Aus dem
Deutschen Herzzentrum Berlin
Direktor Prof. Dr. med. Roland Hetzer

Dissertation

Histologische und histomorphometrische Untersuchungen der Wand der Aorta ascendens unter Berücksichtigung echokardiographischer Parameter bei Zuständen von Klappenersatz infolge bikuspider Aortenklappe

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité
Universitätsmedizin Berlin

von
Ulrich Wolf
aus Kleinmachnow

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Meyer
2. Prof. Dr. med. S. Mundlos
3. Priv.-Doz. Dr. med. C. Opitz

Datum der Promotion: 14.06.2009

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Abkürzungsverzeichnis		**5**
1.	**Einleitung**	**7**
2.	**Aufgabenstellung**	**14**
3.	**Material und Methodik**	**15**
3.1.	Material	15
3.1.1.	Ausschlusskriterien	20
3.2.	Methoden	21
3.2.1.	Allgemeine Datenerfassung	21
3.2.2.	Histologische Aufbereitung der Gewebeproben	21
3.2.3	Konventionell-histologische Bewertung der Aortenpräparate	21
3.2.4.	Bildanalyseverfahren	24
3.2.5.	Messparameter	25
3.2.5.1	Gesamtstärke der Media	25
3.2.5.2.	Stärke der elastischen Lamellen und des interlamellären Raumes	27
3.2.5.3.	Relativer Gehaltes kollagenen Bindegewebes der Media	28
3.2.6.	Echokardiographische Daten	29
3.2.7.	Statistische Auswertung	29
4.	**Ergebnisse**	**30**
4.1.	Auswertung der histomorphometrischen Vermessungsergebnisse	30
4.1.1.	Mediadicke	30
4.1.2.	Relativer Fibrosegehalt	32
4.1.3.	Dicke der elastischen Lamellen	35
4.1.4.	Weite der interlamellären Räume	38
4.2.	Auswertung der echokardiographischen Parameter	41
4.2.1.	Klappenöffnungsfläche	41
4.2.2.	Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe	44
4.3.	Konventionelle histologische Bewertung der Aortenwände	47

4.3.1. Bewertung der Intima 47
4.3.2. Bewertung der Media 48
4.3.2.1. Bewertung der Morphologie der elastischen Lamellen 48
4.3.2.2. Bewertung der Dicke der elastischen Lamellen 50
4.3.2.3. Bewertung der interlamellären Räume 51
4.3.2.4. Bewertung der Fragmentation elastischer Lamellen 51
4.3.2.5. Bewertung der Vesikel 52
4.3.2.6. Bewertung der Medianekrose 53
4.3.2.7. Bewertung des Kollagengehalts 54
4.3.2.8. Bewertung des Vorhandenseins von Narben 55
4.3.3. Bewertung der Adventitia 56
4.4. Korrelationsprüfungen 59
4.4.1. Öffnungsfläche der Aortenklappe und Mediadicke 59
4.4.2. Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe und Mediadicke 62
4.4.3. Öffnungsfläche der Aortenklappe und relativer Fibrosegehalt 66
4.4.4. Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe und relativer Fibrosegehalt 70

5. Diskussion 75
5.1. Diskussion von Material und Methodik 75
5.2. Diskussion der Ergebnisse 76
5.2.1. Diskussion der konventionellen histologischen Ergebnisse 76
5.2.1.1. Intima 77
5.2.1.2. Media – Elastische Lamellen 77
5.2.1.3. Media – Interlamelläre Räume 79
5.2.1.4. Media – Vesikel 79
5.2.1.5. Media – Medianekrose 80
5.2.1.6. Media – Kollagen 80
5.2.1.7. Media – Narben 81
5.2.1.8. Adventitia – Vasa vasorum 81
5.2.2. Diskussion der histomorphometrischen Ergebnisse 82
5.2.2.1. Relativer Fibrosegehalt 82
5.2.2.2. Elastische Lamellen 83
5.2.2.3. Mediadicke 84
5.2.2.4. Interlamelläre Räume 85

5.2.3. Diskussion der echokardiographischen Ergebnisse 86
5.2.3.1. Klappenöffnungsfläche und mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe 86

6. Schlussfolgerungen 88

7. Zusammenfassung 91

8. Literaturverzeichnis 94

9. Anhang 102
I. Tabellenverzeichnis 102
II. Abbildungsverzeichnis mit Quellennachweis 104
III. Curriculum vitae 107
IV. Eidesstattliche Erklärung 110
V. Danksagung 111

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AKE	Aortenklappenersatz
AoAsc	Aorta ascendens
AoAn	Aortenaneurysma
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AIS	Aortenisthmusstenose
AoK	Aortenklappe
AoW	Aortenwand
AS	Aortenklappenstenose
BAV	Bicuspid Aortic Valve/Bikuspide Aortenklappe
BAV-Dil	Bikuspide Aortenklappe ohne Dilatation
BAV+Dil	Bikuspide Aortenklappe mit Dilatation
bAKE	Biologischer Aortenklappenersatz
cm^2	Quadratzentimeter
DH	Donor Hearts/Spenderherzen
Dil	Dilatation
EDS	Ehlers-Danlos-Syndrom
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EL	Elastische Lamelle(n)
EM	Elastische Membran(en)
EvG	Elastica-van-Gieson
HE	Hämatoxylin-Eosin
HLS	Hue-Lightness-Saturation
HTx	Herztransplantation
ILR	Interlamellärer Raum
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LA	Lebensalter
µm	Mikrometer
m	männlich
mAKE	Mechanischer Aortenklappenersatz
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

mpg	Mean Pressure Gradient/Mittlerer Druckgradient
MPS	Mucopolysaccharide
MW	Mittelwert
OP	Operation
PAS	Perjodsäure-Schiff-Reagens, perjod acid solution
PC	Personal Computer
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
ppg	Peak Pressure Gradient/Maximaler Druckgradient
SD	Standard Deviation/Standardabweichung
qcm	Quadratzentimeter
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences/Programm zur Statistischen Datenanalyse
TAV	Tricuspid Aortic Valve/Trikuspide Aortenklappe
TAV-Dil	Trikuspide Aortenklappe ohne Dilatation
TAV+Dil	Trikuspide Aortenklappe mit Dilatation
TBAV-Dil	Trikuspide und bikuspide Aortenklappen ohne Dilatation
TBAV+Dil	Trikuspide und bikuspide Aortenklappen mit Dilatation
TIA	Transitorich ischämische Attacke
u.a.m.	und anderes mehr
vG	van-Gieson
VG	Vergleichsgruppe
vs.	versus
w	weiblich

1. Einleitung

Bei rund einem Prozent aller Lebendgeborenen finden sich angeborene Herzerkrankungen. Dank medikamentöser und/oder chirurgischer Therapiemaßnahmen oder aber, weil die Fehlbildung durch den Organismus toleriert werden kann, erreicht ein Großteil der Betroffenen das Erwachsenenalter ohne wesentliche oder mit nur geringen physiologischen Einschränkungen [40].

Bikuspide Aortenklappen (BAV) sind bei den oben genannten Fällen mit ein bis drei Prozent aller kongenitalen Klappenvitien dabei der häufigste angeborene Herzklappenfehler bei Erwachsenen [6, 53, 61, 86, 98], wobei Männer drei- bis viermal häufiger betroffen sind als Frauen [21, 38, 50, 53, 71, 89].

Von einer „Bikuspidie der Aortenklappen“ spricht man, wenn die Aortenklappe lediglich aus zwei - meist verschieden großen - anstatt drei Taschenklappen aufgebaut ist, wobei ungefähr die Hälfte der Fälle über eine Verwachsungslinie verfügt. Diese Raphe unterteilt die größere der beiden Klappentaschen in zwei annähernd gleich große Segmente. Die Anordnung der Klappentaschen sowie deren Morphologie sind variabel [30, 68, 89]. Bei ca. 60-65 Prozent findet sich eine antero-posteriore, bei ca. 35-40 Prozent eine horizontale rechts-links Orientierung der Kommissuren. In Abhängigkeit von der Morphologie und Anordnung der Klappentaschen kommt es zu einem veränderten Blutfluss in der Aorta ascendens, auch, wenn eine Stenose der Klappe nicht vorliegt, so dass es im weiteren Verlauf zu Dilatationen kommen kann [54, 96].

Abbildung 1 skizziert eine physiologische trikuspide Aortenklappe (A), sowie bikuspide Klappen mit horizontaler (B) und anterior-posteriorer (C) Anordnung der Kommissuren [84].

