

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Universitäres Herzzentrum Hamburg

Direktor: Prof. Dr. Dr. med. Hermann Reichenspurner

## **Die konnatal bikuspid angelegte Aortenklappe: „Wie verändern sich die Aortenklappe und die Aorta ascendens nach einem Aortenklappenersatz?“**

### **Dissertation**

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der  
Universität Hamburg

vorgelegt von:

Julia Kröger  
aus Hamburg

Hamburg 2016

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 07.02.2017**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität  
Hamburg**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Y. von Kodolitsch**

**Prüfungsausschuss, 2 Gutachter/in: Prof. Dr. C. Detter**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>4</b>
<b>1.1 Anatomische Grundlagen</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2 Operative Therapie</b> .....	<b>8</b>
<b>1.3 Ursachen der Aneurysmaentwicklung</b> .....	<b>9</b>
<b>1.4 Assoziierte Malfomationen</b> .....	<b>10</b>
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>11</b>
<b>2.1 Untersuchungsdesign</b> .....	<b>11</b>
<b>2.2 Untersuchungskriterien</b> .....	<b>12</b>
2.2.1 Präoperative Daten .....	12
2.2.2 Operative Daten .....	13
2.2.3 Postoperative Daten.....	14
<b>2.3 Patientenauswahl</b> .....	<b>15</b>
<b>2.4 Statistische Analyse</b> .....	<b>16</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1 Präoperative Basischarakteristika</b> .....	<b>17</b>
3.1.1 Typen der bikuspiden Aortenklappe nach Schaefer et al. [23].....	17
3.1.2 Vorerkrankungen.....	18
3.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	18
3.1.4 Präoperative Befunde der echokardiografischen Untersuchung.....	20
3.1.5 Ergebnisse der präoperativen Aortendarstellung.....	20
<b>3.2 Operationsbezogene Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
<b>3.3 Perioperative Ergebnisse</b> .....	<b>22</b>
<b>3.4 Ergebnisse des Langzeitverlaufs</b> .....	<b>23</b>
3.4.1 Todesfälle im Langzeitverlauf .....	23
3.4.2 Aortenklappenassoziierte Ereignisse im Langzeitverlauf.....	24
3.4.3 Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse im Langzeitverlauf.....	25
3.4.4 Andere kardiovaskuläre Ereignisse im Langzeitverlauf .....	26
3.4.5 Ergebnisse der klinischen Untersuchungen.....	26
<b>3.5 Univariate Cox-Regressionsanalyse bezogen auf die aortenklappenassoziierten Ereignisse im Langzeitverlauf</b> .....	<b>27</b>
<b>3.6 Univariate Cox-Regressionsanalyse bezogen auf die schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse im Langzeitverlauf</b> .....	<b>28</b>
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>30</b>
4.1.1 Langzeitüberleben.....	30
4.1.2 Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse .....	31
4.1.3 Prädiktoren für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse .....	31
4.1.4 Aortenklappenassoziierte Ereignisse und weitere kardiovaskuläre Komplikationen.....	32
4.1.5 Postoperative Aortenklappenvitien und Diameter der Aorta ascendens.....	32
<b>4.2 Limitationen</b> .....	<b>33</b>
<b>4.3 Schlussfolgerung</b> .....	<b>34</b>
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>35</b>
<b>5.1 Abstract</b> .....	<b>36</b>
<b>6. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>37</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>38</b>
<b>8. Danksagung</b> .....	<b>42</b>
<b>9. Lebenslauf</b> .....	<b>43</b>
<b>10. Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>44</b>

## 1. Einleitung

Die bikuspidale Aortenklappe ist mit einer Prävalenz von 0,5-2% der häufigste angeborene Herzfehler [1-5]. Insbesondere im Erwachsenenalter entwickeln sich bei einer Vielzahl der Betroffenen typische Komplikationen, die von der fehlangelegten Herzklappe ihren Ausgang nehmen [1, 6].



Abbildung 1: **Bikuspide Aortenklappe**, Eigene Darstellung in Anlehnung an: Ziemer, G.; Haverich, A., Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen, 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010, p. 424

Zu diesen Komplikationen zählen zum einen Pathologien der Aortenklappe selbst, wie die Stenose, die Insuffizienz oder die infektiöse Endokarditis [1, 2, 6-10]. Zum anderen kann es zur Aneurysmbildung in der Aorta ascendens kommen. Bis zu 25% der Patienten entwickeln eine Erweiterung der Sinus aortae oder der Aortenregion oberhalb der Sinus mit der Gefahr einer Aneurysmbildung oder der Dissektion der Aorta ascendens [2, 3, 11-17]. Hämodynamisch relevante Aortenklappendysfunktionen oder Aortenaneurysmen führen bei etwa einem Viertel der Patienten in einem mittleren Alter von 44 bis 52 Jahren zur Operationsbedürftigkeit [18, 19].

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt steigt die Anzahl der Operationen, welche aufgrund von konnatal bikuspiden Aortenklappen durchgeführt werden. Infolge dessen war das Ziel unserer Untersuchungen, die Veränderungen der Aortenklappe und der Aorta ascendens nach einem Aortenklappenersatz im Langzeitverlauf zu beurteilen und möglichen Komplikation zu detektieren.

Um Aussagen diesbezüglich treffen zu können, haben wir Patienten mit einem

operativen Ersatz der bikuspiden Aortenklappe und operativer Korrektur der Aorta ascendens – sofern ein Aortenaneurysma vorlag – betrachtet und diese mit Patienten, die eine trikuspide Aortenklappe aufwiesen, verglichen. Anhand fragebogenbasierter Interviews sowie klinischer, echokardiografischer und tomografischer Diagnostik untersuchten wir die postoperative Klappenfunktion, die postoperativen Diameter der Aorta ascendens und postoperative kardiovaskuläre Komplikationen.

## 1.1 Anatomische Grundlagen

Die anatomisch normal angelegte Aortenklappe ist trikuspid. Dieses bedeutet, dass sie drei Taschen ausgebildet hat. Anhand der Abgänge der Koronararterien werden sie als rechtskoronare, linkskoronare und nichtkoronare Tasche bezeichnet. Die primär bikuspiden Aortenklappe entsteht durch Fehlbildungen während der embryonalen Entwicklung. Während der Valvulogenese kommt es zur unvollständigen Teilung der Taschen. Je nach Unvollständigkeit der Teilung entstehen bikuspiden oder auch unikuspiden Aortenklappen, die dann nur zwei beziehungsweise eine Tasche aufweisen [20, 21]. Bei einer Vielzahl der bikuspiden Aortenklappen liegen zwei ungleich große Taschen vor. Häufig lässt sich an der Fusionsstelle zweier Taschen eine leistenartige Verdickung erkennen, die als Raphe bezeichnet wird [2, 8].

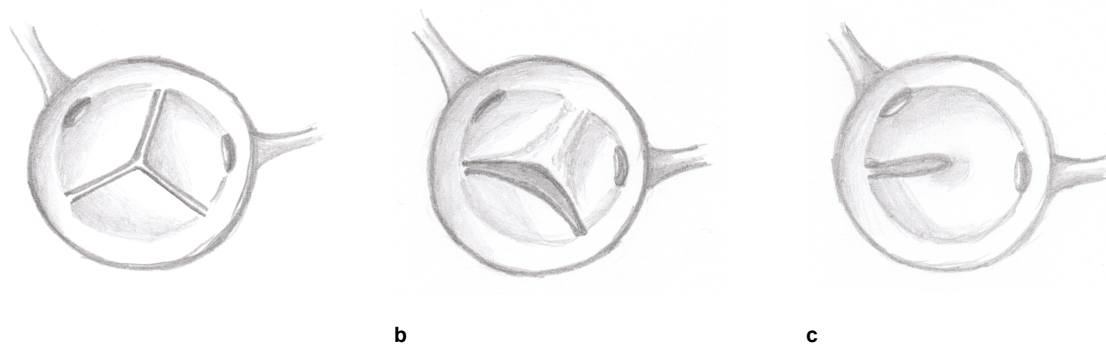


Abbildung 2: **Anatomische Formationen der Aortenklappe:** a Trikuspide Klappe; b Bikuspide Klappe; c Unikuspide Klappe. Eigene Darstellung in Anlehnung an: Ziemer, G.; Haverich, A., Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen, 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010, p. 424

In der bildgebenden Diagnostik ist es oft schwierig eine angeborene bikuspiden Aortenklappe von einer Aortenklappe zu unterscheiden, bei der es im Laufe des Lebens zu einer Bikuspidalisierung der primär regelgerecht trikuspid angelegten Klappe gekommen ist. Hierbei sind fast immer entzündliche Prozesse – wie

beispielsweise das rheumatische Fieber – ursächlich, die sekundär zur Verschmelzung zweier Taschen führen [1, 6, 10, 22].

Die bikuspidale Aortenklappe lässt sich in verschiedene anatomische Typen untergliedern. Schaefer et al. [23] haben eine Einteilung der bikuspidalen Aortenklappe vorgenommen, wobei sie ihre Typisierung nach der Fusionsstelle der Taschen und Lage der Raphe richten.

- Typ 1 (R-L-Typ) beschreibt eine Fusion von rechts- und linkskoronarer Tasche. Dieser Typ ist mit etwa 80% der häufigste.
- Typ 2 (R-N-Typ) ist definiert als Fusion von rechts- und nichtkoronarer Tasche. Dieser Typ liegt bei etwa 20% der Patienten vor.
- Typ 3 (L-N-Typ) beschreibt die Fusion von links- und nichtkoronarer Tasche und ist nur bei 0,5% der Patienten vorliegend.

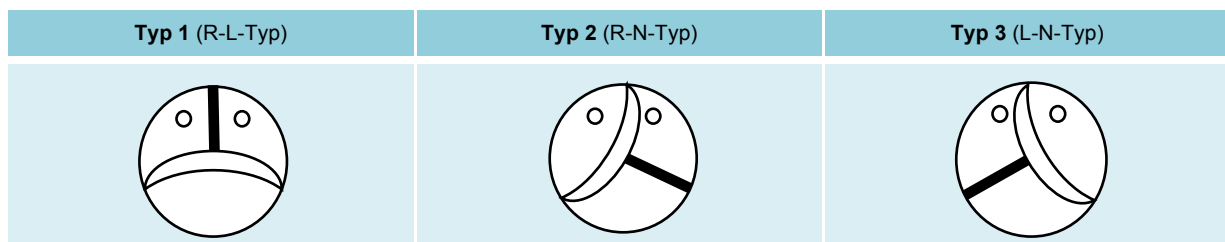


Abbildung 3: **Schematische Einteilung der bikuspiden Aortenklappe nach Schaefer et al.** Eigene Darstellung in Anlehnung an: Sievers, H.H., C. Schmidtke, *A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. 133(5): p. 1226-33. [24]

H.H. Sievers und C. Schmidtke [24] modifizierten diese Klassifikation, indem sie folgende drei Charakteristiken heranzogen: die Anzahl der Raphen, die räumlichen Anordnung der Raphen beziehungsweise der Taschen und die Klappenfunktion. Die Hauptkategorie der Einteilung ist abhängig von der Anzahl der Raphen:

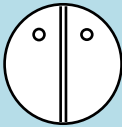


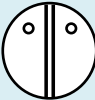





- Typ 0 beschreibt die Aortenklappe ohne Vorhandensein einer Raphe.
- Typ 1 klassifiziert Aortenklappen mit einer Raphe.
- Typ 2 ist definiert als eine Aortenklappe mit zwei Raphen.

Die erste Subkategorie bezieht sich auf die räumliche Anordnung der Taschen beziehungsweise der Raphen im Verhältnis zu den Koronararterien:

- Liegt ein Typ 0 vor unterscheidet man zwischen der lateralen (lat) und der anterior-posterioren (ap) Anordnung der Taschen. Bei der lateralen Anordnung befinden sich die Koronarostien auf unterschiedlichen Taschen. Liegt eine anterior-posteriore (ap) Anordnung vor, nehmen beide Koronararterien ihren Ausgang von derselben Tasche.
- Handelt es sich um einen Typ 1 oder 2 nach Sievers, wird die Lage der Raphen – analog der Einteilung von Schaefer et al. – im Verhältnis zu den Koronarostien klassifiziert. Liegt die Raphe zwischen links- und rechtskoronarer Tasche, lautet die Einteilung L-R, liegt sie zwischen rechts- und akoronarer Tasche, bezeichnet man die anatomische Lage als R-N und analog dazu wird der Klappentyp als N-L klassifiziert, wenn die Raphe zwischen links- und akoronarer Tasche liegt.

