .05 as an indicator of inhomogeneity between groups of patients. We used SPSS software (SPSS for Windows, Release 17.0, SPSS Inc. 1993 to 2007, Chicago, Illinois) for all statistical analyses. The authors of this manuscript have certified that they comply with the Principles of Ethical Publishing in the International Journal of Cardiology [19].

3. Results

Of 134 patients, 39 had severe AVD without ACA which had been treated previously with isolated valve surgery or percutaneous valvuloplasty comprising 25 patients with aortic stenosis (19%) and 14 patients with aortic regurgitation (10%; Table 1). Conversely, 26 patients had ACA which had been treated previously with aortic surgery (19%). Of the remaining 69 patients without severe AVD or ACA, 8 patients had previously undergone surgery for aortic valve endocarditis (6%), whereas the remaining 61 individuals had not undergone any operation or intervention (46%).

Demographic and clinical variables were similar in severe AVD with previous surgery or intervention for aortic stenosis, in severe AVD with previous surgery for aortic regurgitation and in patients without severe AVD (Table 2). However, the ascending aortic diameters tended to be larger in AVD with severe aortic stenosis (*P* = .085), and the R–L type of bicuspid aortic valve was somewhat more frequent in AVD with severe aortic regurgitation (*P* = .08). Interestingly, ACA was present in 13 of 38 patients with severe aortic stenosis (34%), in 7 of 21 patients with severe aortic regurgitation (33%), and in 6 of 75 patients without severe AVD (6%; *P* = .001). The diameters of the aortic root (*P* = .004) and of the ascending aorta were significantly larger in patients with ACA than in patients with severe AVD without ACA (*P* < .001; Fig. 1).

Of the 26 patients with ACA 13 individuals had concomitant severe aortic stenosis, 7 had concomitant severe aortic regurgitation, and 6 did not exhibit any severe AVD. Of these 6 patients 4 exhibited mild

Table 1

Severe aortic valve dysfunction (AVD) or ascending aortic aneurysm (ACA), or both in 134 adults with bicuspid aortic valve disease.

Pathology	All persons	Males	Median age, years (range)	Aortic valve surgery or valvuloplasty		
				Bileaflet device	Biological device	Other
Total number of patients	134	98	43 (16–77)			
Severe aortic valve stenosis	25 (19%)					
- Isolated stenosis	12	5	46 (16–61)	5	3	4 ¹
- Leading stenosis	13	10	52 (19–74)	5	6	2 ²
Severe aortic valve regurgitation	14 (10%)					
- Isolated regurgitation	11	10	42 (20–71)	2	5	4 ²
- Leading regurgitation	3	3	34 (17–75)	3		
Ascending aortic aneurysm	26 (19%)					
- With severe aortic valve stenosis ^a	13	10	59 (24–73)	5	7	1 ²
- With severe aortic valve regurgitation ^b	7	5	51 (18–67)	4	2	1 ³
- Without severe aortic valve dysfunction ^c	6	3	43 (35–60)			
Aortic valve endocarditis	8 (6%)	7	26 (17–55)	2	4	2 ²
No severe aortic or aortic valve pathology	61 (46%)	43	39 (16–77)*			

Other AVD comprised:

¹Percutaneous balloon aortic valvuloplasty.

²Ross operation.

³Aortic valve resuspension.

PAS comprised:

^aAscending aortic aneurysm with previous aortic reduction aortoplasty with (N = 1) or without external reinforcement (N = 6), Wheat procedure (N = 5), or Bentall procedure (= 1). Five of 13 persons exhibited grad II aortic regurgitation in addition to their severe aortic valve stenosis.

^bAscending aortic aneurysm with previous aortic reduction aortoplasty with (N = 2) or without external reinforcement (N = 1), Wheat procedure (N = 1), or Bentall procedure (N = 3). None of these 7 patients exhibited any degree of concomitant aortic valve stenosis.

^cAscending aortic aneurysm with previous supracoronary replacement of the aorta without aortic valve replacement (N = 2), or with a David-I procedure (N = 4).

Please cite this article as: Aydin A, et al, Ascending aortic aneurysm and aortic valve dysfunction in bicuspid aortic valve disease, Int J Cardiol (2011), doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.018

Table 2
Characteristics of 134 persons according to severe aortic valve dysfunction (AVD).

Characteristic	Severe aortic valve dysfunction			<i>p</i> ³
	None ^{1,2} (N = 75)	Stenosis ² (N = 38)	Regurgitation ² (N = 21)	
Male sex	55 (73%)	25 (66%)	18 (86%)	.255
Age (years)	41 ± 17	47 ± 18	45 ± 20	.149
Body height (m)	176 ± 11	174 ± 8	178 ± 9	.476
Body weight (kg)	76 ± 16	76 ± 15	76 ± 15	.152
Body mass index (kg/m ²)	24 ± 4	25 ± 4	25 ± 4	.093
Body surface area (m ²)	1.92 ± .24	1.92 ± .19	2 ± .15	.280
History of smoking	17 (37%)	15 (54%)	6 (40%)	.365
Total cholesterol (mg/dl)	191 ± 59	193 ± 58	167 ± 56	.524
High-density lipoprotein cholesterol (mg/dl)	51 ± 12	50 ± 13	39 ± 17	.175
Low-density lipoprotein cholesterol (mg/dl)	118 ± 37	125 ± 62	87 ± 46	.259
Systolic blood pressure (mmHg)	130 ± 20	130 ± 22	133 ± 25	.848
Diastolic blood pressure (mmHg)	78 ± 11	81 ± 15	74 ± 18	.229
Intake of antihypertensive medication	24 (55%)	10 (48%)	6 (50%)	.863
Previous surgery for aortic coarctation	17 (23%)	16 (16%)	3 (14%)	.554
Left ventricular ejection fraction (%)	58 ± 13	54 ± 9	60 ± 7	.561
Aortic root diameter (mm)	36 ± 7	34 ± 7	36 ± 4	.587
Ascending aortic diameter (mm)	38 ± 9	43 ± 8	41 ± 9	.085
Bicuspid valve R–L type (vs R–N type)	37/45 (82%)	16/27 (59%)	9/11 (82%)	.080
Surgery for ascending aortic aneurysm	6 (8%)	13 (34%)	7 (33%)	.001

¹ Including patients with surgery for aortic valve endocarditis.