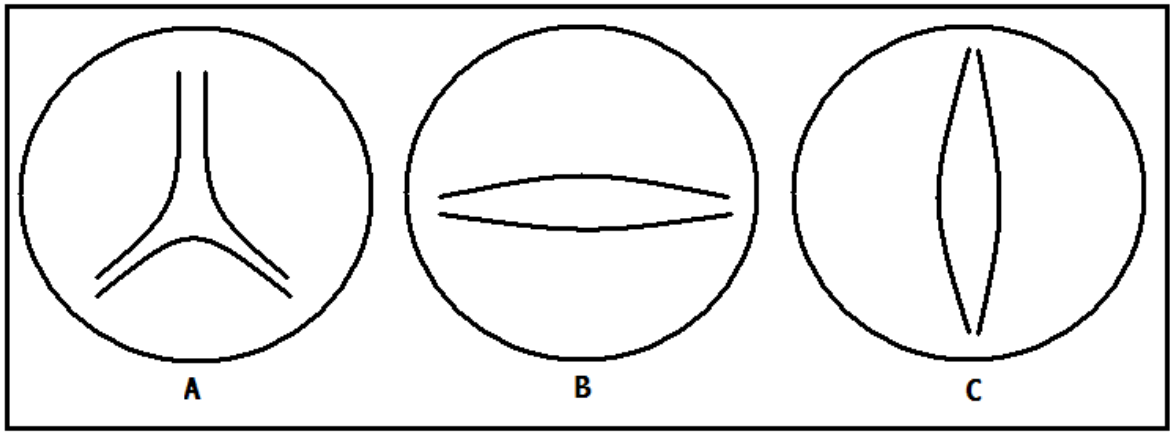

Abbildung 1: A) Trikuspide Aortenklappe B) Bikuspide Aortenklappe mit horizontaler Anordnung der Kommissuren C) Bikuspide Aortenklappe mit anterior-posteriorer Anordnung der Kommissuren

Nicht selten findet sich bei Patienten mit bikuspiden Aortenklappen ein links-dominantes Koronarsystem, oftmals besteht darüber hinaus ein bis zu 50 Prozent kürzerer Hauptstamm als bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe.

Von der kongenitalen Form der bikuspiden Aortenklappe muss ätiologisch die erworbene Form der Erkrankung abgegrenzt werden, bei der es zu einer entzündlichen oder degenerativen Fusion einer der Kommissuren kommt.

Basierend auf Forschungsarbeiten zur Herz- und Gefäßentwicklung geht man in erster Linie davon aus, dass die Entwicklung bikuspider Aortenklappen durch eine fehlerhaft ablaufende Valvulogenese verursacht wird, bei der es zu einer Fusion des rechten und linken embryonalen Klappenkissens kommt. Familiäre Häufungen der Fehlbildung sind in der Literatur beschrieben (33, 41), wobei die Diskussion, ob genetische Faktoren oder Umwelteinflüsse eine Rolle spielen, kontrovers geführt wird [71, 91]

Eine Vielzahl an Autoren hat in den vergangenen Jahrzehnten über die Vergesellschaftung und/oder die Folgen der Aortenklappenbikuspidie mit anderen Erkrankungen berichtet. Bikuspid angelegte Aortenklappen neigen häufiger zu Stenosen, Insuffizienzen oder einer Kombination von beidem [15, 19, 25, 26, 38, 48, 66, 72, 75, 78, 80, 85, 86, 87, 89, 97, 98, 100, 107], wodurch eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber der Entwicklung einer Klappenendokarditis besteht [2, 31, 38, 60, 67, 74, 84, 100, 101].

Die Häufigkeit der Entwicklung einer Aortenklappenstenose (AS) auf dem Boden einer bikuspiden Aortenklappe wird mit bis zu 72 Prozent angegeben, wobei der Altersgipfel in der fünften und sechsten Lebensdekade liegt [38, 64]. Andererseits muss eine bikuspide Aortenklappe nicht unweigerlich zur Reduktion der Klappenöffnungsfläche führen. Mills hat 41 Patienten mit initial stenosefreier bikuspider Aortenklappe über den Zeitraum von 10,9 Jahren nachbeobachtet. Bei 63 Prozent der Patienten blieb die Entwicklung einer signifikanten Aortenklappenstenose aus [67]. Cheitlin beschreibt in einer bei neun Kindern im Alter zwischen fünf Wochen bis neun Jahren durchgeführten Autopsieserie eine angeborene AS bei bikuspider Aortenklappe [24]. Abbildung 2 dient zur Veranschaulichung einer bikuspiden und hochgradig kalzifizierten Aortenklappe.

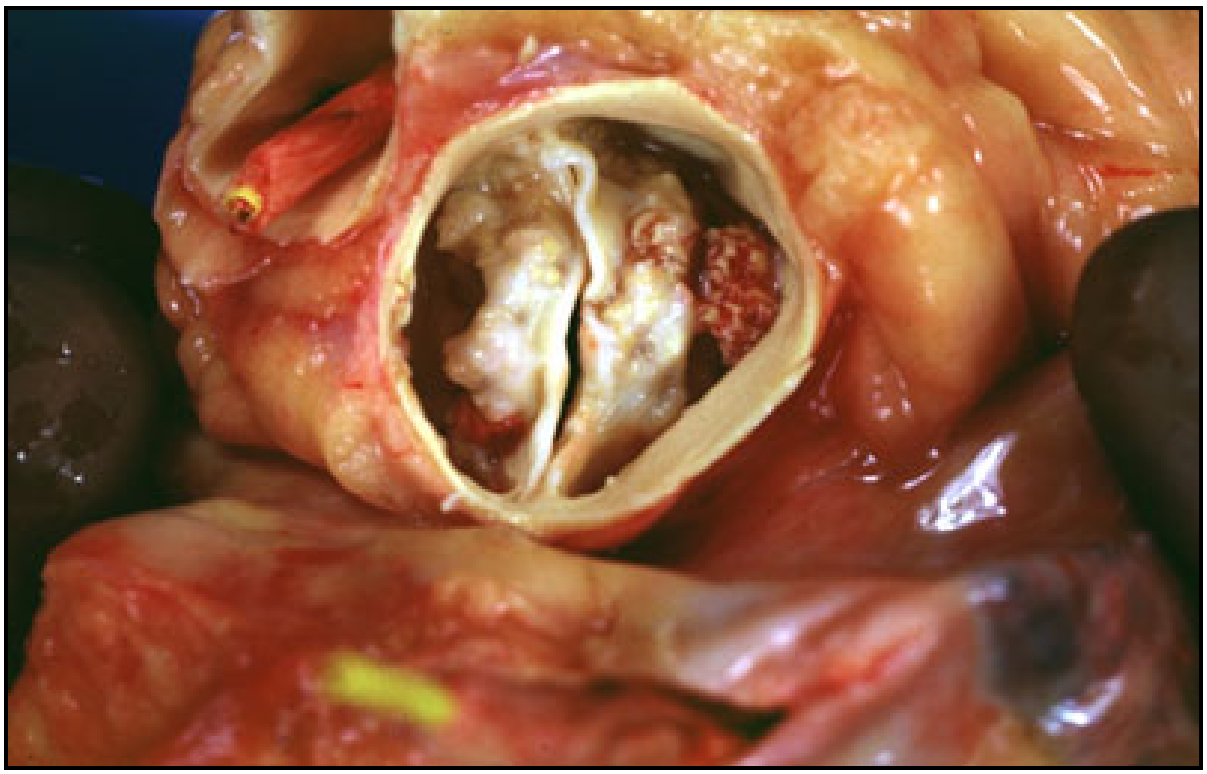

Abbildung 2: Bikuspide, hochgradig kalzifizierte Aortenklappe

Zur Beurteilung der Inzidenz einer Aortenklappenstenose und -insuffizienz bei Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe hat Sabet 542 chirurgische Fälle aus den Jahren 1991 bis 1996 ausgewertet. Demnach kommt es in Folge einer bikuspiden Aortenklappe bei 75,5 Prozent zur

Ausbildung einer Aortenklappenstenose und bei 13,5 Prozent der Patienten zur Entwicklung einer Aortenklappeninsuffizienz. Ein kombiniertes Vitium wiesen zehn Prozent und keinerlei Veränderungen ein Prozent der betrachteten Fälle auf [89].

Sowohl bei Patienten mit funktionell regelrechter bikuspider Aortenklappe als auch in Folge einer Aortenklappenstenose bzw. Aortenklappeninsuffizienz bei bikuspider Aortenklappe kann es zu einer Dilatation bzw. zu einem Aneurysma der aufsteigenden Aorta kommen [5, 107]. Definitionsgemäß liegt eine Dilatation vor, wenn der Diameter der Aortenwurzel und der aszendierenden Aorta 50 Prozent über der Norm der in Alter und Körpergröße vergleichbaren Patienten liegt [7, 36], wobei es sich im klinischen Gebrauch etabliert hat, von einer Erweiterung der Aorta ascendens auszugehen, wenn der Durchmesser 38mm überschreitet. Abbildung 3 zeigt die thorakale kontrastmittelunterstützte Computertomographie einer Aorta-ascendens-Dilatation.