Die zweite Subkategorie beschreibt die Aortenklappenfunktion anhand von Buchstabenkodierungen:

- I steht für eine vorherrschende Klappeninsuffizienz
- S ist die Beschreibung für eine prädominante Klappenstenose
- B ist die Codierung für eine gleichwertige Klappenstenose und -insuffizienz
- No steht für ein nicht vorhandenes Klappenvitium
- X beschreibt eine fehlende oder nicht klassifizierbare Klappenfunktion

	Typ 0 (keine Raphe)					Typ 1 (eine Raphe)					Typ 2 (zwei Raphen)				
<b>Hauptkategorie</b> Anzahl der Raphen															
<b>1.Subkategorie</b> Räumliche Anordnung der Taschen	lat		ap			L-R		R-N		N-L	L-R/R-N				
															
<b>2.Subkategorie</b> Klappenfunktion	I	S	B	No	X	I	S	B	No	X	I	S	B	No	X

I: Insuffizienz; S: Stenose; B: kombiniertes Vitium; No: kein Vitium; X: fehlende oder nicht klassifizierbare Klappenfunktion

Abbildung 4: Schematische Einteilung der bikuspiden Aortenklappe nach Sievers et al.. Eigene Darstellung in Anlehnung an: Sievers, H.H. and C. Schmidtke, *A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. 133(5): p. 1226-33. [24]

Gegenwärtig gibt es viele Bemühungen, die anatomischen Typen der bikuspiden Aortenklappe mit unterschiedlichen klinischen Verläufen und Komplikationen in Zusammenhang zu bringen. Die hierbei erhobenen Befunde sind jedoch noch spärlich und widersprüchlich. Fernandes et al. zeigten, dass Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe vom Typ 1 nach Schaefer häufiger unter Aortendilatationen litten als Patienten mit anderen anatomischen Klappentypen. Patienten mit einem Typ 2 nach Schaefer hingegen zeigten einen schnelleren Progress von Aortenklappenvitien und dadurch ein kürzeres Zeitintervall von der Diagnosestellung bis zur operativen Korrektur [25]. Auch in den Untersuchungen von Ciotti et al. traten bei Patienten mit einem Typ 2 nach Schaefer signifikant häufiger Aortenklappenvitien auf als bei Patienten mit einem anderen anatomischen Klappentyp [14]. Schaefer et al. konnten hingegen keine Unterschiede bezüglich der Klappenvitien zwischen den anatomischen Typen nachweisen [23].

## **1.2 Operative Therapie**

Die Indikation zur Aortenklappenoperation wird nach aktueller Leitlinie des American College of Cardiology und der American Heart Association (ACC/AHA) ohne Unterschied hinsichtlich Bikuspidalität und Trikuspidalität der Aortenklappe gestellt. Zu den technischen Optionen der operativen Therapie bei bikuspider Aortenklappe gehören sowohl rekonstruktive Verfahren als auch der konventionelle Aortenklappenersatz. Sollte neben dem Eingriff an der Aortenklappe ein Ersatz der Aorta ascendens indiziert sein, gelten Aortendiameter von  $\geq 4,5\text{cm}$  als operationsbedürftig [26]. Ist lediglich eine Operation an der Aorta ascendens notwendig, gilt nach Leitlinienempfehlung der American Heart Association ein Aortendurchmesser von  $\geq 5.0\text{cm}$  als Operationsindikation [27]. Bei Aortenaneurysmen kommen prinzipiell folgende Behandlungsmöglichkeiten in Betracht: der suprakoronare Ascendensersatz, der klappenerhaltende Ersatz der Aortenwurzel mit Implantation der nativen Klappe in eine Gefäßprothese und Reimplantation der Koronararterien (Operation nach David oder



Yacoub), der Ersatz der Aortenwurzel mittels klappentragendem Conduit oder die Rekonstruktion der Aorta ascendens [12, 28].

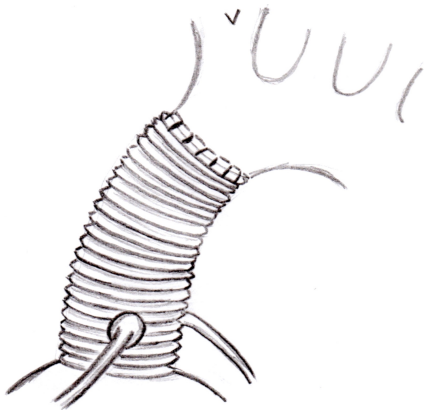


Abbildung 5: **Operation nach David:** Aortenwurzelersatz mit Implantation der nativen Klappe in eine Gefäßprothese, Eigene Darstellung

### 1.3 Ursachen der Aneurysmaentwicklung

In der Literatur wird vielfach diskutiert, ob die Entwicklung von Aneurysmen durch eine veränderte Hämodynamik bedingt ist, oder durch eine genetisch verursachte Schwäche der Aortenwand hervorgerufen wird. Diese Frage ist aktuell nicht abschließend geklärt. Mehrheitlich werden jedoch beide Faktoren – Hämodynamik und die angeborene Wandschwäche – als ursächlich für die Aneurysmabildung angesehen. Für die Wirksamkeit hämodynamischer Ursachen bei der Entstehung von Aneurysmen sprechen Befunde aus MRT-Untersuchungen, die durch Darstellung von exzentrischen turbulenten Flussveränderungen bei bikuspidaler Aortenklappe eine ebenfalls exzentrische Aortenwandbelastung im Bereich der sich entwickelnden Aneurysmen zeigen konnten [8, 29, 30]. Für die Richtigkeit der genetischen Hypothese spricht die familiäre Häufung der bikuspiden Aortenklappe [31-33]. Bei einigen Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe finden sich autosomal-dominante Erbgänge. In wenigen dieser Fälle konnten Linkageuntersuchungen Gendefekte auf den Chromosomen 5, 13 und 18 lokalisieren. Zudem wurden das Notch1-Gen und das FBN-1-Gen identifiziert, deren Mutationen zur Ausprägung des bikuspiden Aortenklappenphänotyps mit Aneurysmabildung führten [34-38]. Des Weiteren spricht für die genetische Hypothese, dass bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe eine beschleunigte Mediadegeneration nachgewiesen werden konnte. Der Grund dafür ist eine Verände-

nung von Bindegewebsstrukturen und -metaboliten, die für die Elastizität der Aortenwand verantwortlich sind [2, 39-47]. Dazu zählen eine verringerte Aktivität der endothelialen NO-Synthase sowie eine verminderte Expression von Metalloproteinasen, Fibrillin-1, Kollagen Typ I und Typ III. Insgesamt besteht eine multifaktoriell bedingte Schwäche der Aortenwand [34, 48-51].

#### 1.4 Assoziierte Malfomationen

Bei bis zu 50% der Betroffenen finden sich weitere mit der bikuspiden Aortenklappe assoziierte kardiale Malformationen. Dazu gehört vor allem die Aortenisthmusstenose, die bei 26% bis 55% der Patienten mit bikuspider Aortenklappe auftritt [14, 25, 52-54]. Liegt neben der bikuspiden Aortenklappe eine Aortenisthmusstenose vor, besteht ein erhöhtes Risiko für Aortenaneurysmen oder Aortendissektionen im Bereich der Aorta ascendens [1, 55]. Zudem ist eine Häufung von Ventrikelseptumdefekten und dem persistierenden Ductus arteriosus beschrieben [34, 56]. Die Patienten mit bikuspider Aortenklappe zeigen außerdem zum Teil untypische Abgänge der Koronararterien und proximale Koronaranomalien [57, 58].

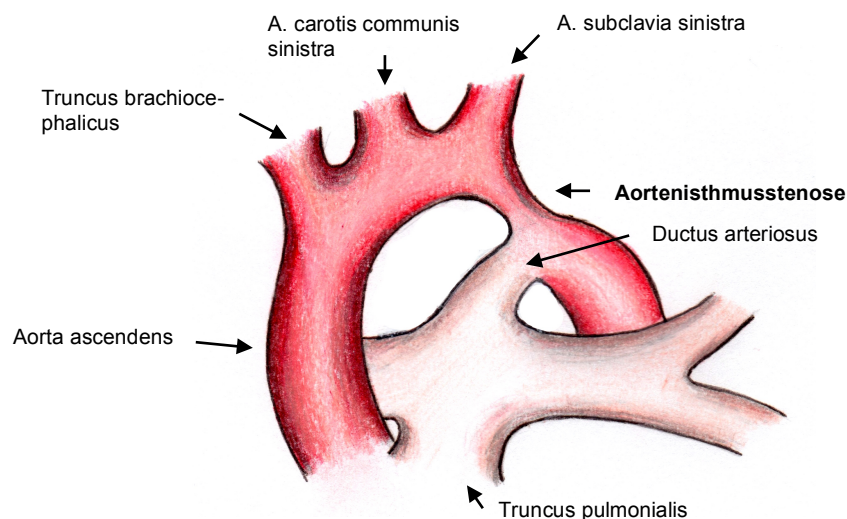


Abbildung 6: **Konatale Aortenisthmusstenose mit persistierendem Ductus arteriosus**, Eigene Darstellung

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Untersuchungsdesign**

Wir wählten ein Patientenkollektiv mit konnatal bikuspiden Aortenklappen aus, welches mit einem Aortenklappenersatz mit oder ohne simultaner Operation an der Aorta ascendens im Universitären Herzzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf behandelt wurde. Gegenstand unserer Untersuchungen waren Operationen die zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2013 durchgeführt wurden. Wir analysierten das Kollektiv anhand von Aktenrecherche retrospektiv. Um den postoperativen klinischen Verlauf zu evaluieren, entwickelten wir einen Fragebogen und kontaktierten die Patienten telefonisch oder schriftlich. Wir klärten sie über die Studienbedingungen hinsichtlich Durchführung, Zielen, Freiwilligkeit und Datenschutz auf. Erklärten die Patienten ihr Einverständnis, haben wir sie interviewt und in der interdisziplinären Sprechstunde für bikuspiden Aortenklappen klinisch, laborchemisch, echokardiografisch und – sofern indiziert – tomografisch untersucht. Die durchgeführten Untersuchungen dienen einerseits der Verlaufsanalyse im Rahmen dieser Studie. Andererseits soll die Anbindung an die interdisziplinäre Sprechstunde für bikuspiden Aortenklappen, auch über den Zeitraum unserer Untersuchungen hinaus, den Patienten vor allem zur medizinischen Langzeitbetreuung dienen. Somit wollen wir mögliche Pathologien früh erkennen und die Lebensqualität der Patienten sichern. Eventuelle diagnostische und therapeutische Schritte, die sich im Rahmen der Diagnostik ergeben, werden von unseren Untersuchungen nicht beeinflusst.

Als Vergleichskollektiv untersuchten wir Patienten mit einer trikuspiden Aortenklappe. Die angewendeten und im gleichen Zeitraum durchgeführten Operationstechniken, das Geschlecht und das Lebensalter zum Zeitpunkt der Indexoperation, entsprachen denen der Patienten mit bikuspiden Aortenklappen. Auch diese Patientengruppe haben wir zur Evaluation des postoperativen Verlaufs telefonisch kontaktiert und in Anlehnung an den Fragebogen interviewt, den wir zur Untersuchung des postoperativen Verlaufs der Patienten mit bikuspiden Aortenklappen entwickelt haben.

Sowohl ein positives Votum der Ethikkommission als auch die Einwilligungserklärungen der Patienten zur Teilnahme an der Studie liegen vor. Wir verarbeiteten die

Patientendaten anonymisiert und nach den allgemeinen verbindlichen Richtlinien des deutschen Datenschutzes.