² Including patients with concomitant ascending aortic aneurysm.

³ Freeman-Halton test for categorical variables and the Kruskal-Wallis test for continuous variables.

Table 3
Characteristics of 26 patients with ascending aortic aneurysm (ACA).

Characteristic	Ascending aortic aneurysm			<i>P</i> ^a
	No. AVD (N = 6)	Aortic valve stenosis (N = 13)	Aortic valve regurgitation (N = 7)	
Male sex	5	10	5	.994
Age (years)	44 (39–60)	59 (24–73)	51 (18–67)	.344
Aortic valve stenosis				.001
- mild degree	1			
- moderate degree				
- severe degree		13		
Aortic valve regurgitation				.001
- mild degree	1	4		
- moderate degree	1	5		
- severe degree			7	
Previous surgery for aortic coarctation	1	1	1	.821
Aortic root diameter (mm)	41 (37–61)	38 (30–46)	43 (38–48)	.204
Ascending aortic diameter (mm)	49 (37–71)	47 (43–57)	52 (35–65)	.852
Bicuspid valve R–L type (vs R–N type)	3/4	6/11	4/5	.549
Aortic root >95th percentile	4/5	3/6	2/3	.583
Ascending aorta >95th percentile	5/6	11/11	6/6	.227
Diameter ascending aorta > aortic root	4/5	6/7	2/3	.788

Quantitative data are given as median and range.

AVD indicates severe aortic valve dysfunction.

^a Freeman-Halton test for categorical variables and the Kruskal-Wallis test for continuous variables.

aortic stenosis or mild aortic regurgitation whereas 2 did not exhibit any degree of aortic regurgitation or stenosis (Table 3). Patients with ACA tended to be older with severe aortic stenosis ($P = .347$; Fig. 2, left panel), but the maximal aortic diameters were similar irrespective of presence or type of severe AVD ($P = .527$; Fig. 2, right panel).

4. Discussion

To study the relationship of ACA and AVD we exclusively considered pathologies which were marked enough to require surgery or valvuloplasty. With usage of these criteria we found that ACA developed in three different settings comprising severe aortic stenosis, severe aortic regurgitation, and absence of severe AVD. In the following we discuss these three types of ACA.

In our study 50% of ACA was associated with severe aortic stenosis. Like in other series [1,23] aortic stenosis was the most frequent cause

for surgery in the entire group of patients with bicuspid aortic valve. However, ACA was present in 34% of all patients with severe aortic stenosis and in 33% of all patients with severe aortic regurgitation and thus the relative frequency of ACA was similar in both types of AVD. ACA with bicuspid aortic valve stenosis was often addressed as “post-stenotic dilatation” which was typically reported in the mid-ascending aorta [20]. However, we observed that the R–N type of the bicuspid aortic valve was somewhat more prevalent both in severe isolated aortic stenosis and in severe aortic stenosis with ACA. Thus, specific aortic tissue mechanisms [20] yielding distinct flow patterns [21] may have contributed to the formation of ACA in aortic stenosis.

Twenty-seven percent of ACA was associated with severe isolated aortic regurgitation. In total, 33% of our patients with severe aortic regurgitation had ACA, which was similar to the 43% reported by Boodhwani et al [26]. The R–L type of bicuspid aortic valve disease was

Please cite this article as: Aydin A, et al, Ascending aortic aneurysm and aortic valve dysfunction in bicuspid aortic valve disease, Int J Cardiol (2011), doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.018

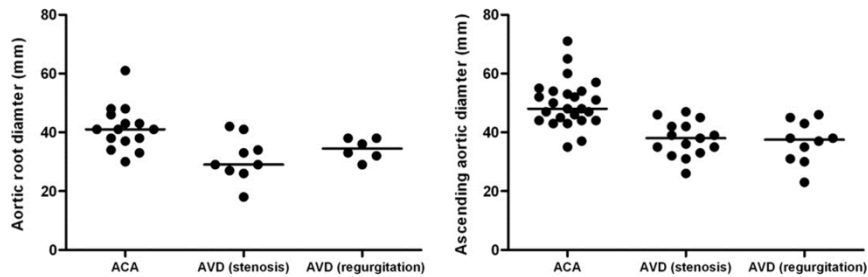


Fig. 1. The scatter dot plot displays aortic diameters and the median is shown as a horizontal line. Patients with ACA (median 41 mm, range 30–61 mm) exhibited increased diameters of the aortic root as compared to patients without ACA but with severe aortic stenosis (median 29 mm, range 18–42 mm) or with severe aortic regurgitation (median 35 mm, range 29–38 mm; $P=.004$; left panel). Similarly, patients with ACA (median 48 mm, range 35–71 mm) had larger diameters of the ascending aorta than patients without ACA but with severe aortic stenosis (median 38 mm, range 26–47 mm) or with severe aortic regurgitation (median 38 mm, range 23–46 mm; $P<.001$; right panel). Measurements of the aortic root were available in 15 (58%), 8 (32%), and in 9 (64%) patients with ACA, and patients without ACA but severe aortic stenosis or regurgitation, respectively. Similarly, measurements of the ascending aorta were available in 25 (96%), 15 (60%), and in 10 (71%) patients with ACA, and in patients without ACA but severe aortic stenosis or regurgitation, respectively.