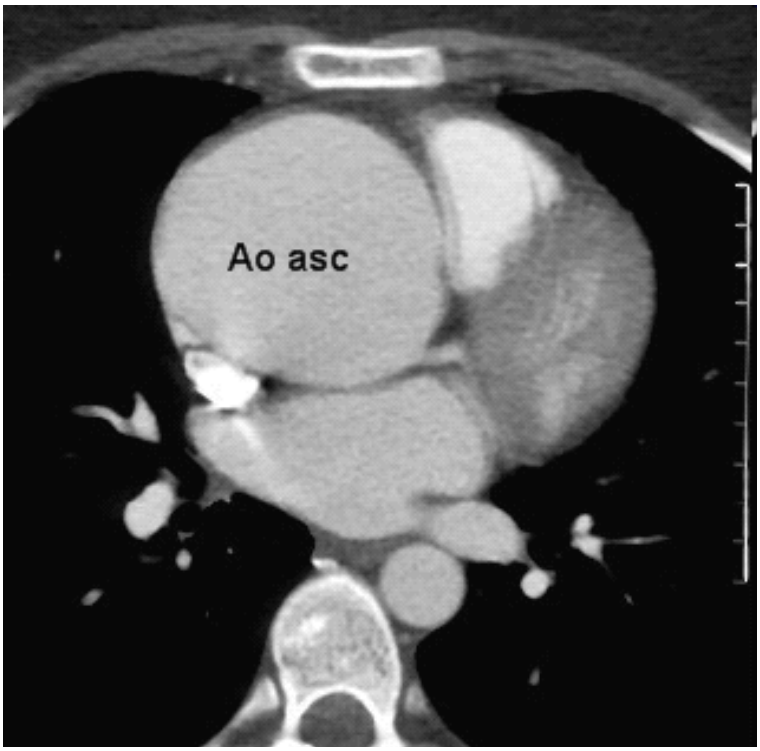

Abbildung 3: Thorakale Computertomographie mit Kontrastmittel, Aorta-ascendens-Dilatation

Bei Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe lässt sich vermehrt ein Aneurysma der Aorta ascendens mit einem Lumendurchmesser von über 38 mm nachweisen [32, 50, 70], wobei hier

in Abhängigkeit vom Durchmesser und Zustand der Aortenwand ein erhöhtes Risiko für die Entstehung weiterer Komplikationen – Dissektion und Aneurysmaruptur – besteht [36]. Das Risiko eine thorakale Aortendissektion (Abb. 4) zu erleiden, ist bei Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe neun- bis zehnmal höher, als bei Patienten mit einer trikuspiden Klappe [1, 5, 21, 34, 61, 83]. Im Umkehrschluss berichteten Gore und Roberts darüber, bei Patienten mit spontaner Aortendissektion fünf mal häufiger eine bikuspide als eine trikuspide Aortenklappe gefunden zu haben. Auffallend ist in diesem Zusammenhang, dass diese Typ-A-Dissektionen oftmals bei Patienten unterhalb des vierzigsten Lebensjahres auftreten, ohne dass ein begleitender arterieller Hypertonus nachgewiesen werden konnte [44, 83].

Abbildung 4: Thorakale Computertomographie mit Kontrastmittel, der Pfeil markiert die Dissektionsmembran.
Ao = Aorta ascendens bzw. descendens.

Weitere Anomalien des kardiovaskulären Systems weisen rund 20 Prozent der Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe auf [99]. Neben Berichten über das Vorliegen eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA) findet sich in 30 Prozent eine Koinzidenz der isolierten Form der Aortenisthmusstenose (AIS) mit einer bikuspiden Aortenklappe [39], Becker

u.a. berichteten über ein gemeinsames Auftreten der beiden Anomalien in 46 Prozent der untersuchten Fälle [14]. De Sa konnte schwere degenerative Veränderungen an der Aorta ascendens wie auch im Pulmonalishauptstamm bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe nachweisen [27].

Über den Zusammenhang von bikuspider Aortenklappe und transitorisch ischämischer Attacke (TIA) bzw. apoplektischen Insult berichtete Pleet 1981. Er vermutete, dass es bedingt durch die veränderte Klappenmorphologie zu cerebralen Mikroembolien gekommen sein könnte [81].

Bedingt durch diese Komplikationen auf dem Boden einer bikuspiden Aortenklappe müssen sich die betroffenen Patienten zwar häufig einem operativen Eingriff mit Implantation einer prothetischen Herzklappe unterziehen [37], auf der anderen Seite aber zeigt sich oftmals erst im Rahmen routinemäßig durchgeführter echokardiographischer Untersuchungen die auffällige Klappenmorphologie als Zufallsdiagnose (Abb. 5), ohne dass funktionelle Einschränkungen vorhanden wären [38, 50, 70].

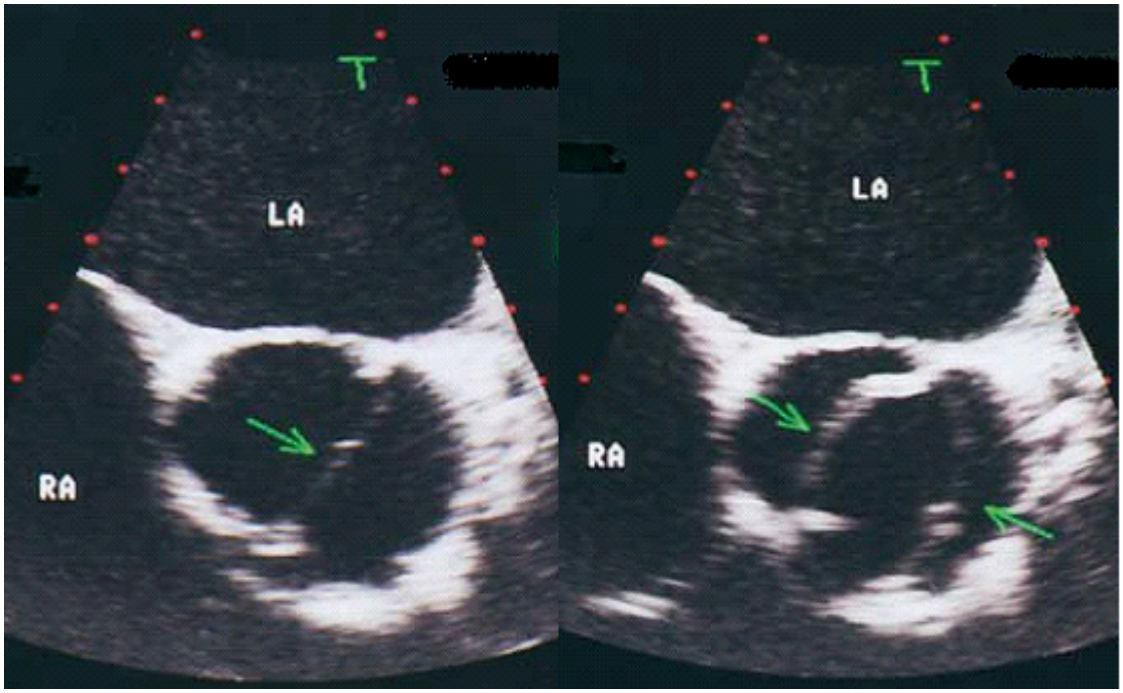

Abbildung 5: Transösophageale Echokardiographie mit Nachweis einer bikuspiden Aortenklappe während der Diastole (geschlossene Position) und Systole (geöffnete Position)

Die Fehlbildung an sich ist seit mehreren Jahrhunderten bekannt. So stellte bereits während der Renaissance Leonardo da Vinci (1452-1519) fest, dass es Aortenklappen mit ein bis vier Taschenklappen gibt und schlussfolgerte, dass eine optimale Funktion nur bei drei Segeln besteht

[73]. Im 19. und frühen 20. Jahrhundert beschäftigten sich u.a. Paget (1814-1899), Peacock (1812-1882) und Osler (1849-1919) mit dem Thema der bikuspiden Aortenklappe [74, 76, 79], aber erst Babes (1854-1926) und Abbott (1869-1940) stellten einen Zusammenhang her zwischen dem Vorhandensein bikuspider Aortenklappen und dem Auftreten krankhafter Veränderungen der Aorta wie Aneurysmen, Dissektionen und Rupturen [1, 8].

Die Diskussionen über die Ursachen der mit den bikuspiden Klappenstrukturen verbundenen Dilatationen und Dissektionen der aufsteigenden Aorta werden kontrovers geführt. Während ein Teil der Autoren behauptet, dass die mit den bikuspiden Aortenklappen verbundenen Erweiterungen und aneurysmatischen Aussackungen der Aorta ascendens mit einer Fehlbildung der Struktur der Media verbunden sind [32, 63, 65], vertreten andere die Meinung, dass es erst sekundär durch die postvalvuläre hämodynamische Belastung zu den Veränderungen an der Aorta kommt [93, 94]. Die selben Autoren halten die messbaren Mediaveränderungen für normale Alterungsprozesse [93, 94], wohingegen Bondermann von einer erhöhten Apoptoserate bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe berichtet, die in gleichem Umfang bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe nur vorhanden war, sofern eine Dilatation der Aorta ascendens vorlag [17]. Da es nur eine sehr überschaubare Anzahl an überzeugenden Publikationen gibt, die der Frage eines fehlerhaften Aufbaus der Media bikuspider Aortenklappen als möglichen Grund einer Aortendilatation nachgehen [10, 11, 13, 46], soll an einem definierten Patientengut geprüft werden, wie sich die Struktur der Aortenwand bei Patienten mit bikuspider und trikuspider Aortenklappe qualitativ und quantitativ darstellt, um so anhand von histologischen und histomorphometrischen Untersuchungen der Aortenwand zu analysieren, ob die lokalisierte Lumenerweiterung Ausdruck einer strukturellen Anomalie oder Folge einer hämodynamischen Anpassung ist.