## **2.2 Untersuchungskriterien**

### **2.2.1 Präoperative Daten**

Wir führten die retrospektive Analyse der Patientendaten auf Grundlage von Aktenrecherche, Informationen aus ambulant oder präoperativ durchgeführten Echokardiografien, tomografischen Untersuchungen und Operationsberichten durch. Folgende präoperative Variablen erfassten wir auf Basis der Aktenlage bei allen Patienten: Geschlecht, Lebensalter zum Operationszeitpunkt, Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI), Körperoberfläche nach DuBois sowie Informationen zum Nikotinabusus, zur arteriellen Hypertonie, zur Medikation mit Betablockern, ACE-Hemmern oder Sartanen, zu vorangegangenen Ereignissen, wie Aortendissektionen oder Endokarditiden und vorherigen Operationen. Zudem dokumentierten wir folgende direkt präoperativ gemessene Laborwerte: Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride sowie das N-terminale pro BNP (NT-proBNP) als Marker für herzmyokardiale Dysfunktionen [59]. Wir führten eine Reevaluation sämtlicher präoperativ durchgeführter Echokardiografien und tomografischer Untersuchungen durch, um folgende präoperative Parameter zu erfassen: Durchmesser des Sinus aortae, Durchmesser der Aorta ascendens, Aortenklappenöffnungsfläche, Flussgradient über der Aortenklappe, Aortenklappenstenose und -insuffizienz, Ejektionsfraktion und Herzhöhlenabmessungen. Ferner wurde – sofern anhand der echokardiografischen Daten und intraoperativen Befunde möglich – die Klappenmorphologie nach Schaefer eingeteilt. Bei fehlender Verfügbarkeit der präoperativen Bildgebung entnahmen wir den Dokumenten der intraoperativen Befunde Angaben zu Diametern der Aorta ascendens und der Aortenklappe (Tabelle 1).

### 2.2.2 Operative Daten

Die operationsbezogenen Informationen beinhalten eine detaillierte Aufstellung der Operationsindikation, der Operationstechnik sowie der Laufzeit der Herz-Lungen-Maschine und der Abklemmzeit der Aorta. Wir unterschieden zwischen einem Aortenklappenersatz mit oder ohne Operation an der Aorta ascendens. Wir dokumentierten, ob der Ersatz der Aortenklappe mittels biologischem oder mechanischem Klappenersatz durchgeführt wurde. Der Ersatz der Aorta ascendens erfolgte in einigen Fällen durch eine suprakoronare Rohrprothese. Hierbei ist eine Reimplantation der Koronarostien nicht notwendig. Diese Technik kann grundsätzlich allein oder in Kombination mit einem Aortenklappenersatz durchgeführt werden. Der komplette Ersatz der Aortenwurzel erfolgte nach Modifizierung der Operationstechnik nach Bentall und de Bono, wobei ein klappentragendes Conduit eingesetzt wurde. Einige Patienten erhielten, neben einem suprakoronaren Ascendensersatz, eine Aortenbogenprothese als Teilbogenersatz (Abbildung 7). Bei einem Teil der Patienten war eine operative Rekonstruktion der Aorta ascendens möglich, die mittels fortlaufender Matratzennaht nach Blalock durchgeführt wurde.

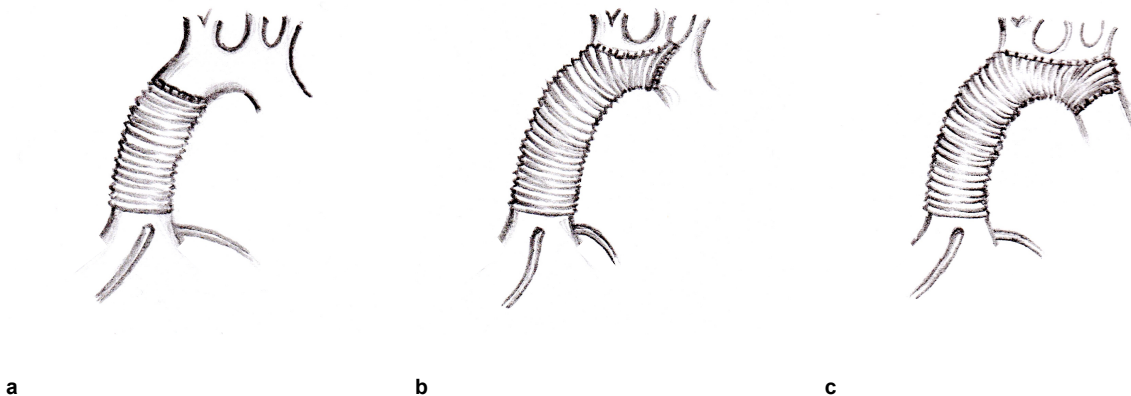


Abbildung 7: **Varianten des suprakoronaren Aorta ascendens Ersatzes:** **a** Suprakoronarer Aorta ascendens Ersatz; **b** Aorta ascendens Ersatz mit subtotalem Bogenersatz; **c** Aorta ascendens Ersatz mit totalem Bogenersatz. Eigene Darstellung in Anlehnung an: Ziemer, G., Haverich, A., Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen, 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010, p. 707

Weiterhin erfassten wir simultan durchgeführte Prozeduren. Diese beinhalten Bypassoperationen, Mitralklappenrekonstruktionen oder Mitralklappenersatzoperationen und den Verschluss von Vorhofseptumdefekten. Informationen zur Laufzeit der Herz-Lungen-Maschine (HLM) und der Abklemmzeit der Aorta ermittelten wir durch Auswertung der HLM Protokolle (Tabelle 4).

### 2.2.3 Postoperative Daten

Postoperativ untersuchten wir das Auftreten von Todesfällen, aortenklappenassoziierten sowie kardiovaskulären Ereignissen anhand des Fragebogens (Abbildung 8), den wir für die Betrachtung des Langzeitverlaufs nach erfolgreicher Indexoperation entwickelten. Als postoperative kardiovaskuläre Komplikationen fragten wir bei allen Patienten folgende Tatbestände ab: erneute Operation im Bereich der Aorta oder der Aortenklappe, Endokarditis, postoperativer Schlaganfall oder Herzinfarkt, Synkopen, Herzrasen oder Reanimationsereignisse. Bei verstorbenen Patienten versuchten wir aus Arztberichten, durch Angaben von Angehörigen und durch Auskünfte von den zuständigen Standesämtern die Todesursache möglichst genau zu ermitteln. Im Rahmen der Sprechstunde für bikuspidale Aortenklappen führten wir, neben der Erhebung anamnestischer Angaben zum postoperativen Verlauf, eine ausführliche kardiologische Untersuchung durch. Die postoperative Aortenklappenfunktion ermittelten wir anhand der transthorakalen Echokardiografie, wobei wir postoperative Dysfunktionen inklusive eventueller Insuffizienzen oder Stenosen erfassten. Wir untersuchten zudem die Klappenöffnungsfläche, den Druckgradienten über der Aortenklappe, die Herzhöhlenabmessungen, den Diameter des Sinus aortae sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Zudem führten wir laborchemische Untersuchungen durch, die ein Blutbild einschließlich der Blutfettwerte und des N-terminalen proBNPs (NT-proBNP) enthielten. Das NT-proBNP ist das N-terminale Bruchstück des Prohormons des Brain Natriuretic Peptide, welches bei erhöhter Wandspannung der Ventrikel inkretiert wird. Zudem haben wir – wenn medizinisch gemäß aktuell geltenden ACC/AHA Leitlinien indiziert – eine MRT-Untersuchung der Aorta durchgeführt, um den Aortendiameter im Bereich der Aorta ascendens zu bestimmen. Nach geltender Leitlinie sollten Patienten nach operativem Klappenersatz in jährlichen Intervallen nachuntersucht werden. Bei bekannter Aortendilatation und Bindegewebserkrankung, werden tomographische Untersuchungen zur Beurteilung der Aortendiameter empfohlen [26].


<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>Universitäres Herzzentrum Hamburg</b> <small>Ein Unternehmen des UKE</small></p> </div> <div style="font-size: 0.8em;"> <p><b>Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie</b></p> <p>Prof. Dr. H. Reichenspurner, Ph.D. Direktor</p> </div> <div style="font-size: 0.7em;"> <p>Martinstraße 52 20246 Hamburg Telefon: (040) 7410-55737 Telefax: (040) 7410-54840 www.uhz.de</p> </div> </div> <div style="text-align: right; font-size: 0.7em; margin-top: 10px;"> <p>Ansprechpartner: Dr. Alexander Bernhardt</p> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> <p><b>Fragebogen zur Nachuntersuchung Ihrer Bikuspiden Aortenklappe</b></p> <p>Bitte kreuzen Sie Zutreffendes an.</p> <p>1. a. Waren sie seit der Operation an Ihrer Herzklappe regelmäßig bei einer ärztlichen Untersuchung?</p> <p style="text-align: right;">Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, in welcher Arztpraxis/Klinik?</p> <p>_____</p> <p>b. Wenn ja, mit Herzultraschall?      Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p> <p>c. Wenn ja, zeitlicher Abstand?      jährlich <input type="checkbox"/> halb- <input type="checkbox"/> andere <input type="checkbox"/></p> <p>2. Sind seit ihrer Herzoperationen erneut Operationen am Herzen durchgeführt worden?</p> <p style="text-align: right;">Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, welche: _____</p> </div>	<p>3. Sind seit Ihrer Operation Krankenhausaufenthalte im Zusammenhang mit dem Herzen (Herzklappe oder Aorta) nötig gewesen?</p> <p style="text-align: right;">Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, aus welchem Grund?</p> <p>a. Schlaganfall?      Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, wann? _____</p> <p>b. Herzinfarkt?      Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, wann? _____</p> <p>c. Bewusstlosigkeit?      Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, wann? _____</p> <p>d. Herzrasen?      Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, wann? _____</p> <p>e. Reanimation?      Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, wann? _____</p> <p>f. Infektion der Herzklappe?      Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, welche und wann? _____</p> <p style="margin-top: 20px;">Gibt es aus Ihrer Sicht noch etwas was Ihnen bezüglich der Operation an Ihrem Herzen verbesserungswürdig erscheint/was wir in Zukunft verbessern können?</p> <p style="text-align: center; font-weight: bold; margin-top: 10px;">VIELEN DANK FÜR IHRE MÜHE !</p>
--	---

Abbildung 8: Fragebogen zum postoperativen Verlauf

## 2.3 Patientenauswahl

Wir bezogen 91 Patienten mit bikuspiden Aortenklappe zwischen 18 und 80 Jahren, beiderlei Geschlechts in unsere Untersuchungen ein. Die Patienten wurden in dem Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2013 aufgrund einer mit der bikuspiden Aortenklappe assoziierten Pathologie im Universitären Herzzentrum erstmalig an der Aortenklappe oder der Aorta ascendens operiert. Patienten mit Voroperationen im Bereich der Aortenklappe oder der Aorta ascendens, solche mit einem Zustand nach Typ A Dissektion nach Stanford und diejenigen mit komplexen kardialen Malformationen wurden von unseren Untersuchungen ausgeschlossen. Patienten mit unikuspiden Aortenklappe blieben ebenfalls unberücksichtigt.

Von den primär identifizierten 91 Patienten, lag bei 79 Patienten (mittleres Alter:  $55 \pm 15$  Jahre, n=55 Männer (70%)) eine konnatal bikuspiden Aortenklappe vor. Bei den übrigen zwölf Patienten ließ sich die bikuspiden Anatomie der

Aortenklappe auf sekundäre Veränderungen zurückführen. Diese Patientengruppe blieb in unseren Untersuchungen unberücksichtigt.

Das Vergleichskollektiv wählten wir aus 531 bereits archivierten Patientendaten aus. Im ersten Schritt selektionierten wir die Patienten nach angewendeter Operationstechnik. Im zweiten Schritt matchten wir die Individuen so, dass sie hinsichtlich Lebensalter und Geschlecht möglichst den Patienten mit bikuspider Aortenklappe entsprachen. Auf diese Weise erhielten wir ein Vergleichskollektiv von 79 Patienten mit trikuspider Aortenklappe (mittleres Alter:  $65 \pm 9$  Jahre,  $n=57$  Männer (72%)), deren Operationsdatum ebenfalls im oben genannten Zeitraum lag.

## **2.4 Statistische Analyse**

Alle Variablen gaben wir für kontinuierliche Variablen als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung und für kategoriale Variablen als Häufigkeiten in Prozent an. Für kategoriale Variablen verglichen wir Häufigkeiten anhand des Chi-Quadrat-Tests, für den Vergleich kontinuierlicher Variablen führten wir eine Varianzanalyse durch. Den Vergleich der Mittelwerte berechneten wir mit dem t-Test. Überlebensraten und Ereignisraten stellten wir anhand von Kaplan-Meier-Kurven dar. Zum Vergleich der Überlebensraten wählten wir den Log-rank-Test. Anhand des Cox-Regressionsmodells beurteilten wir das Auftreten von Ereignissen in Abhängigkeit untersuchter Variablen. Für alle statistischen Vergleiche berechneten wir die 95%-Konfidenzintervalle und sahen  $P < 0,05$  als signifikant an. Für die statistischen Analysen haben wir die SPSS-Software verwendet (IBM® SPSS für Mac, Version 22.0, IBM Corporation 1989, 2013, Chicago, Illinois).



### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Präoperative Basischarakteristika

Wir untersuchten ein Kollektiv von 158 Patienten (mittleres Alter  $61 \pm 13$  Jahre,  $n=112$  Männer (71%)), die mit einem Aortenklappenersatz mit oder ohne additionaler Operation der Aorta ascendens behandelt wurden. Neunundsiebzig dieser Patienten hatten eine konnatal bikuspidale Aortenklappe. Zum Vergleich der postoperativen Ergebnisse der Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe ermittelten wir durch operationstechnisches, geschlechts- und altersbasiertes Matching eine Gruppe von 79 Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe.

Das Geschlechterverhältnis war insgesamt deutlich zugunsten des männlichen Geschlechts verschoben. Siebzig Prozent der Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe waren Männer. Aufgrund unserer Matchingkriterien zeigte sich ein nahezu identischer Anteil männlicher Patienten im Vergleichskollektiv (72%) ( $P=0.726$ ). Trotz des Versuchs eines altersbasierten Matchings war das Lebensalter der Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe zum Zeitpunkt der Operation mit  $55 \pm 15$  Jahren niedriger als das der Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe ( $65 \pm 9$  Jahre) ( $P=0.166$ ).

Tabelle 1: Präoperative Basischarakteristika

Variable	BAV (n=79)	TAV (n=79)	P
Männlich	55 (70%)	57 (72%)	0.726
Alter zum Operationszeitpunkt (Jahre)	$55 \pm 15$	$65 \pm 9$	0.166

BAV = Bikuspidale Aortenklappe, TAV = Trikuspidale Aortenklappe

##### 3.1.1 Typen der bikuspiden Aortenklappe nach Schaefer et al. [23]

Bei 35 Patienten ließ die intraoperative Beschreibung des Situs unter Hinzuziehung der präoperativen Echokardiografiebefunde eine Klassifizierung der Morphologie der

bikuspiden Aortenklappe nach Schaefer et al. zu. Danach zeigten 86% der Patienten einen Typ 1, 7% einen Typ 2 und 6% einen Typ 3 (Tabelle 2).

Tabelle 2: Einteilung der Morphologie der bikuspiden Aortenklappen nach Schaefer et al.	
Variable	BAV (n=35)
Typ 1 (R-L Typ)	30 (86%)
Typ 2 (R-N Typ)	3 (7%)
Typ 3 (L-N Typ)	2 (6%)

BAV = Bikuspidale Aortenklappe

### 3.1.2 Vorerkrankungen

Zusätzlich zur angeborenen bikuspiden Aortenklappe lag bei drei Patienten (4%) eine Aortenisthmusstenose als weitere angeborene Malformation vor. Bei diesen Patienten wurde bereits im Kindesalter eine chirurgische Korrektur der Aortenisthmusstenose durchgeführt. Zudem finden sich in beiden Gruppen Patienten mit anamnestischer Angabe einer infektiösen Endokarditis. In der Gruppe von Patienten mit bikuspiden Aortenklappe gaben zwei Patienten (3%) an, bereits aufgrund einer infektiösen Endokarditis behandelt worden zu sein. In der Gruppe der Patienten mit trikuspiden Aortenklappe erlitt lediglich einer eine infektiöse Endokarditis (1%) (Tabelle 3).

### 3.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Sowohl Patienten mit bikuspiden (42%) als auch diejenigen mit trikuspiden Aortenklappe (39%) waren regelmäßige Raucher ( $P=0.746$ ). Der Vergleich des Body-Mass-Indexes (BMI) von Patienten mit bikuspiden Aortenklappe ( $26 \pm 4\text{kg/m}^2$ ) zu Patienten mit trikuspiden Aortenklappe ( $28 \pm 5\text{kg/m}^2$ ) ergab im Durchschnitt bei Patienten mit bikuspiden Aortenklappe signifikant höhere Werte ( $P=0.032$ ). Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie lag bei über 50% im gesamten Kollektiv, wobei der Anteil bei den Patienten mit trikuspiden Aortenklappe mit 70% höher war als bei denen mit bikuspiden Aortenklappe (60%) ( $P=0.183$ ). Die präoperativ gemessenen Blutdruckwerte lagen jedoch mit  $131 \pm 20\text{mmHg}$  systolisch und  $76 \pm 14\text{mmHg}$  diastolisch in dem Patientenkollektiv mit bikuspiden Aortenklappe und mit  $132 \pm 17\text{mmHg}$  systo-

lisch und  $76 \pm 14$  mmHg diastolisch bei den Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe sowohl systolisch als auch diastolisch im Normbereich beziehungsweise an der Grenze zum hochnormalen Bereich (systolisch:  $P=0.389$ ; diastolisch:  $P=0.631$ ). Zur medikamentösen Blutdruckeinstellung erhielten 64 Patienten (81%) mit bikuspidaler und 52 Patienten (66%) mit trikuspidaler Aortenklappe eine Betablockertherapie ( $P=0.031$ ). Außerdem wurden 49 Patienten (62%) mit bikuspidaler Aortenklappe mit einem ACE-Hemmer oder einem Sartan behandelt. Im Vergleich dazu erhielten 39 Patienten (49%) mit trikuspidaler Klappe einen ACE-Hemmer oder ein Sartan ( $P=0.109$ ). Die Cholesterinwerte und die Werte der Triglyzeride lagen in beiden Gruppen im Normbereich und unterschieden sich nicht (Gesamtcholesterin:  $P=0.408$ ; HDL-Cholesterin:  $P=0.666$ ; LDL-Cholesterin:  $P=0.447$ ; Triglyzeride:  $P=0.327$ ) (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Präoperative Basischarakteristika**

Variable	BAV (n=79)	TAV (n=79)	P
Körpergröße (m)	$1.77 \pm 0.1$	$1.73 \pm 0.1$	0.542
Körpergewicht (kg)	$82 \pm 16$	$83 \pm 16$	0.244
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	$26 \pm 4$	$28 \pm 5$	<b>0.032</b>
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	$1.99 \pm 0.21$	$1.96 \pm 0.2$	0.379
Raucheranamnese	33 (42%)	31 (39%)	0.746
Chronisch arterielle Hypertonie	47 (60%)	55 (70%)	0.183
Systolischer Blutdruck (mmHg)	$131 \pm 20$	$132 \pm 17$	0.389
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	$76 \pm 14$	$76 \pm 14$	0.631
Gesamtcholesterin (mg/dl)	$190 \pm 50$	$190 \pm 41$	0.408
HDL-Cholesterin (mg/dl)	$45 \pm 19$	$58 \pm 22$	0.666
LDL-Cholesterin (mg/dl)	$120 \pm 47$	$110 \pm 36$	0.447
Triglyzeride (mg/dl)	$142 \pm 98$	$112 \pm 60$	0.327
Medikation mit Betablockern	64 (81%)	52 (66%)	<b>0.031</b>
Medikation mit ACE-Hemmern oder Sartanen	49 (62%)	39 (49%)	0.109
Stattgehabte infektiöse Endokarditis	2 (3%)	1 (1%)	0.56
Aortenisthmusstenose	3 (4%)	0	0.080

BAV = Bikuspidale Aortenklappe, TAV = Trikuspidale Aortenklappe

### **3.1.4 Präoperative Befunde der echokardiografischen Untersuchung**

Achtundfünfzig Patienten (74%) mit bikuspider und 41 Patienten (54%) mit trikuspider Aortenklappe wiesen eine hochgradige Stenose der Aortenklappe auf. Damit war der Anteil der Aortenklappenstenosen bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ( $P=0.008$ ). Als Maß der Stenose lag die Aortenklappenöffnungsfläche bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe im Mittel bei  $0.82 \pm 0.33\text{cm}^2$  und bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe bei  $0.98 \pm 0.68\text{cm}^2$  (hochgradige Stenose: Öffnungsfläche  $<1.0\text{ cm}^2$ ) ( $P=0.643$ ). Die Erhöhung des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe lag bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe bei  $36 \pm 20\text{mmHg}$  und bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe bei  $33 \pm 19\text{mmHg}$  (hochgradige Stenose: mittlerer Druckgradient  $>50\text{mmHg}$ ) ( $P=0.499$ ).

Eine schwere Aortenklappeninsuffizienz lag bei 27 Patienten (35%) mit bikuspider Aortenklappe vor. Im Vergleich zu diesem Befund, wiesen 50% der Patienten mit trikuspider Aortenklappe eine schwere Aortenklappeninsuffizienz auf ( $P=0.053$ ). Des Weiteren ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich der linksventrikulären Ejektionsfraktion, die bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe bei  $52 \pm 14\%$  und bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe bei  $57 \pm 11\%$  lag ( $P=0.005$ ). Mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von im Mittel unter 55% zeigten die Patienten mit bikuspider Aortenklappe eine leichtgradige Einschränkung der linksventrikulären systolischen Funktionsfähigkeit (Normwert =  $>55\%$ ) (Tabelle 4).

### **3.1.5 Ergebnisse der präoperativen Aortendarstellung**

Die präoperativ durchgeführten Echokardiografien und tomografischen Untersuchungen sowie die intraoperativen Messungen des Aortendurchmessers im Bereich der Aorta ascendens und der Aortenwurzel ergaben keine signifikanten Unterschiede. Die Patienten mit bikuspider Aortenklappe wiesen jedoch im Durchschnitt geringere Aortendurchmesser ( $46 \pm 10\text{mm}$ ) auf als die Patienten mit trikuspider Aortenklappe ( $53 \pm 15\text{mm}$ ) ( $P=0.079$ ) (Tabelle 4).

Variable	BAV (n=79)	TAV (n=79)	P
Hochgradige Aortenklappenstenose	58 (74%)	41 (54%)	<b>0.008</b>
Mittel - hochgradige Aortenklappeninsuffizienz (Grad 3 oder 4)	27 (35%)	38 (50%)	0.053
Aortenklappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> )	0.82 ± 0.33	0.98 ± 0.68	0.643
Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe (mmHg)	60 ± 29	56 ± 29	0.478
Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe (mmHg)	36 ± 20	33 ± 19	0.499
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	52 ± 14	57 ± 11	<b>0.005</b>
Diameter der Aortenwurzel (mm)	37 ± 8	42 ± 16	0.264
Diameter der Aorta ascendens (mm)	46 ± 10	53 ± 15	0.079

BAV = Bikuspidale Aortenklappe, TAV = Trikuspidale Aortenklappe

### 3.2 Operationsbezogene Ergebnisse

Alle von uns untersuchten Patienten wurden mittels eines Aortenklappenersatzes behandelt ( $P=1.0$ ). Bei den Patienten mit bikuspidaler und trikuspidaler Aortenklappe wurde in jeweils 13 Fällen (17%) eine mechanische Aortenklappenprothese implantiert ( $P=1.0$ ). Die übrigen 66 Patienten jeder Gruppe erhielten einen biologischen Aortenklappenersatz ( $P=1.0$ ). Bei 41 Patienten (52%) mit kongenitaler bikuspidaler Aortenklappe und bei 50 Patienten (63%) mit trikuspidaler Aortenklappe wurde neben dem operativen Eingriff an der Aortenklappe auch die Aorta ascendens operativ behandelt ( $P=0.147$ ). Unter diesen Eingriffen fanden sich suprakoronare Ascendensersatzoperationen, die operative Therapie mittels klappentragendem Conduit oder die Rekonstruktion der Aorta ascendens. Die geringgradigen Unterschiede in den Operationstechniken bezogen auf die Aorta ascendens konnten wir aufgrund begrenzter Auswahlmöglichkeiten im Kollektiv der Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe beim Matching nicht vermeiden. Die Unterschiede zeigten keine statistische Signifikanz. Bei 17 Patienten (22%) mit bikuspidaler Aortenklappe und bei 23 Patienten (29%) mit trikuspidaler Aortenklappe wurden zusätzliche operative Prozeduren durchgeführt ( $P=0.364$ ). So erhielten elf Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und 16 Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe eine zusätzliche koronare Bypassoperation. Bei einem Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und bei zwei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe fand eine koronare Bypassoperation in Verbindung mit einer Mitral-

klappenrekonstruktion statt. Ein Patient mit bikuspidaler Aortenklappe wurde mittels eines Mitralklappenersatzes behandelt und bei zwei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und fünf Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe war eine isolierte Mitralklappenrekonstruktion notwendig. Der Verschluss eines Vorhofseptumdefekts wurde bei einem Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe durchgeführt. Ein weiterer Patient mit bikuspidaler Aortenklappe erhielt neben dem Vorhofseptumverschluss zusätzlich eine koronare Bypassoperation. Die extrakorporale Zirkulationszeit lag bei den Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe bei  $156 \pm 77$  Minuten und bei den Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe bei  $163 \pm 63$  Minuten ( $P=0.185$ ). Die Abklemmzeit der Aorta wurde im Mittel mit  $103 \pm 54$  Minuten in der Patientengruppe der bikuspidalen Aortenklappen und mit  $104 \pm 39$  Minuten bei den Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe angegeben ( $P=0.582$ ) (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Operationstechniken**