present in 9 of 11 patients with severe aortic regurgitation (82%), but only in 16 of 27 patients with severe aortic valve stenosis (59%; $P=.080$). These data confirm the finding by Schaefer et al. that the R–L type of the bicuspid aortic valve tends to be more prevalent in aortic valve regurgitation. Thus, we found support for their hypothesis that anatomical subtypes of bicuspid aortic valves may relate to the natural course of bicuspid aortic valve disease [22]. Moreover, our patients with ACA and severe aortic regurgitation did not exhibit any degree of aortic stenosis, some tended to be younger than those with ACA related to severe aortic stenosis, not all had a dilatation at the level of the aortic root, and with a single exception all patients exhibited the R–L type of bicuspid valve. These findings support the notion that ACA in the setting of aortic regurgitation relate to various potential mechanisms [23].

Twenty-three percent of ACA was unrelated to severe AVD. This type represented the smallest group of ACA in our study. Affected persons were nearly all males, they usually exhibited the R–L-type of valve, and their age at surgery was similar to the other patients with ACA. Two patients exhibited ACA with diameters of 65 and 71 mm but they both had well functioning aortic valves with mild regurgitation in one person. Two other individuals with only marginally enlarged ascending aortic diameters of 41 and 44 mm required surgery for rupture of aneurysm of the aortic sinus or for concomitant dilatation of the aortic arch. One of these patients had a mild aortic stenosis which may have accounted for ACA [6–8]. However, another individual with a diameter of 52 mm exclusively exhibited a mild degree of aortic regurgitation, and a person with an aortic diameter of 54 mm did not have any measurable AVD. Thus, ACA without AVD

seems to comprise a heterogeneous group of aortic pathologies, of which some form without any degree of AVD. Affected persons may usually be asymptomatic and thus remain unidentified until aortic rupture or dissection.

A majority of patients with severe AVD did not have ACA at the time of aortic valve surgery, which indicates that hemodynamic factors alone may not be enough to cause ACA in all bicuspid aortic valves. However, we did not follow these patients and thus we are unable to exclude that aortic dilatation developed in the postsurgical course. Progression of aortic diameters were described after isolated aortic valve surgery in bicuspid aortic valve disease [24], but Girdauskas et al. concluded from their systematic review of the literature that the available data were not sufficient to elucidate the natural history of the proximal aorta after isolated aortic valve replacement [25].

Some limits of our study need to be mentioned. First, our study was retrospective and we did not have complete data for all variables (Tables 2 and 3). Second, we do not have sufficient follow-up information for postsurgical analyses. Third, a population based study of asymptomatic persons with the incidental finding of bicuspid aortic valve disease and rule-out of moderate or severe AVD presented the mild end of the disease [26]. Conversely, our experience from a tertiary care center focused on the severe end of the disease. However, since we aimed to elucidate the relationship of AVD and severe aortic vessel disease the study of mild phenotypes would not have been informative.

We conclude that a majority of patients with bicuspid aortic valve disease exhibit ACA in conjunction with severe AVD. However, in our study 25 of 38 (66%) of patients with severe aortic valve stenosis and 14 of 21 (67%) patients with severe aortic valve regurgitation did not

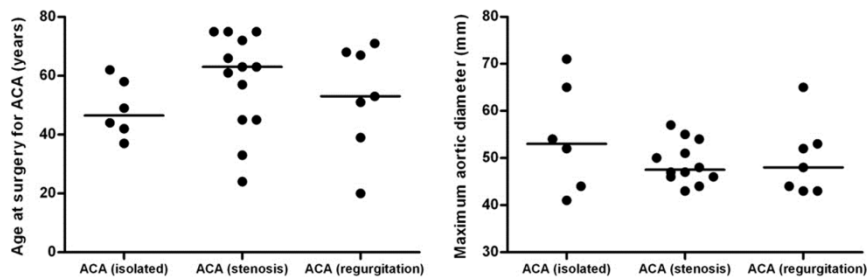


Fig. 2. The scatter dot plot displays age and maximal aortic diameters and their median (horizontal lines) at the time of surgery for ACA. Age was similar although patients tended to be older with ACA combined with severe aortic valve stenosis (median 59 years, range 24–73 years) than in isolated ACA without AVD (median 44 years, range 35–60 years) or in ACA with severe aortic regurgitation (median 51 years, range 18–67 years; $P=.347$; left panel). All maximal aortic diameters were ≥ 4 cm with no significant difference between patients without AVD (median 53 mm, range 41–71 mm) and patients with severe aortic stenosis (median 48 mm, range 43–57 mm) or regurgitation (median 48 mm, range 43–65 mm; $P=.527$; right panel).

Please cite this article as: Aydin A, et al, Ascending aortic aneurysm and aortic valve dysfunction in bicuspid aortic valve disease, Int J Cardiol (2011), doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.018

exhibit ACA at the time of aortic valve operation. Moreover, 6 of 134 (5%) of persons with bicuspid aortic valve disease developed ACA without AVD. Thus in bicuspid aortic valve disease ACA is likely caused by a broad variety of factors and it can develop in the absence of any AVD as defined by echocardiographic criteria.