2. Aufgabenstellung

- Finden sich an histologischen Schnittpräparaten der aszendierenden herznahen Aorta von Patienten mit Aortenklappenersatz (AKE) bei bikuspider Aortenklappe ohne oder mit Dilatation der Aorta ascendens Unterschiede im strukturellen Aufbau der Tunica media und lassen sich dabei statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Patienten mit Aortenklappenersatz bei trikuspider Aortenklappe feststellen?

- Lassen sich durch die systematische Beurteilung der Beschaffenheit der Aortenwand anhand des von Schlatmann und Becker publizierten und von Prof. Dr. R. Meyer (Deutsches Herzzentrum Berlin, Arbeitsbereich Herzpathologie) modifizierten Befundschemas weitere Erkenntnisse im Hinblick auf die Pathogenese der umschriebenen Lumenerweiterungen der Aorta ascendens gewinnen?

- Bestehen bei Patienten mit bikuspider und trikuspider Aortenklappe ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens Unterschiede im Hinblick auf die Aortenklappenöffnungsfläche und den transvalvulären Druckgradienten und korrelieren diese Parameter mit der Mediadicke und dem Gehalt kollagener Fasern der Aortenmedia?

3. Material und Methoden

3.1. Material

Für diese retrospektive Studie wurden Präparate von Patienten ausgewählt, die sich im Zeitraum Januar 2003 bis Dezember 2007 im Sana Herzzentrum Cottbus aufgrund einer Aortenklappeninsuffizienz, einer -stenose oder eines kombiniertes Vitiums einem operativen Aortenklappenersatz unterziehen mussten. Im Rahmen dieses Eingriffes erfolgte die intraoperative Entnahme einer Gewebeprobe der Aorta ascendens.

Eingeschlossen wurden insgesamt 143 Patienten, davon waren 91 Männer und 52 Frauen. In der Patientengruppe mit bikuspider Aortenklappe waren 26 Patienten männlich und 17 Patienten weiblich, in der mit trikuspider Aortenklappe waren 65 Patienten männlich und 35 Patienten weiblich. Das Geschlechtsverhältnis lag in der BAV-Gruppe bei 1,5:1 und bei 1,9:1, jeweils zugunsten der Männer (Abb. 6).

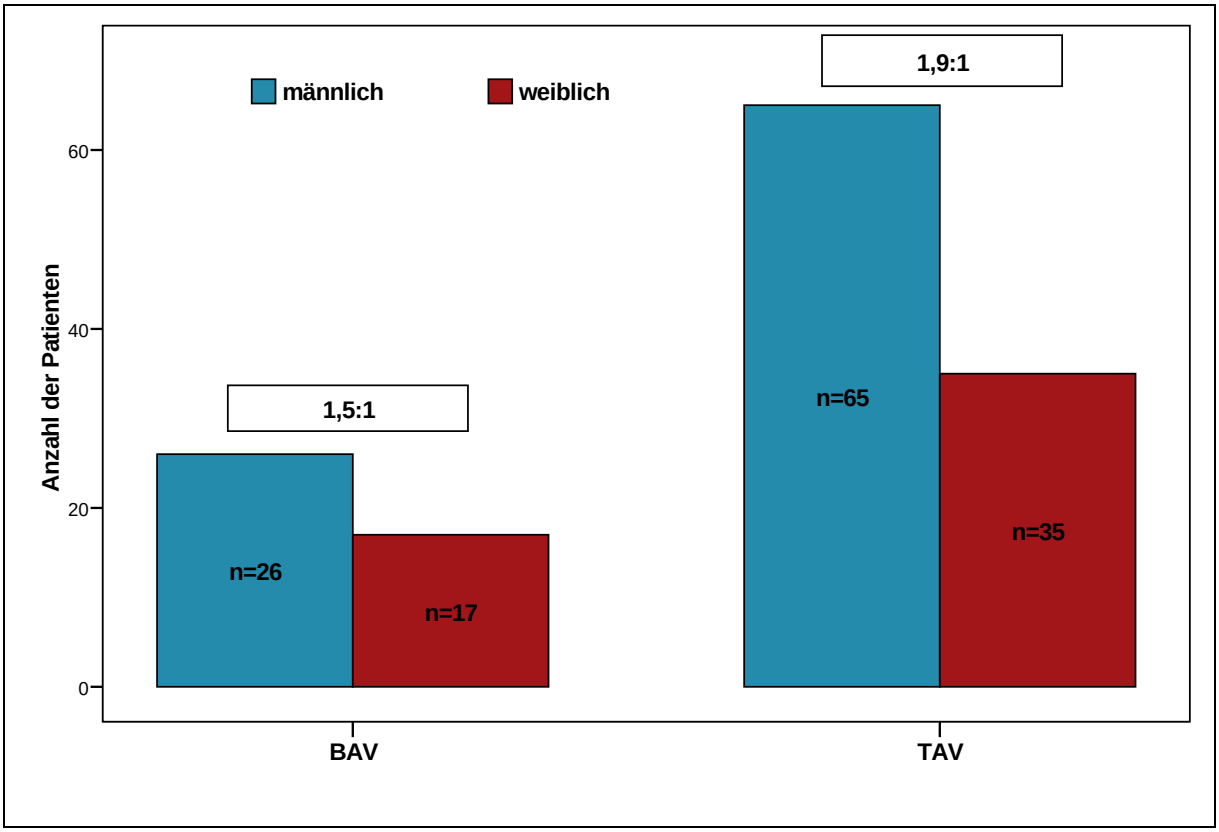

Abbildung 6: Anzahl der Patienten nach Geschlecht und Geschlechtsverhältnis

Zum Zeitpunkt der Operation hatten die Patienten ein durchschnittliches Lebensalter von 66,0 +/- 11,2 Jahren (24-86 Jahre). Das durchschnittliche Lebensalter der männlichen Patienten lag bei 64,2 +/- 11,7 Jahren (24-85 Jahre), das der weiblichen Patienten bei 69,2 +/- 9,7 Jahren (41-86 Jahre). Die Patienten mit bikuspider Aortenklappe waren im Mittel 61,9 +/- 9,6 Jahre alt, die Patienten mit trikuspider Aortenklappe 67,7 +/- 11,2 Jahre. Einen detaillierten Überblick geben die nachfolgende Abbildung und Tabelle.