Variable	BAV (n=79)	TAV (n=79)	P
Aortenklappenersatz	79 (100%)	79 (100%)	1.0
- Mechanische Klappenprothese	13 (17%)	13 (17%)	1.0
- Biologische Klappenprothese	66 (84%)	66 (84%)	1.0
Aortenklappenersatz mit Operation der Aorta ascendens	41 (52%)	50 (63%)	0.147
Zusätzliche Operationen	17 (22%)	23 (29%)	0.364
Extrakorporale Zirkulationszeit (min)	$156 \pm 77$	$163 \pm 63$	0.185
Abklemmzeit der Aorta (min)	$103 \pm 54$	$104 \pm 39$	0.582

BAV = Bikuspidale Aortenklappe, TAV = Trikuspidale Aortenklappe

### 3.3 Perioperative Ergebnisse

Innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ verstarben zwei Patienten (3%) mit bikuspidaler Aortenklappe infolge einer Sepsis und eines Schlaganfalls. Drei Patienten (4%) mit trikuspidaler Aortenklappe verstarben aufgrund von Sepsis oder Pneumonie ( $P=0.649$ ). Bei drei Patienten (4%) mit bikuspidaler Aortenklappe wurde die Implantation eines Herzschrittmachers notwendig. Im Vergleich dazu benötigte keiner der Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe einen Herzschrittmacher. Zwei Patienten (3%) mit trikuspidaler Aortenklappe erlitten einen Schlaganfall ( $P=0.082$ ) (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Perioperative Ereignisse**

Variable	BAV (n=79)	TAV (n=79)	P
Tod innerhalb von 30 Tagen	2 (3%)	3 (4%)	0.649
Frühes Ereignis	3 (4%)	2 (3%)	0.082
- Schlaganfall	0	2 (3%)	
- Herzschrittmacher	3 (4%)	0	

BAV = Bikuspidale Aortenklappe, TAV = Trikuspidale Aortenklappe

### 3.4 Ergebnisse des Langzeitverlaufs

Die durchschnittliche postoperative Beobachtungszeit aller Patienten bis zum letzten Kontakt oder dem Auftreten eines postoperativen Ereignisses betrug  $44 \pm 39$  Monate (Bereich: 2-154 Monate).

#### 3.4.1 Todesfälle im Langzeitverlauf

Innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben sechs Patienten (8%) mit bikuspidaler Aortenklappe, vier davon (5%) aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, wie einem Schlaganfall oder akutem Herzversagen. Die beiden weiteren Todesfälle hatten eine Pneumonie und eine Leberzirrhose als Ursache. Bei den Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe verstarben insgesamt zehn Patienten (13%). Allerdings war die Todesursache bei nur zwei Patienten (2%) kardiovaskulärer Genese, während die übrigen Todesfälle bei zwei Patienten durch eine Sepsis bedingt waren und die Todesursache bei sechs Patienten unbekannt blieb ( $P=0.278$ ). Die kardiovaskulären Todesereignisse traten in dem Patientenkollektiv mit bikuspidalen Aortenklappen im Mittel  $45 \pm 32$  Monate (Bereich: 2-113 Monate) nach der Operation auf, bei den Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe im Mittel nach  $28 \pm 21$  Monaten (Bereich: 2-53 Monate) ( $P=0.414$ ) (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Todesfälle im Langzeitverlauf**

	BAV (n=74)	TAV (n=74)	Zeitintervall (Monate nach Erstoperation)	P
Alle Todesfälle	6 (8%)	10 (13%)	$45 \pm 32$ (2-113)	0.278
Kardiovaskuläre Todesfälle	4 (5%)	2 (2%)	$28 \pm 21$ (2-53)	0.414

BAV = Bikuspidale Aortenklappe, TAV = Trikuspidale Aortenklappe

Die in Abbildung 9 gezeigten Überlebenskurven nach Kaplan-Meier zeigen zum einen den Vergleich aller Todesfälle im Langzeitverlauf (Abbildung 9a) von Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe (grüne Kurve) und Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe (blaue Kurve). Zum anderen sind in Abbildung 9b die Todesereignisse mit kardiovaskulärer Ursache im Langzeitverlauf von Patienten mit bikuspidaler und trikuspidaler Aortenklappe dargestellt.

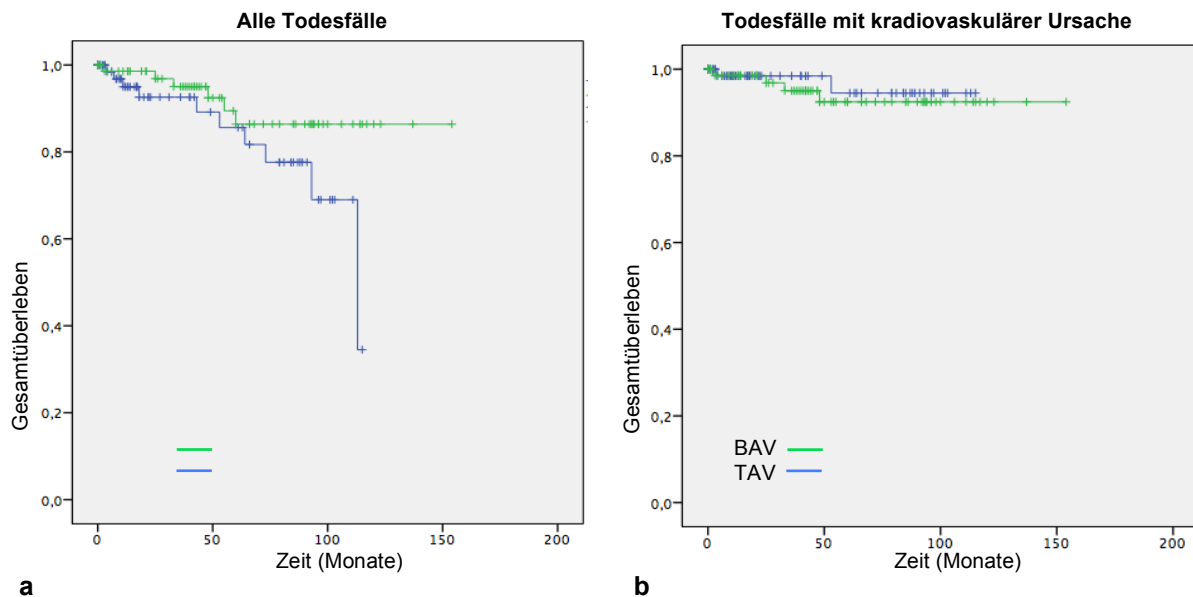


Abbildung 9: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für Patienten mit bikuspidaler (BAV) und trikuspidaler Aortenklappe (TAV): a Überlebensfunktion aller Todesfälle im Langzeitverlauf; b Überlebensfunktion der Todesfälle mit kardiovaskulärer Ursache im Langzeitverlauf

### 3.4.2 Aortenklappenassoziierte Ereignisse im Langzeitverlauf

Fünf Patienten (6%) mit bikuspidaler Aortenklappe entwickelten im postoperativen Langzeitverlauf Ereignisse, die sich auf die Aortenklappe bezogen. Darunter fanden sich vier Reoperationen mit einem erneuten Aortenklappenersatz und eine Endokarditis der Aortenklappe ohne Notwendigkeit einer erneuten Aortenklappenoperation. Ursächlich für die Reoperationen waren in zwei Fällen Klappenprothesendysfunktionen und in zwei Fällen eine Endokarditis. Die genannten Ereignisse traten innerhalb von  $43 \pm 48$  Monaten (Bereich: 2-137 Monate) nach der Erstoperation auf. Im Vergleichskollektiv der Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe traten vier (5%) postoperative aortenklappenassoziierte Ereignisse im Langzeitverlauf auf. Diese vier Patienten erhielten alle einen erneuten Aortenklappenersatz, drei Patienten aufgrund einer Klappenprothesendysfunktion und einer aufgrund einer Endokarditis ( $P=0.746$ ).



Alle genannten Patienten wurden sowohl zum Zeitpunkt der Indexoperation, als auch im Rahmen der Reoperation mittels biologischem Aortenklappenersatz versorgt (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Aortenklappenassoziierte Ereignisse im Langzeitverlauf**

	<b>BAV (n=74)</b>	<b>TAV (n=74)</b>	<b>Zeitintervall (Monate nach Erstoperation)</b>	<b>P</b>
Aortenklappenassoziierte Ereignisse	5 (6%)	4 (5%)	43 ± 48 (2-137)	0.746
- Reoperation der Aortenklappe mit Klappenersatz	4 (5%)	4 (5%)		
- Aortenklappenendokarditis ohne erneute Operation	1 (1%)	0		

BAV = Bikuspidale Aortenklappe, TAV = Trikuspidale Aortenklappe

### 3.4.3 Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse im Langzeitverlauf

Neben den aortenklappenassoziierten Ereignissen nach Aortenklappenoperation traten folgende schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse auf: Schlaganfälle, Reanimationen und Mitralklappenersatzoperationen. Bei den Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe kam es in zehn Fällen (13%) zu solchen Ereignissen, bei den Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe in zwei Fällen (3%) ( $P=0.017$ ). Von den zehn Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe erlitten sieben Patienten einen Schlaganfall. Als Risikofaktoren für Schlaganfälle ist bei zwei Patienten ein Vorhofflimmern bekannt gewesen und zwei Patienten nahmen eine orale Antikoagulation ein. Darunter befand sich einer der beiden Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und ein weiterer, aufgrund einer mechanischen Aortenklappenprothese. Neben den Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe die einen Schlaganfall erlitten, wurde ein Patient reanimationspflichtig, einer erhielt einen Mitralklappenersatz und einer wurde vor einer Mitralklappenersatzoperation reanimationspflichtig. Bei den Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe erlitten beide genannten Patienten einen Schlaganfall (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse im Langzeitverlauf**

	BAV (n=74)	TAV (n=74)	Zeitintervall (Monate nach Erstoperation)	P
Kardiovaskuläre Ereignisse	10 (13%)	2 (3%)	32 ± 36 (2-137)	<b>0.017</b>
- Schlaganfall	7 (9%)	2 (3%)		
- Reanimation	1 (1%)	0		
- Mitralklappenersatz	1 (1%)	0		
- Reanimation vor Mitralklappenersatz	1 (1%)	0		

BAV = Bikuspidale Aortenklappe, TAV = Trikuspidale Aortenklappe

### 3.4.4 Andere kardiovaskuläre Ereignisse im Langzeitverlauf

Bei zehn Patienten (13%) mit bikuspidaler Aortenklappe und bei acht Patienten (11%) mit trikuspidaler Aortenklappe traten im Langzeitverlauf kardiovaskuläre Ereignisse auf, bei denen es sich um die Implantation eines Herzschrittmachers oder dem Auftreten von Synkopen handelte ( $P=0.637$ ). Den Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe wurde in sechs Fällen ein Herzschrittmacher implantiert und vier Patienten erlitten Synkopen. Bei den Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe erhielten acht Patienten einen Herzschrittmacher. Synkopen waren in diesem Kollektiv nicht aufgetreten (Tabelle 10).

**Tabelle 10: Andere kardiovaskuläre Ereignisse im Langzeitverlauf**

	BAV (n=74)	TAV (n=74)	Zeitintervall (Monate nach Erstoperation)	P
Kardiovaskuläre Ereignisse	10 (13%)	8 (11%)	37 ± 41 (1-137)	0.637
- Herzschrittmacher	6 (8%)	8 (11%)		
- Synkope	4 (5%)	0		

BAV = Bikuspidale Aortenklappe, TAV = Trikuspidale Aortenklappe

### 3.4.5 Ergebnisse der klinischen Untersuchungen

Es wurden insgesamt 49 Patienten (64%) mit bikuspidaler Aortenklappe am Universitären Herzzentrum echokardiografisch nachuntersucht. Bei 36 Patienten konnten wir anhand der Echokardiografie oder mittels tomografischer Untersuchungen eine Vermessung der Aortenwurzel und der Aorta ascendens durchführen. Die Ergebnisse der postoperativen echokardiografischen, tomografischen und laborchemischen

Diagnostik sind in Tabelle 11 abgebildet. Die genannten Untersuchungen führten wir  $52 \pm 38$  Monate (Bereich: 4-154 Monate) nach der Indexoperation durch. Hierbei zeigte sich, dass die Diameter der Aorta sowohl auf Höhe der Aortenwurzel als auch auf Ebene der Aorta ascendens im Normbereich lagen (Tabelle 11a). Der durchschnittliche Druckgradient und die Klappenöffnungsfläche als Messparameter für die Aortenklappenstenose lagen ebenfalls im Normbereich. Ein Patient zeigte allerdings eine Aortenklappeninsuffizienz vom Grad 3 aufgrund einer Klappendegeneration. Dieses erforderte einen Wechsel der Aortenklappenprothese. In der laborchemischen Untersuchung zeigten sich NT-proBNP-Werte, die im Mittel mit 576pg/ml deutlich erhöht waren (Normwert: <125pg/ml [62]) (Tabelle 11b).