References

- [1] 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;74:14–26.
- [2] Nkomo VT, Enriquez-Sarano M, Ammass NM, et al. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:351–6.
- [3] Nistri S, Grande-Allen J, Noale M, et al. Aortic elasticity and size in bicuspid aortic valve syndrome. *Eur Heart J* 2008;29:472–9.
- [4] Aydin A, Mortensen K, Rybczynski M, et al. Central pulse pressure and augmentation index in asymptomatic bicuspid aortic valve disease. *Int J Cardiol* 2011;147:466–8.
- [5] Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, et al. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. *Circulation* 1999;99:2138–43.
- [6] Guntheroth WG. A critical review of the American College of Cardiology/American Heart Association practice guidelines on bicuspid aortic valve with dilated ascending aorta. *Am J Cardiol* 2008;102:107–10.
- [7] Sundt III TM. Replacement of the ascending aorta in bicuspid aortic valve disease: where do we draw the line? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:S41–4 discussion S5–51.
- [8] Coady MA, Stockwell PH, Robich MP, Poppas A, Sellke FW. Should aortas in patients with bicuspid aortic valve really be resected at an earlier stage than tricuspid? *CON. Cardiol Clin* 2010;28:299–314.
- [9] Cribier A, Savin T, Saoudi N, et al. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1986;1:63–7.
- [10] Robicsek F, Cook JW, Reames Sr MK, Skipper ER. Size reduction ascending aortoplasty: is it dead or alive? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:562–70.
- [11] Wheat Jr MW, Wilson JR, Bartley TD. Successful replacement of the entire ascending aorta and aortic valve. *JAMA* 1964;188:717–9.
- [12] Bentall HH. Operation for ascending aortic aneurysm and aortic regurgitation—pathological influence on survival. *Jpn J Surg* 1987;17:425–30.
- [13] Miller DC. Valve sparing aortic root replacement in patients with the Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:773–8.
- [14] Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 1989;5:303–11 discussion 12–3.
- [15] 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;64:507–12.
- [16] Biaggi P, Matthews F, Braun J, et al. Gender, age, and body surface area are the major determinants of ascending aorta dimensions in subjects with apparently normal echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:720–5.
- [17] Brandenburg Jr RO, Tajik AJ, Edwards WD, et al. Accuracy of 2-dimensional echocardiographic diagnosis of congenitally bicuspid aortic valve: echocardiographic-anatomic correlation in 115 patients. *Am J Cardiol* 1983;51:1469–73.
- [18] Fernandez B, Duran AC, Fernandez-Gallego T, et al. Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2312–8.
- [19] Shewan LG, Coats AJ. Ethics in the authorship and publishing of scientific articles. *Int J Cardiol* 2010;144:1–2.
- [20] Della Corte A, Bancone C, Quarto C, 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 discussion — 5.
- [21] 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.
- [22] Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008;94:1634–8.
- [23] Boodhwani M, de Kerchove L, Glineur D, et al. Repair of regurgitant bicuspid aortic valves: a systematic approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:276–84 e1.
- [24] Etz CD, Zoli S, Brenner R, et al. When to operate on the bicuspid valve patient with a modestly dilated ascending aorta. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1884–90 discussion 91–2.
- [25] 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.
- [26] Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation* 2008;117:2776–84.

Please cite this article as: Aydin A, et al, Ascending aortic aneurysm and aortic valve dysfunction in bicuspid aortic valve disease, *Int J Cardiol* (2011), doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.018

3. Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Studienlage

3.1 Valvuläre Komplikationen

Durch die bereits in Abschnitt 1.1 beschriebenen anatomischen Verhältnisse der bikuspiden Aortenklappe kann es zu einer eingeschränkten Beweglichkeit und einem unphysiologischen Blutstrom durch die Klappe kommen [8]. Dieses führt zu einer Degeneration der Klappe, einer daraus resultierenden Klappenfunktionsstörung sowie einer höheren Anfälligkeit für Endokarditiden [8, 16]. Zudem entwickeln Patienten mit bikuspider Aortenklappe oft höhere Durchmesser der aufsteigenden Aorta, was die Gefahr für eine Dissektion oder Perforation erhöht (siehe Kapitel Aneurysmabildung) [17, 18]. Das Risiko zur Ausbildung einer Komplikation im zeitlichen Verlauf wurde in unserer Studie nicht betrachtet. Eine im Jahr 2008 von Michelena et al. [19] veröffentlichte Bevölkerungsstudie untersuchte die Komplikationsrate im zeitlichen Verlauf. In dieser Kohortenstudie wurden über einen Zeitraum von 20 Jahren zunächst asymptomatische oder oligosymptomatische Patienten mit bikuspider Aortenklappe regelmäßig untersucht. Innerhalb dieses Zeitraumes wurden 27 % der Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen operationspflichtig. Das Patientenalter war dabei signifikant niedriger als bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe. Das Lebenszeitrisko für eine kardiovaskuläre Komplikation ist folglich deutlich höher als in der Normalbevölkerung.

3.1.1 Aortenklappenstenose

Wie auch in unserer Studie bestätigt, ist die häufigste Klappenfunktionsstörung bei Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe die Aortenklappenstenose [6, 20-22]. Bei vielen Patienten werden erste Sklerosierungen der Aortenklappe schon ab der zweiten Lebensdekade diagnostiziert, Verkalkungen werden meist ab der vierten Lebensdekade beschrieben [23]. Der Druckgradient über der Aortenklappe steigt bei Patienten mit bekannten Sklerosierungen pro Lebensdekade um durchschnittlich 18 mmHg [23]. Dies führt im Hinblick auf Aortenklappenstenosen zu einer durchschnittlich zehn Jahre früheren Indikation zum Aortenklappenersatz als bei Patienten mit einer trikuspiden Aortenklappe (64,9 Jahre zu 73,4 Jahre) [24]. Auch in unserem Patientenkollektiv zeigte sich dieses hohe Aufkommen von Aortenklappenstenosen. Insgesamt musste aufgrund einer Aortenklappenstenose bei 19 % ein isolierter