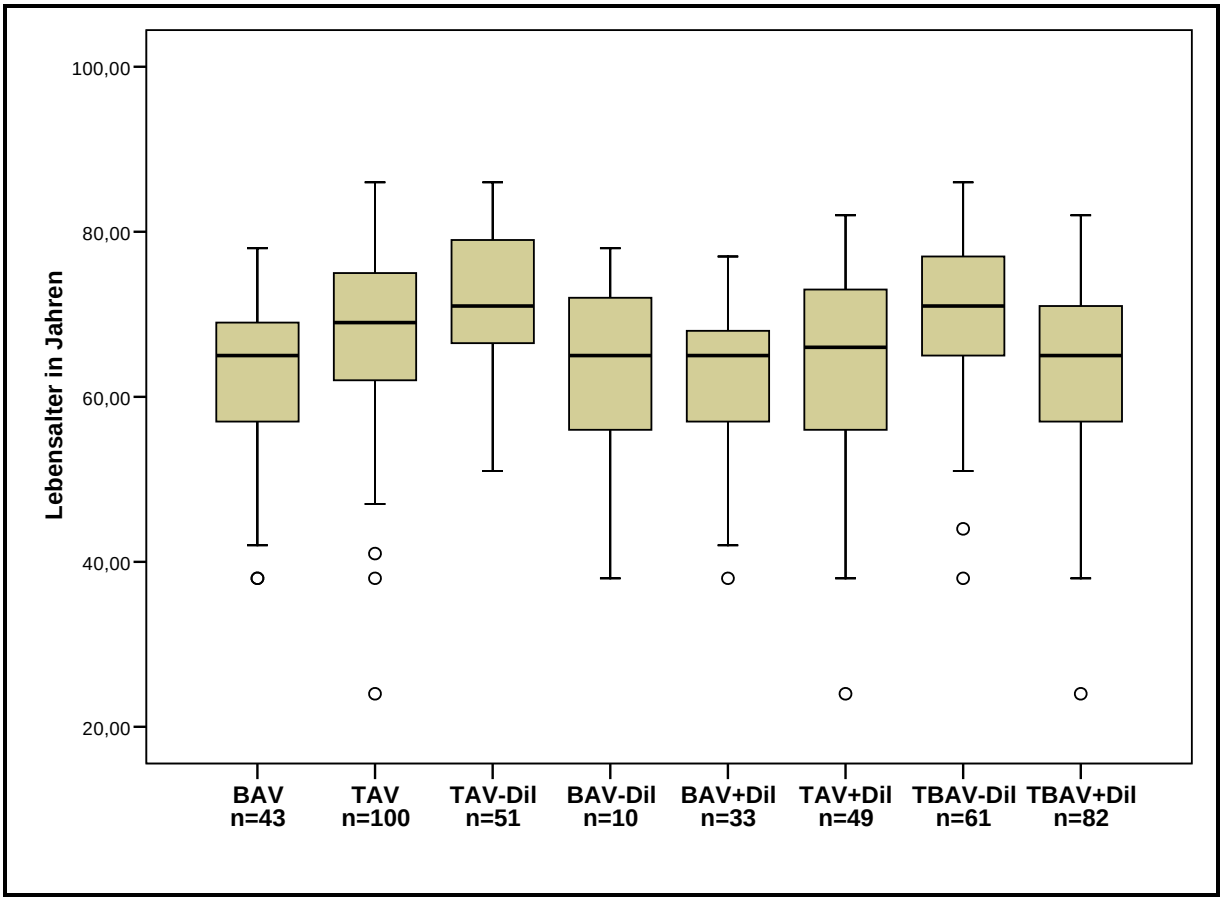

Abbildung 7: Mittleres Lebensalter

Tabelle 1: Minimales, maximales und mittleres Lebensalter mit Standardabweichung

Alter Min Alle	24,0		
Alter Max Alle	86,0		
Alter Min TAV	24,0	Alter Min BAV	38,0
Alter Max TAV	86,0	Alter Max BAV	78,0
Mittleres Alter Alle	66,0		
SD	11,2		
Mittleres Alter Alle männlich	64,2	Mittleres Alter Alle weiblich	69,2
SD	11,7		9,7
Mittleres Alter TAV	67,7	Mittleres Alter BAV	61,9
SD	11,2		9,6
Mittleres Alter TAV-Dil	72,0	Mittleres Alter BAV-Dil	62,2
SD	8,2		12,9
Mittleres Alter TAV+Dil	63,3	Mittleres Alter BAV+Dil	61,8
SD	12,3		9,6
Mittleres Alter TAV männlich	65,7	Mittleres Alter BAV männlich	60,3
SD	11,4		11,8
Mittleres Alter TAV weiblich	71,5	Mittleres Alter BAV weiblich	64,4
SD	10,1		6,8
Mittleres Alter TAV-Dil männlich	70,9	Mittleres Alter TAV-Dil weiblich	73,2
SD	8,1		8,3
Mittleres Alter TAV+Dil männlich	62,1	Mittleres Alter TAV+Dil weiblich	67,7
SD	12,0		12,8
Mittleres Alter BAV-Dil männlich	63,3	Mittleres Alter BAV-Dil weiblich	61,5
SD	17,7		10,6
Mittleres Alter BAV+Dil männlich	59,7	Mittleres Alter BAV+Dil weiblich	66,0
SD	11,0		3,3

Um die vergleichenden Untersuchungen durchführen zu können, wurden die Patienten nach Klappenmorphologie und Durchmesser der Aorta ascendens unterteilt. Eine Dilatation der Aorta ascendens wurde dabei als Erweiterung auf 38 mm und mehr angesehen. Eine weitere Differenzierung nach Alter und Geschlecht wurde aufgrund der eingeschränkten Fallzahl nicht vorgenommen, da eine statistisch valide Interpretation nicht möglich ist. Somit ergaben sich die nachfolgend aufgeführten Gruppen:

1.	Patienten mit bikuspider Aortenklappe (BAV)	43 Patienten
1.1.	Patienten mit BAV ohne Dilatation der Aorta ascendens (BAV-Dil)	10 Patienten
1.2.	Patienten mit BAV mit Dilatation der Aorta ascendens (BAV+Dil)	33 Patienten
2.	Patienten mit trikuspider Aortenklappe (TAV)	100 Patienten
2.1.	Patienten mit TAV ohne Dilatation der Aorta ascendens (TAV-Dil)	51 Patienten
2.2.	Patienten mit TAV mit Dilatation der Aorta ascendens (TAV+Dil)	49 Patienten
3.	Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie (TBAV-Dil)	61 Patienten
4.	Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie (TBAV+Dil)	82 Patienten

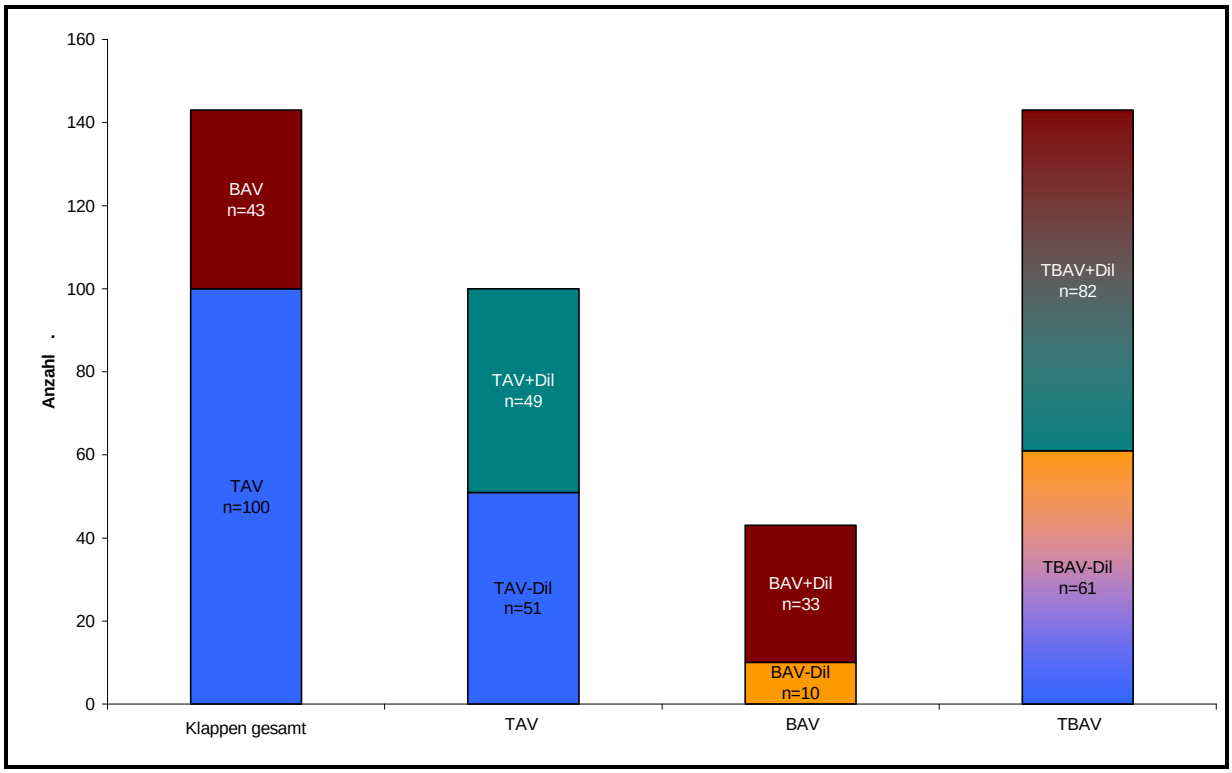

Abbildung 8: Anzahl der Patienten

Histomorphometrisch und echokardiographisch wurden folgende Parameter erfasst:

a. Mediadicke
b. Fibrosegehalt = Gehalt kollagenen Bindegewebes
c. Dicke der elastische Lamellen
d. Weite der interlamellären Räume
e. Aortenklappenöffnungsfläche
f. Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe

Diese Gruppen wurden wie folgt gegenübergestellt und verglichen:

1. BAV vs. TAV
2. BAV ohne Dilatation vs. BAV mit Dilatation.
3. BAV ohne Dilatation vs. TAV ohne Dilatation
4. BAV mit Dilatation vs. TAV mit Dilatation
5. TBAV ohne Dilatation vs. TBAV mit Dilatation

Darüber hinaus erfolgte eine konventionelle histologische Beurteilung der Aortenwände, deren Ergebnisse der einzelnen Patientengruppen vergleichend gegenüber gestellt wurden.

Korrelationen zwischen Klappenöffnungsfläche bzw. mittlerem Druckgradienten über der Aortenklappe einerseits und Mediadicke und Fibrosegehalt andererseits wurden überprüft.