<b>Tabelle 11a: Postoperative Aortendiameter</b>	
<b>Variable</b>	<b>BAV (n=36)</b>
Postoperativer Aortenwurzeldurchmesser (mm)	$32 \pm 4$ (22-38)
Postoperative Durchmesser der Aorta ascendens (mm)	$33 \pm 6$ (22-45)
<b>Tabelle 11b: Postoperative laborchemische und echokardiographische Ergebnisse</b>	
<b>Variable</b>	<b>BAV (n=49)</b>
Aortenklappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> )	$1.56 \pm 0.63$ (0.70-3.20)
Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe (mmHg)	$28 \pm 14$ (8-65)
Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe (mmHg)	$16 \pm 8$ (6-37)
Aortenklappeninsuffizienz (Grad)	
- Grad 0	6 (33%)
- Grad 1	9 (50%)
- Grad 2	2 (11%)
- Grad 3	1 (6%)
- Grad 4	0
NT-pro BNP (pg/ml)	$576 \pm 1144$ (56-4931)
BAV = Bikuspidale Aortenklappe	

### **3.5 Univariate Cox-Regressionsanalyse bezogen auf die aortenklappenassoziierten Ereignisse im Langzeitverlauf**

Wir wählten die Cox-Regressionsanalyse um ein Set von Variablen hinsichtlich ihres Einflusses auf aortenklappenassoziierte Ereignisse im Langzeitverlauf zu unter-

suchen. Zu diesen Ereignissen zählten die erneute Operation der Aortenklappe mittels eines Aortenklappenersatzes oder die Aortenklappenendokarditis ohne Operationsnotwendigkeit. Wir konnten keine Korrelation der untersuchten Variablen mit aortenklappenassoziierten Ereignissen feststellen (Tabelle 12).

<b>Tabelle 12: Univariate Cox-Regressionsanalyse bezogen auf aortenklappenassoziierte Ereignisse</b>			
<b>Variable</b>	<b>Hazard ratio</b>	<b>95%- Konfidenzintervall</b>	<b>P</b>
Männlich (n=158)	0.712	0.144 – 3.513	0.677
Alter zum Operationszeitpunkt (Jahre) (n=158)	0.579	0.155 – 2.162	0.416
Körpergröße (m) (n=158)	0.627	0.007 – 3926.045	0.627
Körpergewicht (kg) (n=158)	0.450	0.972 – 1.066	0.450
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> ) (n=158)	1.053	0.899 – 1.232	0.524
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> ) (n=158)	3.564	0.134 – 94.981	0.448
Raucheranamnese (n=158)	0.579	0.155 – 2.162	0.416
Präoperative Medikation mit Betablockern (n=158)	0.730	0.148 – 3.599	0.699
Präoperative Medikation mit ACE-Hemmern oder Sartanen (n=158)	0.627	0.156 – 2.512	0.509
Chronisch arterielle Hypertonie (n=158)	0.936	0.221 – 3.957	0.928
Präoperativer Aortenwurzeldurchmesser (mm) (n=63)	0.899	0.762 – 1.061	0.209
Präoperativer Durchmesser der Aorta ascendens (mm) (n=123)	0.975	0.918 – 1.036	0.420
Aortenklappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> ) (n=63)	0.978	0.947 – 1.010	0.182
Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe (mmHg) (n=79)	1.014	0.977 – 1.051	0.471
Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe (mmHg) (n=78)	1.015	0.968 – 1.064	0.546
Mittel- hochgradige Aortenklappeninsuffizienz (Grad 3 oder 4) (n=154)	0.431	0.102 – 1.828	0.254
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%) (n=99)	0.975	0.927 – 1.025	0.320
Mechanische Aortenklappenprothese (n=158)	34.598	0.045 – 26586.655	0.296
Operation der Aorta ascendens (n=158)	2.466	0.647 – 9.403	0.186
Zusätzliche Operationen (n=158)	0.948	0.191 – 4.708	0.948

Als unabhängige Variable verwendeten wir die Ereignisse: Reoperation der Aortenklappe und Aortenklappenendokarditis

### **3.6 Univariate Cox-Regressionsanalyse bezogen auf die schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse im Langzeitverlauf**

Wir führten die Cox-Regressionsanalyse ebenfalls durch, um den Einfluss von Variablen auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse im Langzeitverlauf zu untersuchen. Zu diesen Ereignissen zählten wir Schlaganfälle, Reanimationen und

Mitralklappenoperationen. Als signifikante Prädiktoren ergaben sich das Körpergewicht (HR=1.049; 95%-KI=1.007-1.093;  $P=0.022$ ), der Body-Mass-Index (HR=1.175, 95%-KI=1.042-1.324;  $P=0.008$ ), Operationen im Bereich der Aorta ascendens zum Zeitpunkt der Index-Operation (HR=4.654; 95%-KI=1.370-15.816;  $P=0.014$ ) und der präoperative Durchmesser der Aorta ascendens. Dieser lag bei den Patienten unserer Untersuchungen bei durchschnittlich  $49 \pm 13$ mm (HR=0.939; 95%-KI=0.883-0.998;  $P=0.044$ ). Auch nach Altersadjustierung blieb die Korrelation von Operationen der Aorta ascendens und schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen im Langzeitverlauf bestehen (HR=4.559; 95%-KI=1.322-15.726;  $P=0.016$ ) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Univariate Cox-Regressionsanalyse bezogen auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse			
Variable	Hazard ratio	95%- Konfidenzintervall	P
Männlich (n=158)	1.324	0.393 – 4.460	0.651
Alter zum Operationszeitpunkt (Jahre) (n=158)	0.988	0.950 – 1.027	0.539
Körpergröße (m) (n=158)	2.822	0.009 – 869.262	0.723
Körpergewicht (kg) (n=158)	1.049	1.007 – 1.093	<b>0.022</b>
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> ) (n=158)	1.175	1.042 – 1.324	<b>0.008</b>
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> ) (n=158)	13.730	0.699 – 269.754	0.085
Raucheranamnese (n=158)	0.716	0.231 – 2.225	0.564
Präoperative Medikation mit Betablockern (n=158)	0.242	0.031 – 1.906	0.178
Präoperative Medikation mit ACE-Hemmern oder Sartanen (n=158)	0.264	0.058 – 1.205	0.086
Chronisch arterielle Hypertonie (n=158)	0.689	0.183 – 2.602	0.583
Präoperativer Aortenwurzeldurchmesser (mm) (n=63)	1.007	0.927 – 1.094	0.870
Präoperativer Durchmesser der Aorta ascendens (mm) (n=123)	0.939	0.883 – 0.998	<b>0.044</b>
Aortenklappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> ) (n=63)	1.002	0.983 – 1.022	0.811
Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe (mmHg) (n=79)	1.006	0.977 – 1.036	0.685
Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe (mmHg) (n=78)	1.007	0.966 – 1.050	0.731
Mittel- hochgradige Aortenklappeninsuffizienz (Grad 3 oder 4) (n=154)	1.778	0.459 – 6.561	0.405
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%) (n=99)	0.991	0.951 – 1.034	0.689
Mechanische Aortenklappenprothese (n=158)	3.546	0.446 – 28.206	0.232
Operation der Aorta ascendens (n=158)	4.654	1.370 – 15.816	<b>0.014</b>
- mit Altersadaptierung	4.559	1.322 – 15.726	<b>0.016</b>
Zusätzliche Operationen (n=158)	0.950	0.252 – 3.582	0.939

Als unabhängige Variable verwendeten wir die Ereignisse Schlaganfälle, Reanimationen und Mitralklappenoperationen

## 4. Diskussion

Wir untersuchten eine Kohorte von Patienten mit bikuspider und eine mit trikuspider Aortenklappe im Langzeitverlauf nach primärem Ersatz der Aortenklappe mit oder ohne Operation der Aorta ascendens. Die wichtigsten Ergebnisse unserer Untersuchungen bestehen zum einen darin, dass wir in der Langzeitmortalität keine Unterschiede zwischen beiden Kollektiven identifizieren konnten. Zum anderen waren schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfälle, Mitralklappenoperationen und Reanimationen bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe häufiger als im Vergleichskollektiv.

Im Einzelnen stellen sich die wichtigsten Ergebnisse wie folgt dar:

### 4.1.1 Langzeitüberleben

In den untersuchten Patientenkollektiven mit bikuspider und trikuspider Aortenklappe war das Langzeitüberleben hoch, ohne dass wir Unterschiede zwischen den Gruppen feststellten. Der postoperative Beobachtungszeitraum lag bei etwa vier Jahren. Mit insgesamt 87% war das Langzeitüberleben innerhalb des Beobachtungszeitraums bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe etwas niedriger als bei denen mit bikuspider Aortenklappe, wo das Langzeitüberleben bei 93% lag ( $P=0.124$ ). Wir erklären uns die höhere Anzahl an verstorbenen Patienten mit trikuspider Aortenklappe mit dem – trotz Matching – vergleichsweise fortgeschrittenen Lebensalter in dieser Gruppe. In dem Kollektiv mit bikuspiden Aortenklappen waren jedoch häufiger kardiovaskuläre Ereignisse für die Todesfälle ursächlich als in der Vergleichsgruppe. Auch in anderen vergleichbaren Untersuchungen wurde eine gute Prognose hinsichtlich der Überlebenszeit nach Aortenklappenersatz bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe dokumentiert. In den Untersuchungen von Svensson et al. lag das Gesamtüberleben nach fünf Jahren bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe mit oder ohne Operation der Aorta ascendens bei 97% [60]. Das Fünf-Jahres-Überleben von über 90% bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe nach Aortenklappenersatz ohne Operation der Aorta ascendens, welches McKellar et al. beschrieben, entspricht den Ergebnissen unserer Untersuchungen. McKellar et al. verglichen die Fünf-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit bikuspider Aortenklappe mit dem der alters- und geschlechtsgematchten kaukasischen Population in

Minnesota. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Nach 15 Jahren war das Überleben der Normalbevölkerung in Minnesota hingegen höher als das der Patienten mit bikuspider Aortenklappe nach Aortenklappenersatz [61]. In den Untersuchungen von Goland et al. lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit bikuspider Aortenklappe, die einen Aortenklappenersatz ohne zusätzliche Operation der Aorta ascendens erhielten, bei lediglich 83%. Zwanzig Prozent dieser Todesfälle waren kardialer Genese [62]. Vergleicht man diese Zahl mit unseren Ergebnissen, so waren mit 50% der Todesfälle kardiovaskuläre Ursachen häufiger vertreten.

#### **4.1.2 Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse**

Unter den schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen dominierten postoperativ die Schlaganfälle. Diese waren bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe mit neun Prozent häufiger als bei denen mit trikuspider Aortenklappe, wo die Schlaganfallrate bei nur drei Prozent lag. Wir konnten allerdings in der Patientengruppe mit bikuspiden Aortenklappen keine Häufung von Risikofaktoren für Schlaganfälle im Vergleich zur Gruppe mit trikuspiden Aortenklappen feststellen. Daher bleibt die Ursache für die höhere Anzahl an Schlaganfällen bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe unklar. Auch in anderen Untersuchungen sind derartige Unterschiede bislang nicht beschrieben. Svensson et al. berichteten, dass Schlaganfälle im Langzeitverlauf bei bikuspider Aortenklappe bei 0.27% der Patienten auftraten [60]. Neben den Schlaganfällen waren Reanimationen und Mitralklappenersatzoperationen weitere schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, die allerdings nur in Einzelfällen auftraten und sich nur in der Patientengruppe mit bikuspiden Aortenklappen fanden. Die Literaturrecherche lieferte diesbezüglich keine vergleichbaren Untersuchungen.