Aortenklappenersatz und bei 10 % zusätzlich zum Aortenklappenersatz eine Aneurysma-Operation durchgeführt werden. Bezüglich des Operationsalters lag der Median bei 49 bzw. 59 Jahren. In anderen Untersuchungen identifizierte Risikofaktoren für die Entstehung einer Aortenklappenstenose bei bikuspiden Aortenklappen wie hohe Lipidwerte, Nikotinkonsum, Diabetes und arterieller Hypertonus [3, 25, 26] konnten mit Ausnahme des Nikotinkonsums in unserem Patientenkollektiv nicht bestätigt werden. Im Hinblick auf die Morphologie konnten wir zeigen, dass Patienten mit einer Aortenklappenstenose häufiger den Typ II (R-N Typ) aufwiesen als Patienten mit vorherrschender Aortenklappeninsuffizienz. Dies war jedoch in Anbetracht der Fallzahl nicht signifikant. Um die Bedeutsamkeit des Krankheitswertes von stenotischen, bikuspiden Aortenklappen zu verdeutlichen, sei hier betont, dass manche Autoren davon ausgehen, dass über die Hälfte aller operationsbedürftigen Aortenklappenstenosen vom bikuspiden Typ sind [24, 27].

3.1.2 Aortenklappeninsuffizienz

Die Aortenklappeninsuffizienz ist die zweithäufigste Klappenfunktionsstörung beim Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe [6]. Dies bestätigte sich auch in unserem Patientenkollektiv. Die Ursachen zur Entstehung können dabei vielfältig sein. Letztlich sind ein Prolaps eines oder beider Klappensegel, eine Dilatation der aufsteigenden Aorta mit Beteiligung der Aortenwurzel [28], eine Aortenisthmusstenose oder die Folgen einer Endokarditis die häufigsten Ursachen [5]. Roberts et al. beschreiben in einer aktuellen Studie (268 Patienten mit einer operationsbedürftigen schweren isolierten Aortenklappeninsuffizienz) eine bikuspiden Aortenklappe bei 22 % der Patienten als Ursache der Aortenklappeninsuffizienz. Bei 2 % wird eine Dilatation der Aorta als Ursache der Aortenklappeninsuffizienz genannt [29]. Aufgrund des nachlassenden Vorkommens von rheumatischen Herzerkrankungen in der westlichen Welt wird aktuell die kongenital bikuspiden Aortenklappe als die häufigste Ursache für schwere Aortenklappeninsuffizienzen genannt [5].

3.1.3 Endokarditis

Eine weitere schwerwiegende Komplikation der bikuspiden Aortenklappe ist die Entstehung einer Endokarditis. Die höhere Anfälligkeit ist schon seit dem 18. Jahrhundert bekannt [16]. Zum einen stellt die Klappenmorphologie aufgrund des pathologischen Blutflusses ein Risiko für Endokarditiden dar, zum anderen steigern die Komplikationen der bikuspiden Aortenklappe wie beispielsweise eine Aortenklappenstenose oder eine Aortendilatation (s.u.) das Risiko um ein Vielfaches [30, 31]. Je nach Studie scheinen 10 bis 25 % aller Endokarditiden an der Aortenklappe durch eine bikuspidale Aortenklappe verursacht zu sein [5]. In unserem Patientenkollektiv musste bei 6 % der Patienten ein Aortenklappenersatz wegen florider Endokarditis durchgeführt werden. Als verursachende Keime gelten ebenso wie bei einer trikuspiden Aortenklappe in drei Viertel der Fälle Staphylokokken und Streptokokken [31].

3.2 Aneurysmabildung bei bikuspidaler Aortenklappe

Die wohl schwerwiegendste Komplikation der bikuspiden Aortenklappe ist die Entwicklung eines Aneurysmas der Aorta mit resultierender Gefährdung durch eine Dissektion oder Perforation [18, 32]. Laut der oben erwähnten Bevölkerungsstudie von Michelena et al. entwickelten 39 % der Patienten innerhalb von 20 Jahren eine Dilatation mit einem Durchmesser von über 40 mm in der aufsteigenden Aorta. In unserer Studie zeigte sich eine ähnliche Häufigkeit. Einige Studien zeigen zudem, dass in einigen Fällen auch der Aortenbogen von einer Aneurysmabildung betroffen sein kann [33]. Mögliche Dilatationen an dem Aortenbogen wurden in unserer Studie aufgrund ihres retrospektiven Designs nicht systematisch untersucht.

Fazel et al. teilen die bei der bikuspiden Aortenklappe auftretenden Aortendilatationen in vier Typen auf. In Klammern ist die prozentuale Verteilung angegeben:

- Typ I: Dilatation allein der Aortenwurzel (8 %)
- Typ II: Dilatation allein der Aorta ascendens (14 %)
- Typ III: Dilatation der Aorta ascendens und des Aortenbogens (18 %)
- Typ IV: Dilatation der Aortenwurzel und der Aorta ascendens mit Verjüngung am Aortenbogen (29 %)

Wie bereits in der Publikation kurz dargestellt werden zwei Möglichkeiten zur Entwicklung von Aneurysmen diskutiert. Ursprünglich ging man davon aus, dass die veränderten Strömungsverhältnisse der häufigen Klappenfunktionsstörungen bei bikuspiden Aortenklappen einen mechanischen Stress auf die Aortenwand verursachen und so zu einer Dilatation der Aorta führen [34]. Zunehmend wird in der Literatur aber auch eine genetisch bedingte Veränderung der Aortenwandbeschaffenheit als Ursache der Aneurysmabildung angeführt. In den folgenden zwei Abschnitten werden die beiden Möglichkeiten genauer betrachtet.