Eine Gesamtübersicht der Patienten nach Klappenmorphologie, Aortendurchmesser und Geschlecht und Alter ist der nachfolgenden Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 2: Zusammensetzung der untersuchten Patienten

Klappenmorphologie	TAV+BAV			
Gesamtanz. der Patienten	143			
Durchschnittsalter mit SD	66,0 +/- 11,2			
	TAV+BAV männlich		TAV+BAV weiblich	
Gesamtanz. der Patienten	91		52	
Durchschnittsalter mit SD	64,2 +/- 11,7		69,2 +/- 9,7	
	TAV		BAV	
Gesamtanz. der Patienten	100		43	
Durchschnittsalter mit SD	67,7 +/- 11,2		61,9 +/- 9,6	
	TAV männlich	TAV weiblich	BAV männlich	BAV weiblich
Gesamtanz. der Patienten	65	35	26	17
Durchschnittsalter mit SD	65,7 +/- 11,4	71,5 +/- 10,1	60,3 +/- 11,8	64,4 +/- 6,8
	TAV ohne Dilatation	TAV mit Dilatation	BAV ohne Dilatation	BAV mit Dilatation
Gesamtanz. der Patienten	51	49	10	33
Durchschnittsalter mit SD	72 +/- 8,2	63,3 +/- 12,3	62,2 +/- 12,9	61,8 +/- 9,6
	TAV ohne Dilatation männlich	TAV ohne Dilatation weiblich	BAV ohne Dilatation männlich	BAV ohne Dilatation weiblich
Gesamtanz. der Patienten	27	24	4	6
Durchschnittsalter mit SD	70,9 +/- 8,1	73,2 +/- 8,3	63,3 +/- 17,7	61,5 +/- 10,6
	TAV mit Dilatation männlich	TAV mit Dilatation weiblich	BAV mit Dilatation männlich	BAV mit Dilatation weiblich
Gesamtanz. der Patienten	38	11	22	11
Durchschnittsalter mit SD	62,1 +/- 12,0	67,7 +/- 12,8	59,7 +/- 11,0	66,0 +/- 3,3

3.1.1. Ausschlusskriterien

Patienten mit einem Marfan-Syndrom, einem Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS), einem Morbus Pfaundler-Hurler, einer zystischen Medianekrose Erdheim-Gsell, einer zystischen Mediadegeneration, einer Mesaortitis luetica, einer rheumatischen Aortitis, einer Riesenzell-Arteriitis und einer unspezifischen Aorta-Arteriitis (Morbus Takayasu) sowie Patienten mit einem dissezierenden Aortenaneurysma oder solche, deren Aortenwände Merkmale ausgeprägter Arteriosklerose aufwiesen waren für einen Einschluss in die Studie nicht vorgesehen.

3.2. Methoden

3.2.1. Allgemeine Datenerfassung

Alle relevanten epidemiologischen Daten, also Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs, Geschlecht, Geburtsdatum, Operationsdatum sowie die Histologienummer (entsprechend der Identifikationsnummer) wurden aus den Krankenakten des Sana Herzzentrums Cottbus ermittelt. Die echokardiographischen Daten wurden den praeoperativ erhobenen Echobefunden entnommen.

3.2.2. Histologische Aufbereitung der Gewebeproben

Die intraoperativ entnommenen Proben wurden direkt nach Entnahme zum Versand in gepufferter Formalinlösung (10%) fixiert. Bei der Entnahme der Bioptate musste darauf geachtet werden, dass diese immer parallel zur Längsachse der Aorta erfolgt. Im Histologielabor der Pathologie des Deutschen Herzzentrums Berlin erfolgte nach Entwässerung und Einbettung in einen Paraffinblock unter Kühlung die Herstellung von Schnitten in einer Stärke von 3 µm. Die so erhaltenen Schnitte wurden nachfolgend getrocknet, entparaffiniert und gefärbt.

Für die spätere mikroskopische Befundung fanden die mittels Hämatoxylin-Eosin-(HE), van-Gieson- (vG), Elastica-van-Gieson- (EvG), Alcian/EvG- sowie Alcian/PAS-gefärbten Schnitte Verwendung.

Die histologischen Schnitte wurden durch die medizinisch-technischen Assistentinnen des Deutschen Herzzentrums Berlin, Arbeitsbereich Herzpathologie, angefertigt. Nachfolgend wurden durch einen Pathologen ohne nähere Kenntnis der klinischen Befunde der Aufbau der Aorta und pathologische Befunde bewertet und das Ergebnis dokumentiert.

Die für diese Arbeit erforderlichen Messungen erfolgten an vG- sowie EvG-gefärbten Schnitten.

3.2.3. Konventionell-histologische Bewertung der Aortenpräparate

Alle Aortenwände, die in diese Studie aufgenommen wurden, sind konsequent nach den Kriterien von Schlatmann und Becker und anhand eines von Prof. Dr. R. Meyer modifizierten

nachfolgend aufgeführten Befundungsschemas nachbefundet und semiquantitativ in einer Excel-Datei mitgeführt worden. Die Beurteilung der Präparate erfolgte dabei durch Herrn Prof. Meyer. Neben der Beurteilung von Narben, der elastischen Lamellen, der elastischen Membran und der interlamellären Räume der Media waren somit auch Aussagen zur Intima und Adventitia möglich.

Befundungsschema zur Bewertung für Aortenwände (modifiziert nach Schlatmann und Becker)

- Intima
  - 1 - Normale Intima
  - 2 - Geringe diffuse Proliferation ohne Substrat einer Arteriosklerose
  - 3 - Fibröse Plaques
  - 4 - Zeichen der Arteriosklerose

- Media

  A Anordnung der elastische Lamellen (EL)
  - 1 - Geschlängelte Lamellen
  - 2 - Gestreckte Lamellen
  - 3 - Elastische Lamellen mit kleinherdigen Defekten
  - 4 - Rudimentäre Areale mit kleinen Gruppen elastischer Lamellen
  - 5 - Fehlende Lamellen

  B Stärke der elastischen Membranen (EM)
  - 1 - Normal
  - 2 - Verdünnt
  - 3 - Verdickt

  C Interlamelläre Räume (ILR)
  - 1 - Normal
  - 2 - Vergrößert

D Fragmentation der elastischen Lamellen

1 - Keine Fragmentationen

2 - Weniger als fünf Herde mit Fragmentation in einem Beobachtungsfeld, Grad I

3 - Fünf oder mehr Herde mit Fragmentation in einem Beobachtungsfeld, Orientierung der Muskelzellen bleibt erhalten, Grad II

4 - Fünf oder mehr Herde mit Fragmentation ungeachtet der Gesamtzahl der Herde pro Beobachtungsfeld, Muskelzellen weisen Veränderungen der Orientierung auf, Grad III

E Vesikel

1 - Keine Vesikel

2 - Einzelne Vesikel, ohne Mucopolysaccharide (MPS)

3 - Einzelne Vesikel, mit MPS

4 - Zahlreiche Vesikel, ohne MPS

5 - Zahlreiche Vesikel, mit MPS

F Medianekrose

1 - Keine Medianekrose

2 - Fokaler Verlust von Kernen in einem Bereich, der weniger als einem Drittel des Mediadurchmessers entspricht, Grad I

3 - Verlust an Kernen in einem Bereich, der zwischen einem und zwei Drittel der Mediadicke entspricht, Grad II

4 - Verlust an Kernen in einem Bereich, der mehr als zwei Drittel der Mediadicke entspricht, Grad III

G Kollagen

1 - Keine Zunahme an Kollagen

2 - Zunahme an Kollagen in einer Fläche, die weniger als einem Drittel des Durchmessers der Media entspricht, Grad I

3 - Zunahme an Kollagen in einer Fläche, die zwischen einem und zwei Drittel des Durchmessers der Media entspricht, Grad II

4 - Zunahme an Kollagen in einer Fläche, die mehr als zwei Drittel des Durchmessers der Media entspricht, Grad III

H Narben

1 - Keine Narben

2 - Narben vorhanden

- Adventitia

  Vasa vasorum

  1 - Keine pathologischen Veränderungen

  2 - Vaskulopathie

  3 - Vaskulopathie mit Stenose

- Aortenwand

  1 - Komplett

  2 - Inkomplett

  9 - Nicht beurteilbar (gilt für alle Bewertungen)

3.2.4. Bildanalyseverfahren

Mittels eines standardisierten halbautomatischen Mikroskop-Bildanalyseverfahrens erfolgte die Vermessung der histologischen Präparate. Die benötigte Software (Bildanalysesoftware KS 400/KS Run, Version 3.0) wurde von Herrn Prof. Dr. R. Meyer in Zusammenarbeit mit Herrn Dipl. Ing. Th. Betz (Fa. Carl Zeiss Vision, Jena) entwickelt. Die Bilderfassung erfolgte mit einem Mikroskop vom Typ Axioskop 1 (Fa. Carl Zeiss, Jena). Zur Bildaufnahme fand eine Farbvideokamera vom Typ MC 3214 (AVT-Horn/Sony) Verwendung. Die von der Videokamera erfassten analogen Bildsignale wurden mit Hilfe eines so genannten „Frame Grabbers“ (Matrox Meteor, Fa. INTEQ GmbH, Berlin) in digitale Signale konvertiert, so dass letztlich - unter Verwendung der o.g. Bildanalysesoftware - eine rechnergestützte Bildbearbeitung und Vermessung der Präparate auf einem Standard-PC mit Windows-2000-Betriebssystem (Microsoft Corp.) durchgeführt werden konnte. Die so gewonnen Messwerte wurden in eine Exceldatei überführt und konnten auf diese Art und Weise gespeichert und ausgedruckt werden.