#### **4.1.3 Prädiktoren für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse**

Prädiktoren für das Erleiden von Schlaganfällen, Reanimationen und Mitralklappenersatzoperationen im Langzeitverlauf waren das Körpergewicht, der Body-Mass-Index und Operationen der Aorta ascendens zum Zeitpunkt der Indexoperation bei erhöhtem präoperativem Durchmesser der Aorta ascendens. Diese Assoziation war unabhängig vom Lebensalter zum Operationszeitpunkt. Bislang gibt es in der Literatur diesbezüglich keine vergleichbaren Untersuchungen.

#### **4.1.4 Aortenklappenassoziierte Ereignisse und weitere kardiovaskuläre Komplikationen**

In Hinblick auf die aortenklappenassoziierten Ereignisse bestanden keine Unterschiede zwischen Patienten mit bikuspider und trikuspider Aortenklappe. Bei diesen Ereignissen handelte es sich um erneute Aortenklappenersatzoperationen und infektiöse Endokarditiden ohne die Notwendigkeit einer Operation. Auch die postoperativen kardiovaskulären Komplikationen wie Herzschrittmacherimplantationen und Synkopen waren in beiden Gruppen gleich häufig. Golland et al. untersuchten die Reoperationsrate bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe nach Aortenklappenersatz. Diese war mit 6,7% den Ergebnissen unserer Untersuchungen ähnlich, wo die Reoperationsrate bei fünf Prozent lag. [62]. Die Ergebnisse von Svensson et al. und Casselman et al. zeigten hingegen eine Reoperationsrate der Aortenklappe von 14% [60] und 13% [63].

#### **4.1.5 Postoperative Aortenklappenvitien und Diameter der Aorta ascendens**

Bei 73% der Patienten mit bikuspider Aortenklappe und postoperativ nativer Aorta ascendens nahmen wir Messungen der postoperativen Durchmesser der Aorta ascendens und der Aortenwurzel vor. Der mittlere Diameter der Aorta ascendens dieser Patienten lag auch nach einem Untersuchungszeitraum von im Mittel 55 Monaten postoperativ im Normbereich. Dieser Befund ist interessant und scheint den Untersuchungen von Yasuda et. al. zu widersprechen. Diese zeigten einen Progress der Diameter im Bereich der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe auch nach einem Aortenklappenersatz. Bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe hingegen blieben die Aortendiameter stabil. Diese Befunde erklärten Yasuda et al. mit einer genetisch bedingten strukturellen Schwäche der Aortenwand, die gegenüber den hämodynamischen Einflussfaktoren durch die veränderte Klappenanatomie überwiegen [64]. Leider liegen uns keine Vergleichsmessungen des Patientenkollektivs mit trikuspiden Aortenklappen unserer Untersuchungen vor.



## 4.2 Limitationen

Das von uns untersuchte Patientenkollektiv umfasst 79 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und derselben Anzahl Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe, die wir zum Zweck des statistischen Vergleiches nach Operationstechnik, Geschlecht und Lebensalter matchten. Der im Gesamtkollektiv auffallend hohe Anteil von Männern erklärt sich durch unser Vorgehen beim Matching: Im Kollektiv der Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe lag die Anzahl der Männer bei 70%, weshalb ihr Anteil auch im Vergleichskollektiv entsprechend hoch war. Dieses Geschlechterverhältnis ist bei Bikuspidalität der Aortenklappe typisch [2, 3, 25].

Die Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe waren zum Zeitpunkt der Operation mit  $55 \pm 15$  Jahren jünger als die Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe ( $65 \pm 9$  Jahre), allerdings ohne dass die Unterschiede statistische Signifikanz erreichten ( $P=0.166$ ). Auch Collins et al. stellten in ihren Untersuchungen fest, dass Patienten mit einer bikuspidalen Aortenklappe in jüngeren Lebensjahren (61,3 Jahre) aufgrund eines Aortenklappenvitiums operiert werden mussten als Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe (67,5 Jahre) [65]. Beim Matching versuchten wir die jüngsten Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe zu rekrutieren. Leider war es dabei nicht möglich, ein vergleichbar junges Patientenkollektiv mit trikuspidaler Aortenklappe zu erlangen. Es ist bemerkenswert, dass wir trotz der großen Grundgesamtheit der Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe von 531 Fällen kein Vergleichskollektiv mit vergleichbar niedrigem Lebensalter auswählen konnten.

Beim Matching der Operationstechniken erlangten wir ein Patientenkollektiv, welches – bezogen auf die Aortenklappenersatzoperationen – identisch war. Hinsichtlich der Operationen an der Aorta ascendens ließen sich geringfügige Abweichungen in der Vergleichsgruppe nicht verhindern. Die Indikation zur Operation eines Aneurysmas der Aorta ascendens wurde bei den Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe nach den Leitlinienkriterien bei geringeren Aortendiametern gestellt als bei den Patienten mit trikuspidaler Klappe [26].

Die Anzahl von 79 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe, die wir in einem Zeitraum von 13 Jahren identifizierten und die unseren Untersuchungskriterien entsprachen, ist erstaunlich niedrig. In der Literatur wird der Anteil von bikuspidalen Aortenklappen an allen Aortenklappenersatzoperationen mit etwa 30% angegeben [66]. Wir

vermuten, dass viele Chirurgen der Unterscheidung von bikuspidaler und trikuspidaler Aortenklappe intraoperativ keine hohe Relevanz beimessen und deshalb den Befund einer bikuspidalen Aortenklappe in ihrem Bericht möglicherweise nicht erwähnten.

### **4.3 Schlussfolgerung**

Zusammenfassend sind die Früh- und Langzeitergebnisse des Aortenklappenersatzes bei bikuspidaler und trikuspidaler Aortenklappe in einem alters- und geschlechtsgematchten Kollektiv vergleichbar. Nur das Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen war bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe im Langzeitverlauf häufiger. Auffällig und nicht ohne weiteres erklärbar ist hierbei die erhöhte Rate von Schlaganfällen. Es zeigte sich eine Assoziation dieser Ereignisse mit Aortenaneurysmen der Aorta ascendens und zusätzlicher operativer Korrektur der Aortopathie. Dieser Befund muss im weiteren wissenschaftlichen Diskurs die Frage aufwerfen, wie aggressiv eine Aortopathie tatsächlich behandelt werden sollte. Wichtig ist die Beobachtung, dass im postoperativen Langzeitverlauf der Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe keinerlei aortenbezogene Ereignisse auftraten und die Durchmesser der Aortenwurzel und der Aorta ascendens in allen untersuchten Fällen stabil waren. Unsere Ergebnisse sprechen demzufolge dafür, einen zu aggressiven prophylaktischen Ersatz der Aorta ascendens kritisch zu überprüfen. Insgesamt bestätigt unsere Untersuchung, dass der elektive Aortenklappenersatz bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe ein sehr sicheres Verfahren ist, das aufgrund von exzellenten Früh- und Langzeitergebnissen eingesetzt werden kann.

## 5. Zusammenfassung

Der Aortenklappenersatz ist einer der häufigsten herzchirurgischen Eingriffe. Momentan ist eine Spektrumsverschiebung der Aortenklappenerkrankungen zu beobachten. In den vergangenen Jahrzehnten waren vor allem rheumatische Erkrankungen für den operativen Ersatz der Aortenklappe ursächlich. Gegenwärtig steigt die Anzahl der Operationen, die aufgrund einer konnatalen bikuspiden Aortenklappe durchgeführt werden.

Aus diesem Grund untersuchten wir, ob im postoperativen Früh- und Langzeitverlauf nach einem Aortenklappenersatz in Abhängigkeit des Vorliegens einer bikuspiden oder trikuspiden Aortenklappe Unterschiede vorlagen. Unsere Fall- und Vergleichsgruppe umfasste jeweils 79 Patienten, die wir nach angewendeter Operationstechnik, Lebensalter und Geschlecht matchten.

Insgesamt überlebten 153 Patienten (97%) die Frühphase nach der Operation. Auch das Langzeitüberleben, innerhalb des Beobachtungszeitraums von im Mittel  $44 \pm 39$  Monaten, war in beiden Patientengruppen hoch (BAV: 93% vs. TAV: 87%), ohne dass Unterschiede auftraten ( $P=0.278$ ). Im postoperativen Langzeitverlauf entwickelten sowohl vier Patienten (5%) mit bikuspider Aortenklappe als auch vier Patienten (5%) mit trikuspider Aortenklappe eine Dysfunktion der Aortenklappenprothese, die teilweise Folge einer infektiösen Endokarditis war und einen erneuten Aortenklappenersatz notwendig machte ( $P=0.746$ ). Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wie Reanimationen, Mitralklappenersatzoperationen und insbesondere Schlaganfälle, traten im Langzeitverlauf bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe (13%) häufiger auf als im Vergleichskollektiv (3%) ( $P=0.017$ ).

Zusammenfassend sind die Früh- und Langzeitergebnisse des Aortenklappenersatzes bei Patienten mit bikuspider und trikuspiden Aortenklappe in einem alters- und geschlechtsgematchten Kollektiv vergleichbar. Nur das Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen war bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe im Langzeitverlauf häufiger. Es zeigte sich eine Assoziation dieser Ereignisse mit Aortenaneurysmen der Aorta ascendens und zusätzlicher operativer Behandlung dieser Aortopathie. Wichtig ist die Beobachtung, dass im postoperativen Langzeitverlauf der bikuspiden Aortenklappe keinerlei aortenbezogene Ereignisse auftraten und die Diameter der Aorta ascendens in allen untersuchten Fällen stabil waren.

## 5.1 Abstract

The replacement of the aortic valve is one of the most frequent interventions in heart surgery. We observe a shift in types of aortic valve illnesses. In recent decades rheumatic illnesses have been the most common reason for aortic valve replacement. Currently the rate of operations rises, which are caused by the existence of a bicuspid aortic valve. We examined the post-surgical early and long-term outcome after aortic valve replacement according to presence of a bicuspid or tricuspid aortic valve. Our case group and comparative group contain 79 patients in each case. They were matched by type of operation, age and gender.

Overall 153 patients (97%) survived the early stage after operation, defined as one month post operation. For long-term survival a period of  $44 \pm 39$  months was observed. These long-term survival rates are high in both groups (BAV: 93% versus TAV: 87%), with no statistical difference between the groups ( $P=0.278$ ). Four patients (5%) with bicuspid aortic valve as well as four patients (5%) with tricuspid aortic valve developed dysfunctional aortic valve prosthesis in the postsurgical long-term course. In some of cases these were the consequence of an infectious endocarditis, necessitating a re-replacement of the aortic valve ( $P=0.746$ ). Regarding long-term effects, severe cardiovascular events such as resuscitation, replacement of the mitral valve and strokes in particular, appeared more often in patients with bicuspid aortic valve (13%) than in the comparative group (3%) ( $P=0.017$ ).