3.2.1 Genetische Ursachen der Aneurysmabildung

Zu den genetisch bedingten Veränderungen in der Wand der aufsteigenden Aorta zählen eine zystische Medianekrose [35, 36], ein durch Apoptose verursachter Verlust von Muskelzellen der glatten Muskulatur [35, 36], die Degeneration von elastische Lamellen [35, 36] und eine Zunahme von Kollagenfasern [37]. Die Degeneration und der Ersatz durch weniger elastische Kollagenfasern führt bei vielen Patienten zu einer erhöhten Steifigkeit der Aorta [37-40] und bei gleichzeitig erhöhtem Aortendurchmesser zu auffälligen zentralen Pulsdrücken und Augmentationswerten, wie dieses bei Patienten mit Marfan Syndrom beschrieben wird [40, 41]. In unserer Studie wiesen einige Patienten (23 % aller an der Aorta operierten Patienten) keine oder nur marginale Klappenfunktionsstörungen trotz operationsbedürftiger Aneurysmen auf. Diese Ergebnisse lassen zunächst, da keine weiteren Risikofaktoren gefunden wurden, auf eine genetisch bedingte Veränderung der Aortenwand schließen. Diese Vermutung wird auch durch mehrere Studien zur Aortenwandsteifigkeit gestützt. Biner et al. untersuchten Verwandte ersten Grades von Patienten mit bikuspiden Aortenklappen auf ihre Aortenwandsteifigkeit und kamen zu dem Ergebnis, dass auch diese Patienten eine signifikant erhöhte Steifigkeit der Aortenwand zeigten [42]. Außerdem zeigte sich in weiteren Studien, dass auch bei Patienten mit nicht dilatierter Aorta und oder funktionell unauffälliger bikuspider Aortenklappe die Aortensteifigkeit erhöht sein kann [38, 39, 43]. Als mögliche genetische Ursachen der Aortenwandbeschaffenheit oder Entwicklung einer bikuspiden

Klappe werden hauptsächlich das *KCNJ2* Gen [44], das *NOTCH1* Gen [45, 46] und das *UFD1L* Gen [47] diskutiert.

3.2.2 Hämodynamische Ursachen der Aneurysmabildung

Aktuell findet die hämodynamische Hypothese erneut Unterstützung und neuere Studien betonen die Bedeutung der pathologischen Hämodynamik [48]. Wir haben daher das Auftreten von Aortenklappenfunktionsstörungen mit dem von Aneurysma-Operationen an der aufsteigenden Aorta verglichen. Bei unseren Patienten, die wegen einer Aortendilatation operiert wurden, wurde ein Aortenklappenersatz bei 50 % der Patienten wegen einer Aortenklappenstenose und bei 27 % wegen einer Aortenklappeninsuffizienz durchgeführt. Nur bei 23 % der Patienten wurde aufgrund einer nur leichtgradigen oder fehlenden Aortenklappendysfunktion auf einen Ersatz der Aortenklappe verzichtet. Nur 8 % der an der Aorta operierten Patienten zeigten keine echokardiographisch messbaren Aortenklappendysfunktionen. Interessanterweise zeigten alle Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz eine isolierte Insuffizienz, während die Patienten mit vorherrschender Aortenklappenstenose meist ein kombiniertes Vitium aufwiesen. Morphologisch zeigte der Typ II (R-N Typ) bei stenotischen bikuspiden Aortenklappen in dieser Patientengruppe ein tendenziell höheres Aufkommen als im Vergleich zu insuffizienten oder echokardiographisch blanden bikuspiden Aortenklappen.

Letztendlich ist das von uns gezeigte Vorliegen von Aneurysmen ohne echokardiographisch messbare Klappenfunktion jedoch kein Beweis für das Fehlen einer hämodynamischen Ursache der Aneurysmabildung. In einigen Studien zeigt sich nämlich, dass bei Patienten mit bikuspiden Aortenklappen auch bei echokardiographisch normaler Klappenfunktion deutliche pathologische Strömungen im Bereich der aufsteigenden Aorta auftreten können. Diese Strömungen könnten Stress auf die Aortenwand ausüben und so zu den bereits geschilderten Wandveränderungen führen [49-51]. Den Reijer et al. beobachteten eine signifikante Korrelation zwischen dem Winkel des Blutstroms und der Dilatation der Aorta [49]. Es zeigt sich aber, dass nicht alle Patienten mit Aneurysma in der aufsteigenden Aorta pathologische Flüsse distal der bikuspiden Aortenklappe aufweisen [51].

4. Zusammenfassung

In unserer Publikation haben wir gezeigt, dass die große Mehrheit unserer am Aneurysma operierten Patienten eine hochgradige Aortenklappendysfunktion aufwies, welche demnach wohl als klinischer Risikofaktor anzusehen ist.

Dennoch zeigte sich bei einer kleinen Gruppe von insgesamt sechs Patienten trotz Fehlen einer höhergradigen echokardiographisch nachweisbaren Klappenfunktionsstörung eine interventionsbedürftige Aortendilatation.

Ob die Degeneration der Aortenwand und die Dilatation der aufsteigenden Aorta durch die pathologische Hämodynamik verursacht, genetischer Natur oder ein Zusammenspiel beider Faktoren ist, konnte in unserer Studie nicht geklärt werden und bedarf weiterführender Untersuchungen.