3.2.5. Messparameter

Anhand des oben beschriebenen Bildanalysesystems erfolgte die Bestimmung der nachfolgenden Parameter:

- Gesamtstärke der Media
- Stärke der elastischen Lamellen
- Größe des interlamellären Raums, welcher der Distanz zwischen parallel verlaufenden elastischen Lamellen entspricht
- Relativer Gehalt des kollagenen Bindegewebes in der Media

3.2.5.1 Vermessung der Gesamtstärke der Media

Mittels des KS-400-Makroprogramms „Th2“ wurde die Stärke der Media an EvG-gefärbten Präparaten vermessen. Dabei wurden folgende Mikroskop und Kameraeinstellungen verwendet: Durchlicht Hellfeld; Objektiv 1,25x; Zoom 0,5; Lampenspannung 7 Volt; Kamera fast shutter auf 1/100 und Graufilter im Strahlengang.

Das Präparat wurde auf dem Objekttisch des Mikroskops so positioniert, dass dies auf dem angeschlossenen Monitor horizontal ausgerichtet war. An diesem so ausgerichteten Präparat erfolgte die automatische Segmentierung der Media. Dabei wurden die Grenzen der Media durch das Bildanalyseprogramm mit einer inneren intimanahen und einer äußeren adventitianahen Begrenzung festgelegt, sofern eine kontrastreiche Anfärbung der elastischen Lamellen gegeben war. Eine manuelle Korrektur durch den Untersucher war hierbei möglich. Anschließend ist die Media an zehn verschiedenen Stellen innerhalb eines geraden Gefäßabschnittes vermessen worden (Abbildungen 9a-d).

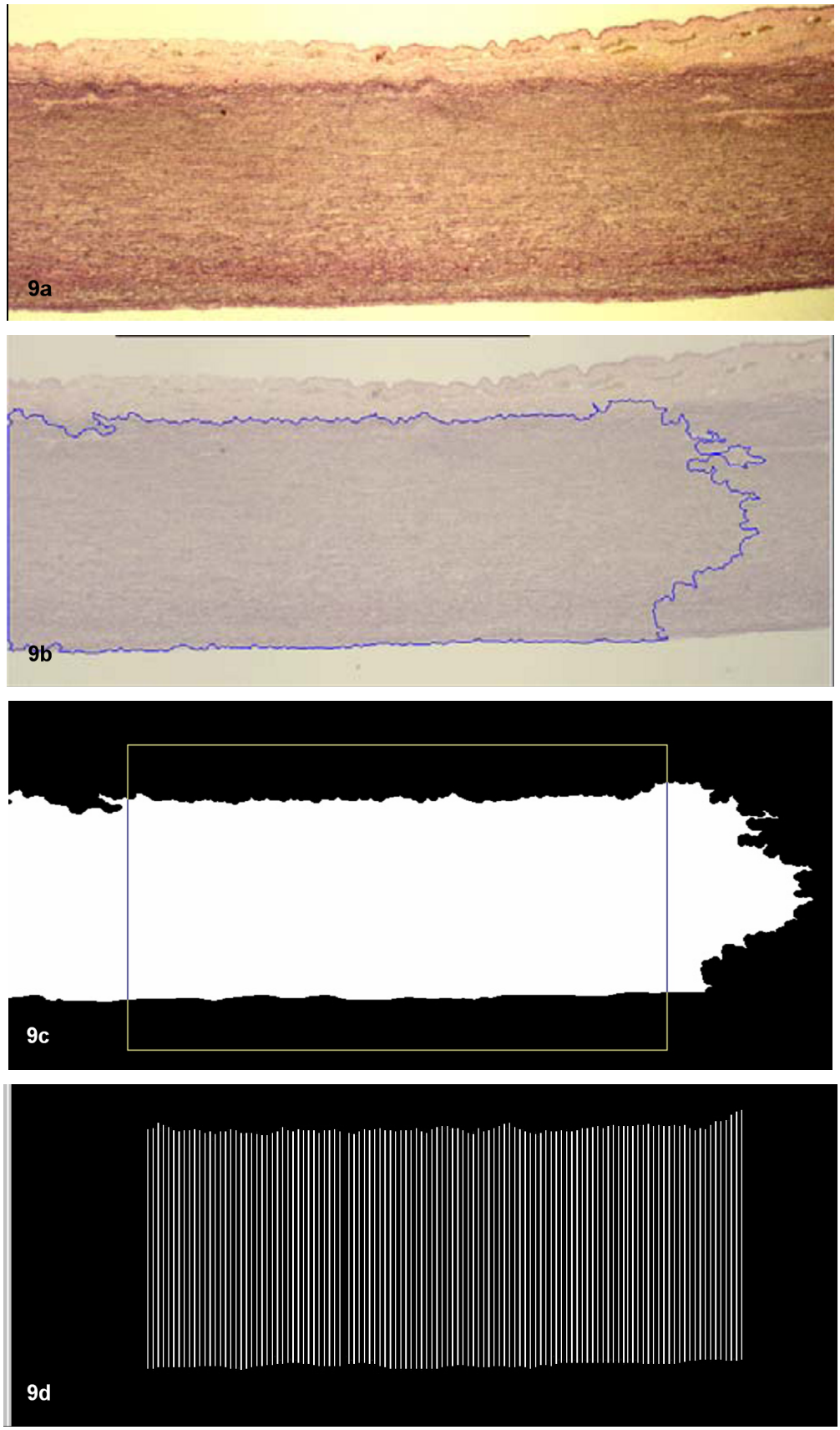

Abbildung 9a-d: Vermessung der Gesamtstärke Media

3.2.5.2. Vermessung der Stärke der elastischen Lamellen und des interlamellären Raumes

Mittels des KS-400-Makroprogramms „Ao2“ wurden die Stärke der elastischen Lamellen sowie die Distanz zwischen ihnen an EvG-gefärbten Präparaten vermessen. Folgende Kamera- und Mikroskopeinstellungen wurden verwendet: Durchlicht Hellfeld; Objektiv 20x; Zoom 0,5; Lampenspannung 11 Volt; Kamera fast shutter auf 1/100, Graufilter im Strahlengang. Das Präparat wurde am Mikroskop so aufgelegt, dass die elastischen Lamellen auf dem Monitor vertikal ausgerichtet waren. Zur ausreichenden Objektsegmentierung vom Hintergrund war eine kontrastreiche Anfärbung der Lamellen erforderlich. Jede Messung setzte sich aus 12 Einzelmessungen zusammen, wobei die Distanz der Messpunkte in einer Linie innerhalb des zu vermessenden Feldes vorgegeben war. Nachdem das Bildfeld eingestellt war wurde ein Messrahmen von 300x300 Pixel so positioniert, dass innerhalb des Messfeldes stets ausreichend angefärbte Lamellen vorhanden waren. Nach Fehlerkorrektur erfolgte dann die Markierung der elastischen Lamellen, so dass anschließend zunächst die automatische Vermessung der elastischen Lamellen bzw. Lamellen und im Weiteren die Breite der interlamellären Räume erfolgen konnte (Abbildungen 10a-c). Dabei ließ sich eine statistisch verlässliche Aussage nur erzielen, indem mindestens 50 Messpunkte innerhalb einer Messung erfasst wurden [46].