In summary, the early and long-term results after replacement of the aortic valve are comparable at patients with bicuspid and tricuspid aortic valve. Only the appearance of severe cardiovascular events has been more frequent in patients with bicuspid aortic valve. These events have been associated with aneurysm of the ascending aorta and with the operation of the aneurysm. It is noteworthy that there has been no aortic-related event in patients with bicuspid aortic valve in long term observations and that the diameters of the ascending aorta has been stable in all examined cases.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

ACC/AHA:	American College of Cardiology/American Heart Association
ACE:	Angiotensin Converting Enzym
BAV:	Bikuspide Aortenklappe
BMI:	Body-Mass-Index
BNP:	Brain natriuretic peptide
HDL:	High density lipoprotein
HLM Protokolle:	Protokolle der Herz-Lungen-Maschine
ISTA:	Aortenisthmusstenose
LDL:	Low density lipoprotein
MRT:	Magnetresonanztomografie
NT-proBNP:	N-terminales Propeptid des brain natriuretic peptide
OP:	Operation
TAV:	Trikuspide Aortenklappe

## 7. Literaturverzeichnis

1. Ward, C., *Clinical significance of the bicuspid aortic valve*. Heart, 2000. **83**(1): p. 81-5.
2. Sabet, H.Y., et al., *Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases*. Mayo Clin Proc, 1999. **74**(1): p. 14-26.
3. Basso, C., et al., *An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve*. Am J Cardiol, 2004. **93**(5): p. 661-3.
4. Hoffman JI, K.S., *The incidence of congenital heart disease*. J Am Coll Cardiol., 2002. **39**(12): p. 1890-900.
5. Nistri S, B.C., Marzari C, et al., *Frequency of bicuspid aortic valve in young male conscripts by echocardiogram*. Am J Cardiol, 2005. **96**: p. 718–21.
6. Roberts, W.C., *The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases*. Am J Cardiol, 1970. **26**(1): p. 72-83.
7. Roberts, W.C., *The congenitally bicuspid aortic valve*. Am J Cardiol, 1970. **26**: p. 72-83.
8. Edwards, J., *The congenital bicuspid aortic valve*. Circulation, 1961. **23**: p. 485-488.
9. Grant RT, W.J., Jones TD., *Heart valve irregularities in relation to sub-acute bacterial endocarditis*. Heart, 1928. **14**: p. 247–55.
10. Lewis T, G.R., *Observations relating to sub-acute infective endocarditis*. Heart 1923. **10**: p. 21–99.
11. Michelena, H.I., et al., *Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves*. JAMA, 2011. **306**(10): p. 1104-12.
12. Aydin, A., et al., *Ascending aortic aneurysm and aortic valve dysfunction in bicuspid aortic valve disease*. Int J Cardiol, 2011.
13. von Kodolitsch, Y., Aydin AM, Koschyk DH, et al., *Predictors of aneurysm formation after surgical correction of aortic coarctation*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**: p. 617-624.
14. Ciotti, G.R., A.P. Vlahos, and N.H. Silverman, *Morphology and function of the bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta in the young*. Am J Cardiol, 2006. **98**(8): p. 1096-102.
15. Bauer, M., et al., *Configuration of the ascending aorta in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve disease undergoing aortic valve replacement with or without reduction aortoplasty*. J Heart Valve Dis, 2006. **15**(5): p. 594-600.
16. Hahn, R.T., et al., *Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves*. J Am Coll Cardiol, 1992. **19**(2): p. 283-8.
17. Gurvitz, M., et al., *Frequency of aortic root dilation in children with a bicuspid aortic valve*. Am J Cardiol, 2004. **94**(10): p. 1337-40.
18. Michelena, H.I., et al., *Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community*. Circulation, 2008. **117**(21): p. 2776-84.
19. Tzemos, N., et al., *Outcomes in adults with bicuspid aortic valves*. JAMA, 2008. **300**(11): p. 1317-25.

20. Sans-Coma, V., et al., *Fusion of valve cushions as a key factor in the formation of congenital bicuspid aortic valves in Syrian hamsters*. *Anat Rec*, 1996. **244**: p. 490-498.
21. Kirby, M.L., Gale TF, Steward DE, *Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation*. *Science*, 1983. **220**: p. 1059-1061.
22. Osier, W., *The bicuspid condition of the aortic valves*. *Trans Ass Amer Physicians*, 1886. **2**: p. 185-192.
23. Schaefer, B.M., et al., *The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape*. *Heart*, 2008. **94**(12): p. 1634-8.
24. Sievers, H.H. and C. Schmidtke, *A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007. **133**(5): p. 1226-33.
25. Fernandes, S.M., et al., *Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **44**(8): p. 1648-51.
26. Bonow, R.O., et al., *2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons*. *Circulation*, 2008. **118**(15): p. e523-661.
27. Bonow, R.O., *Bicuspid aortic valves and dilated aortas: a critical review of the ACC/AHA practice guidelines recommendations*. *Am J Cardiol*, 2008. **102**(1): p. 111-4.
28. Bajona, P. and C.M. Feindel, *Bicuspid-aortic valve surgery: repair or replace?* *Curr Opin Cardiol*, 2010. **25**(2): p. 119-23.
29. Della Corte, A., et al., *Echocardiographic anatomy of ascending aorta dilatation: correlations with aortic valve morphology and function*. *Int J Cardiol*, 2006. **113**(3): p. 320-6.
30. Hope MD, H.T., Meadows AK, et al., *Bicuspid aortic valve: four-dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic flow patterns*. *Radiology*, 2010. **255**: p. 53-61.
31. Cripe, L., et al., *Bicuspid aortic valve is heritable*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **44**(1): p. 138-43.
32. Loscalzo, M.L., et al., *Familial thoracic aortic dilation and bicommissural aortic valve: a prospective analysis of natural history and inheritance*. *Am J Med Genet A*, 2007. **143A**(17): p. 1960-7.
33. Clementi M, N.L., Borghi A, Tenconi R, *Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance*. *Am J Med Genet*, 1996. **62**(4): p. 336-8.
34. Lee, T.C., et al., *Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase*. *Circulation*, 2000. **101**: p. 2345-2348.
35. Garg, V., et al., *Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease*. *Nature*, 2005. **437**(7056): p. 270-4.
36. McKellar, S.H., et al., *Novel NOTCH1 mutations in patients with bicuspid aortic valve disease and thoracic aortic aneurysms*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007. **134**(2): p. 290-6.

37. Martin, L.J., et al., *Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations*. Hum Genet, 2007. **121**(2): p. 275-84.
38. Sá, M., *Avaliação histológica e molecular dos grandes vasos de base em portadores de valva aórtica bicúspide [Histologic and molecular evaluation of the great vessels in patients with bicuspid aortic valve disease] [thesis]*. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2001.
39. Edwards, W.D., Leaf DS, Edwards JE, *Dissecting aortic aneurysm associated with congenital bicuspid valve*. Circulation, 1978. **57**: p. 1022.
40. Fedak, P.W., et al., *Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve*. Circulation, 2002. **106**(8): p. 900-4.
41. Fedak, P.W., et al., *Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **126**(3): p. 797-806.
42. Cotrufo, M., et al., *Different patterns of extracellular matrix protein expression in the convexity and the concavity of the dilated aorta with bicuspid aortic valve: preliminary results*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **130**(2): p. 504-11.
43. Nataatmadja, M., et al., *Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm*. Circulation, 2003. **108 Suppl 1**: p. II329-II334.
44. Bauer M, P.M., Meyer R, et al., *Morphometric analysis of aortic media in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve*. . Ann Thorac Surg., 2002. **74**(1): p. 58-62.
45. Fedak PW, D.T., Borger M, Verma S, Butany J, Weisel RD, *Bicuspid aortic valve disease: recent insights in pathophysiology and treatment*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2005. **3**(2): p. 295-308.
46. Ikonomidis JS, J.J., Barbour JR, Stroud RE, Clark LL, Kaplan BS, Zeeshan A, Bavaria JE, Gorman JH III, Spinale FG, Gorman RC, *Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with bicuspid or tricuspid aortic valves*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**: p. 1028-1036.
47. de Sa M, M.Y., Butany J, David TE, *Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the ross procedure*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999. **118**(4): p. 588-94.
48. von Kodolitsch, Y., et al., *Aortic aneurysms after correction of aortic coarctation: A systematic review*. VASA, 2010. **39**(1): p. 3-16.
49. Schaefer, B.M., et al., *Usefulness of bicuspid aortic valve phenotype to predict elastic properties of the ascending aorta*. Am J Cardiol, 2007. **99**(5): p. 686-90.
50. von Kodolitsch, Y., et al., *Marfan syndrome and the evolving spectrum of heritable thoracic aortic disease: Do we need genetics for clinical decisions?* VASA, 2010. **39**(1): p. 17-32.
51. Nistri, S., et al., *Aortic elasticity and size in bicuspid aortic valve syndrome*. Eur Heart J, 2008. **29**(4): p. 472-9.
52. Kappetein, A.P., Gittenberger de Groot AC, Zwinderman AH, Rohmer J, Poelmann RE, Huysmans HA, *The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991. **102**: p. 830-836.



53. Turina, J., et al., *Severe aortic valve diseases and aortic isthmus stenosis in adults. Incidence, clinical aspects and long-term results of surgical treatment.* Z Kardiol, 1997. **86**: p. 676-683.
54. Tawes RL Jr, B.C., Aberdeen E *Congenital bicuspid aortic valves associated with coarctation of the aorta in children.* Br Heart J, 1969. **31**: p. 127–8.
55. Oliver, J.M., et al., *Risk factors for aortic complications in adults with coarctation of the aorta.* J Am Coll Cardiol, 2004. **44**: p. 1641–1647.
56. Deshpande, J. and S.G. Kinare, *The bicuspid aortic valve--an autopsy study.* Indian J Pathol Microbiol, 1991. **34**(2): p. 112-8.
57. Johnson AD, D.J., Higgins CB, *Left coronary artery anatomy in patients with bicuspid aortic valves.* Br Heart J, 1978. **40**(5): p. 489-93.
58. Higgins CB, W.L., *Reversal of dominance of the coron- ary arterial system in isolated aortic stenosis and bicuspid aortic valve.* Circulation, 1975. **52**: p. 292–6.
59. Ferrari G., S.R., Beckmann E., Keller G., Yu P.-Y., Monti m.C., Galloway A.C., Weiss R.L., Vernick W., Grau J.B., *VALIDATION OF PLASMA BIOMARKERS IN DEGENERATIVE CALCIFIC AORTIC STENOSIS.* J Surg Res., 2010 Sep. **163**(1): p. 12-17.
60. Lars G. Svensson, M., PhD, Adil H. Al Kindi, MD, Alessandro Vivacqua, MD, Gösta B. Pettersson, MD, PhD, A. Marc Gillinov, MD, Tomislav Mihaljevic, MD, Eric E. Roselli, MD, Joseph F. Sabik III, MD, Brian Griffin, MD, Donald F. Hammer, MD, Leonardo Rodriguez, MD, Sarah J. Williams, MS, Eugene H. Blackstone, MD, Bruce W. Lytle, MD, *Long-Term Durability of Bicuspid Aortic Valve Repair.* The Annals of Thoracic Surgery, 2014. **97**(5): p. 1539-1548.
61. McKellar, S.H., et al., *Long-term risk of aortic events following aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valves.* Am J Cardiol, 2010. **106**(11): p. 1626-33.
62. Sorel Goland, M., Lawrence S.C. Czer, MDcorrespondenceemail, Michele A. De Robertis, RN, James Mirocha, MS, Robert M. Kass, MD, Gregory P. Fontana, MD, Wen Chang, MD, Alfredo Trento, MD, *Risk Factors Associated With Reoperation and Mortality in 252 Patients After Aortic Valve Replacement for Congenitally Bicuspid Aortic Valve Disease.* The Annals of Thoracic Surgery, 2007. **83**(3): p. 931-937.
63. Filip P. Casselman, A.M.G., Rami Akhrass, Vigneshwar Kasirajan, Eugene H. Blackstone, Delos M. Cosgrove, *Intermediate-term durability of bicuspid aortic valve repair for prolapsing leaflet.* European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 1999. **15**: p. 302-308.
64. Yasuda, H., et al., *Failure to prevent progressive dilation of ascending aorta by aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve: comparison with tricuspid aortic valve.* Circulation, 2003. **108 Suppl 1**: p. II291-4.
65. Collins, M.J., et al., *Implications of a congenitally abnormal valve: a study of 1025 consecutively excised aortic valves.* J Clin Pathol, 2008. **61**(4): p. 530-6.
66. Butany J1, C.M., Demellawy DE, Nair V, Israel N, Leong SW, Borger MA., *Morphological and clinical findings in 247 surgically excised native aortic valves.* Can J Cardiol., 2005 Jul. **21**(9): p. 747-55.

## 8. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Yskert von Kodolitsch und meinem Doktorarbeitsbetreuer Dr. Alexander Bernhardt für das Engagement und die exzellente Betreuung bedanken.

Ich danke dem Direktor des Universitären Herzzentrums Prof. Dr. Dr. Hermann Reichenspurner, der es mir ermöglichte diese Dissertation anzufertigen

Ebenfalls danke ich Prof. Dr. Christian Detter, Dr. Nikolaus H. D. Desai, Julia Jahn und Fiona Sumi Westhofen für die Unterstützung bei der Patientenauswahl und Aktenrecherche.

Außerdem geht ein großer Dank an das Team der Sprechstunde für bikuspide Aortenklappen und die kardiologische Ambulanz des Universitären Herzzentrums Hamburg, für das Engagement und für die Durchführung der diagnostischen Maßnahmen.

Insbesondere danke ich Dr. Mathias Hillebrand für die Unterstützung bei der Auswertung echokardiographischer Befunde. Ein weiterer Dank geht an Victoria Lorenzen.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Ole Rückbrodt, Dr. Kathrin Hauschildt-Rückbrodt, Johannes Warther und Rabea Kjellsson (geb. Herbener) für das Korrekturlesen dieser Dissertation.

## **9. Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## 10. Eidesstattliche Versicherung

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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....