5. Literaturverzeichnis

1. von Kodolitsch Y, Aydin AM, Bernhardt AM, Habermann C, Treede H, Reichenspurner H, Meinertz T, Dodge-Khatami A (2010) *Aortic aneurysms after correction of aortic coarctation: a systematic review*. Vasa. **39**(1): p. 3-16.
2. Hoffman JI, Kaplan S (2002) *The incidence of congenital heart disease*. J Am Coll Cardiol. **39**(12): p. 1890-900.
3. Garg V (2006) *Molecular genetics of aortic valve disease*. Curr Opin Cardiol. **21**(3): p. 180-4.
4. De Mozzi P, Longo UG, Galanti G, Maffulli N (2008) *Bicuspid aortic valve: a literature review and its impact on sport activity*. Br Med Bull. **85**: p. 63-85.
5. Ward C (2000) *Clinical significance of the bicuspid aortic valve*. Heart. **83**(1): p. 81-5.
6. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC (1999) *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**(1): p. 14-26.
7. Sans-Coma V, Fernandez B, Duran AC, Thiene G, Arque JM, Munoz-Chapuli R, Cardo M (1996) *Fusion of valve cushions as a key factor in the formation of congenital bicuspid aortic valves in Syrian hamsters*. Anat Rec. **244**(4): p. 490-8.
8. Edwards JE (1961) *The congenital bicuspid aortic valve*. Circulation. **23**: p. 485-8.
9. Ciotti GR, Vlahos AP, Silverman NH (2006) *Morphology and function of the bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta in the young*. Am J Cardiol. **98**(8): p. 1096-102.
10. Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P, Jenkins KJ, Gauvreau K, Lang P, Simonds H, Colan SD (2004) *Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents*. J Am Coll Cardiol. **44**(8): p. 1648-51.
11. Jassal DS, Bhagirath KM, Tam JW, Sochowski RA, Dumesnil JG, Giannoccaro PJ, Jue J, Pandey AS, Joyner CD, Teo KK, Chan KL (2009) *Association of Bicuspid Aortic Valve Morphology and Aortic Root Dimensions: A Substudy of the Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER) Study*. Echocardiography.

12. Russo CF, Cannata A, Lanfranconi M, Vitali E, Garatti A, Bonacina E (2008) *Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve anatomy in patients with valvular disease?* J Thorac Cardiovasc Surg. **136**(4): p. 937-42.
13. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH, Otto CM (2008) *The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape.* Heart. **94**(12): p. 1634-8.
14. Thanassoulis G, Yip JW, Filion K, Jamorski M, Webb G, Siu SC, Therrien J (2008) *Retrospective study to identify predictors of the presence and rapid progression of aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves.* Nat Clin Pract Cardiovasc Med. **5**(12): p. 821-8.
15. Fernandez B, Duran AC, Fernandez-Gallego T, Fernandez MC, Such M, Arque JM, Sans-Coma V (2009) *Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities.* J Am Coll Cardiol. **54**(24): p. 2312-8.
16. Osler W (1886) *The bicuspid condition of the aortic valves.* Transactions of the Association of American Physicians 2. p. 185-192.
17. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Palisi M, Scognamiglio R, Thiene G (1999) *Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves.* Heart. **82**(1): p. 19-22.
18. Larson EW, Edwards WD (1984) *Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases.* Am J Cardiol. **53**(6): p. 849-55.
19. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, Pellikka PA, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M (2008) *Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community.* Circulation. **117**(21): p. 2776-84.
20. Roberts WC (1970) *The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases.* Am J Cardiol. **26**(1): p. 72-83.
21. Morgan-Hughes GJ, Roobottom CA, Owens PE, Marshall AJ (2004) *Dilatation of the aorta in pure, severe, bicuspid aortic valve stenosis.* Am Heart J. **147**(4): p. 736-40.
22. Boodhwani M, de Kerchove L, Glineur D, Rubay J, Vanoverschelde JL, Noirhomme P, El Khoury G (2010) *Repair of regurgitant bicuspid aortic valves: a systematic approach.* J Thorac Cardiovasc Surg. **140**(2): p. 276-284 e1.
23. Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K (1993) *Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves.* Am J Cardiol. **71**(4): p. 322-7.

24. Davies MJ, Treasure T, Parker DJ (1996) *Demographic characteristics of patients undergoing aortic valve replacement for stenosis: relation to valve morphology*. Heart. **75**(2): p. 174-8.
25. Subramanian R, Olson LJ, Edwards WD (1984) *Surgical pathology of pure aortic stenosis: a study of 374 cases*. Mayo Clin Proc. **59**(10): p. 683-90.
26. Chan KL, Ghani M, Woodend K, Burwash IG (2001) *Case-controlled study to assess risk factors for aortic stenosis in congenitally bicuspid aortic valve*. Am J Cardiol. **88**(6): p. 690-3.
27. Roberts WC, Ko JM (2005) *Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation*. Circulation. **111**(7): p. 920-5.
28. Guiney TE, Davies MJ, Parker DJ, Leech GJ, Leatham A (1987) *The aetiology and course of isolated severe aortic regurgitation: a clinical, pathological, and echocardiographic study*. Br Heart J. **58**(4): p. 358-68.
29. Roberts WC, Ko JM, Moore TR, Jones WH, 3rd (2006) *Causes of pure aortic regurgitation in patients having isolated aortic valve replacement at a single US tertiary hospital (1993 to 2005)*. Circulation. **114**(5): p. 422-9.
30. Thiene G, Basso C (2006) *Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves*. Cardiovasc Pathol. **15**(5): p. 256-63.
31. Lamas CC, Eykyn SJ (2000) *Bicuspid aortic valve--A silent danger: analysis of 50 cases of infective endocarditis*. Clin Infect Dis. **30**(2): p. 336-41.
32. Nkomo VT, Enriquez-Sarano M, Ammash NM, Melton LJ, 3rd, Bailey KR, Desjardins V, Horn RA, Tajik AJ (2003) *Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. **23**(2): p. 351-6.
33. Fazel SS, Mallidi HR, Lee RS, Sheehan MP, Liang D, Fleischman D, Herfkens R, Mitchell RS, Miller DC (2008) *The aortopathy of bicuspid aortic valve disease has distinctive patterns and usually involves the transverse aortic arch*. J Thorac Cardiovasc Surg. **135**(4): p. 901-7, 907 e1-2.
34. Robicsek F, Thubrikar MJ, Cook JW, Fowler B (2004) *The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail?* Ann Thorac Surg. **77**(1): p. 177-85.

35. Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, Maurer G, Baumgartner H, Lang IM (1999) *Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation*. Circulation. **99**(16): p. 2138-43.
36. de Sa M, Moshkovitz Y, Butany J, David TE (1999) *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. **118**(4): p. 588-94.
37. Yap SC, Nemes A, Meijboom FJ, Galema TW, Geleijnse ML, ten Cate FJ, Simoons ML, Roos-Hesselink JW (2008) *Abnormal aortic elastic properties in adults with congenital valvular aortic stenosis*. Int J Cardiol. **128**(3): p. 336-41.
38. Nistri S, Grande-Allen J, Noale M, Basso C, Siviero P, Maggi S, Crepaldi G, Thiene G (2008) *Aortic elasticity and size in bicuspid aortic valve syndrome*. Eur Heart J. **29**(4): p. 472-9.
39. Nistri S, Sorbo MD, Basso C, Thiene G (2002) *Bicuspid aortic valve: abnormal aortic elastic properties*. J Heart Valve Dis. **11**(3): p. 369-73; discussion 373-4.
40. Aydin A, Mortensen K, Rybczynski M, Sheikhzadeh S, Willmann S, Bernhardt AM, Hillebrand M, Stritzke J, Baulmann J, Schunkert H, Keil U, Hense HW, Meisinger C, Robinson PN, Berger J, Willems S, Meinertz T, von Kodolitsch Y (2011) *Central pulse pressure and augmentation index in asymptomatic bicuspid aortic valve disease*. Int J Cardiol.
41. De Sa MP, Bastos ES, Murad H (2009) *Bicuspid aortic valve: theoretical and clinical aspects of concomitant ascending aorta replacement*. Rev Bras Cir Cardiovasc. **24**(2): p. 218-24.
42. Biner S, Rafique AM, Ray I, Cuk O, Siegel RJ, Tolstrup K (2009) *Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients*. J Am Coll Cardiol. **53**(24): p. 2288-95.
43. Grotenhuis HB, Ottenkamp J, Westenberg JJ, Bax JJ, Kroft LJ, de Roos A (2007) *Reduced aortic elasticity and dilatation are associated with aortic regurgitation and left ventricular hypertrophy in nonstenotic bicuspid aortic valve patients*. J Am Coll Cardiol. **49**(15): p. 1660-5.
44. Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC, Vanoye CG, George AL, Jr., Benson DW (2002) *KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes*. Am J Hum Genet. **71**(3): p. 663-8.
45. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, Grossfeld PD, Srivastava D (2005) *Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease*. Nature. **437**(7056): p. 270-4.

46. McKellar SH, Tester DJ, Yagubyan M, Majumdar R, Ackerman MJ, Sundt TM, 3rd (2007) *Novel NOTCH1 mutations in patients with bicuspid aortic valve disease and thoracic aortic aneurysms*. J Thorac Cardiovasc Surg. **134**(2): p. 290-6.
47. Mohamed SA, Hanke T, Schlueter C, Bullerdiek J, Sievers HH (2005) *Ubiquitin fusion degradation 1-like gene dysregulation in bicuspid aortic valve*. J Thorac Cardiovasc Surg. **130**(6): p. 1531-6.
48. Girdauskas E, Borger MA, Secknus MA, Girdauskas G, Kuntze T (2011) *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. **39**(6): p. 809-14.
49. den Reijer PM, Sallee D, 3rd, van der Velden P, Zaaijer ER, Parks WJ, Ramamurthy S, Robbie TQ, Donati G, Lamphier C, Beekman RP, Brummer ME (2010) *Hemodynamic predictors of aortic dilatation in bicuspid aortic valve by velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance*. J Cardiovasc Magn Reson. **12**: p. 4.
50. Conti CA, Della Corte A, Votta E, Del Viscovo L, Bancone C, De Santo LS, Redaelli A (2010) *Biomechanical implications of the congenital bicuspid aortic valve: a finite element study of aortic root function from in vivo data*. J Thorac Cardiovasc Surg. **140**(4): p. 890-6, 896 e1-2.
51. Hope MD, Hope TA, Meadows AK, Ordovas KG, Urbania TH, Alley MT, Higgins CB (2010) *Bicuspid aortic valve: four-dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic flow patterns*. Radiology. **255**(1): p. 53-61.

6. Danksagung

Diese Arbeit wurde im universitärem Herzzentrum Hamburg unter der Betreuung von Professor Dr. Yskat von Kodolitsch angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Professor Dr. Yskat von Kodolitsch, der mich mit außerordentlichem Engagement gefördert und ausgezeichnet betreut hat.

Dem Direktor des universitären Herzzentrums Hamburg, Professor Dr. Stefan Blankenberg, und dem ehemaligen Direktor des universitären Herzzentrums Hamburg, Professor Dr. Thomas Meinertz, danke ich dafür, dass sie es mir ermöglicht haben, diese Dissertation anzufertigen.

Für die Hilfestellung bei der Datenauswertung und dem gemeinschaftlichen Arbeiten am Manuskript danke ich besonders Dr. Ali Aydin.

Für die statistische Auswertung danke ich Professor Dr. Jürgen Berger.

Den Mitarbeitern des Archivs danke ich für die Hilfestellung beim Auffinden von älteren Krankenakten.

Ausdrücklich bedanke ich mich für die angenehme und produktive Zusammenarbeit beim Digitalisieren und Erheben der Patientendaten bei Svenia Willmann.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern und Jana Baucke für die motivierenden Worte auch in schwierigen Phasen bei der Anfertigung dieser Arbeit.

7. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen in der online Version entfernt.

Hamburg, den 07.09.2011

8. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Nikolaus Desai