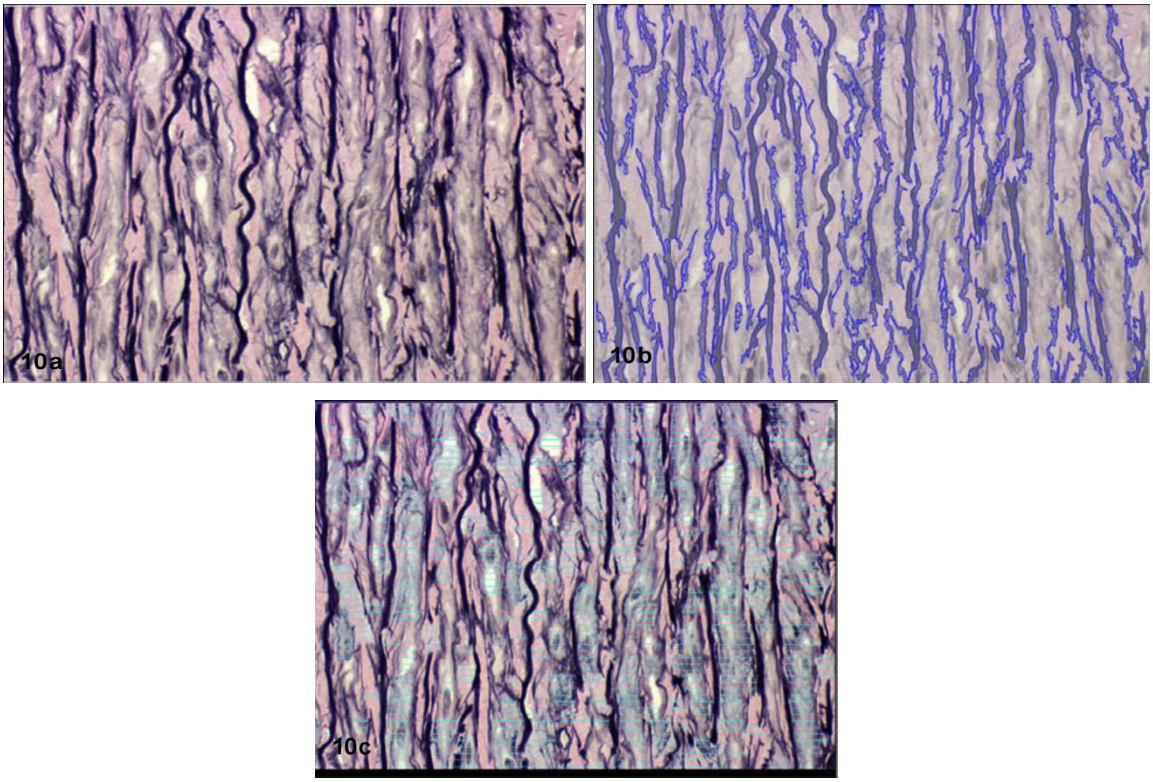

Abbildung 10a-c: Vermessung der Stärke der elastischen Lamellen und des interlamellären Raumes

3.2.5.3. Vermessung des relativen Gehaltes kollagenen Bindegewebes (Fibrose) in der Media

Mittels des KS-400-Makroprogramms „Bw7“ wurde der relative Anteil kollagenen Bindegewebes an vG-gefärbten Präparaten bestimmt. Folgende Kamera- und Mikroskopeinstellungen wurden verwendet: Durchlicht Hellfeld; Objektiv 20x; Zoom 1,0; Lampenspannung 11,5 Volt; Kamera fast shutter auf 1/100, Graufilter im Strahlengang. Um die Messungen durchführen zu können, war zunächst ein Anlernen des Systems mittels Einstellung des Hue-Lightness-Saturation-Wertes (HLS-Werte) auf die Färbung des Präparates erforderlich (halbautomatische Bildanalyse). Die optimalen HLS-Werte sowie die Kontrasteinstellungen mussten manuell mit Werten zwischen einem und 100 Prozent ermittelt werden. Zur Vermessung musste ein gleichmäßig gefärbtes und kontrastreiches Präparat vorliegen, an dem nach Einstellung des Bildfeldes und erfolgter Farbsegmentierung 12 Einzelmessungen in immer gleich bleibender Größe und in ausschließlich narbenfreien Arealen durchgeführt wurden. Somit wurde der Gehalt relativen Bindegewebes auf der Gesamtfläche eines Quadratmillimeters, die als Referenzfläche definiert war, ermittelt.

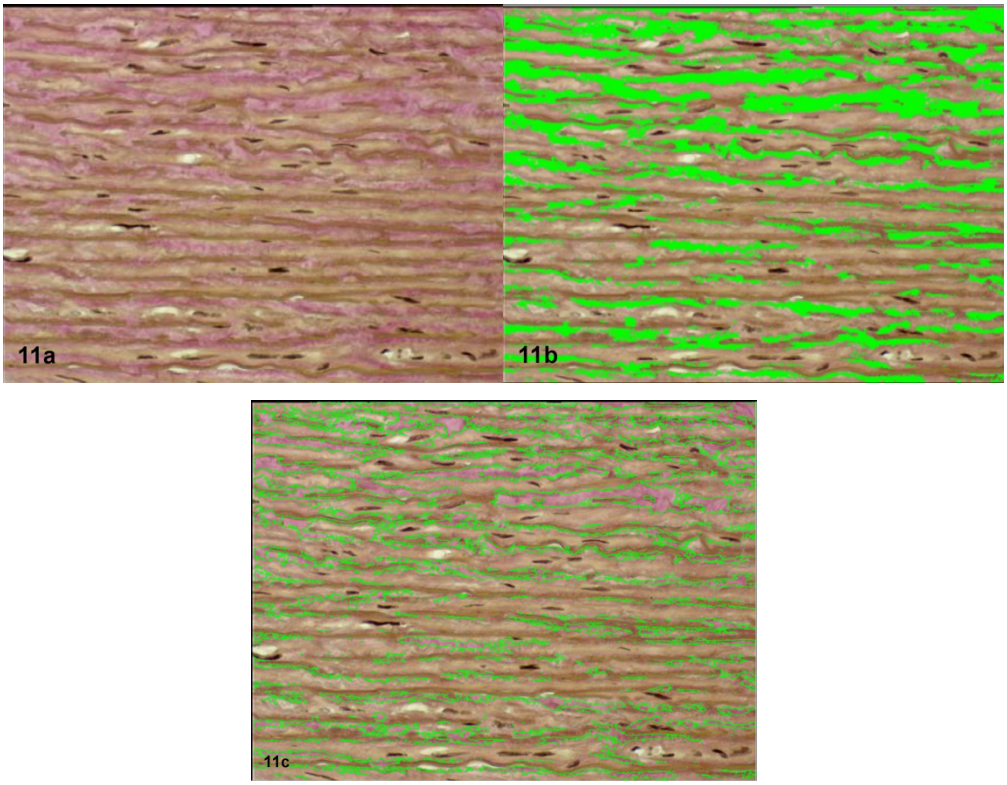

Abbildung 11a-c: Vermessung des relativen Gehaltes kollagenen Bindegewebes in der Media

3.2.6. Echokardiographische Daten

Die echokardiographischen Daten sind in elektronischer Form am EDV-System des Sana Herzzentrums Cottbus gespeichert und wurden durch den Untersucher in eine Exceldatei übertragen. Die Daten wurden ausnahmslos praeoperativ am HZ Cottbus durch in der Durchführung der Echokardiographie versierte Ärztinnen und Ärzte ermittelt. Zur biasfreien Vergleichbarkeit wurden neben den echokardiographischen Daten keine Herzkatheterdaten verwendet.

3.2.7. Statistische Auswertung

Die Datenerfassung und -verarbeitung und die statistische Berechnung erfolgte computergestützt mit Hilfe der Programme Microsoft Excel 2000 und SPSS für Windows, Version 15.0.1. Zunächst wurden alle gemessenen Werte in eine Excel-Datei überführt, die weitere statistische Analyse erfolgte dann mittels SPSS. Für die quantitativen Parameter wurden mittels deskriptiver Statistik der Mittelwert und die Standardabweichung ermittelt, für die qualitativen Parameter erfolgte die Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten. Der Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben erfolgte mittels Levene- und t-Test. Ein $p<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Bei der Prüfung von Korrelationen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet.

4. Ergebnisse

4.1. Auswertung der histomorphometrischen Vermessungsergebnisse

4.1.1. Mediadicke

Die Mediadicke der Aortenwand in der Patientengruppe mit bikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens lag im Mittel bei 1084 µm mit einer Standardabweichung von +/-159 µm, was einer Schwankungsbreite von 14,7 Prozent entspricht. Bei den entsprechenden Patienten mit trikuspider Aortenklappe zeigte sich ein Wert von 1092 µm, die Standardabweichung wurde mit +/-198 µm entsprechend einer Schwankungsbreite von 18,1 Prozent ermittelt Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (p=0,798).

Bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe ohne Dilatation der Aortenwand war die Media 1065 µm dick, die Standardabweichung lag bei +/-114 µm entsprechend einer Schwankungsbreite von 10,7 Prozent. Im Vergleich dazu lag die Mediadicke bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe ohne Dilatation der Aortenwand bei 1087 µm mit einer Standardabweichung von +/-203 µm, entsprechend einer Schwankungsbreite 18,7 Prozent. Die Messgrößen unterschieden sich statistisch nicht voneinander (p=0,629).

Betrachtete man die Messwerte der Patienten mit bikuspider Aortenklappe ohne Dilatation mit denen der Patienten mit bikuspider Aortenklappe mit Dilatation der Aorta ascendens, die bei 1090 µm mit einer Standardabweichung von +/-171 µm lagen und damit eine Schwankungsbreite von 15,7 Prozent aufwiesen, zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p=0,667).
Bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe mit Dilatation der Aortenwand war die Media 1090 µm dick, die Standardabweichung lag bei +/-171 µm entsprechend einer Schwankungsbreite von 15,7 Prozent. Im Vergleich dazu lag die Mediadicke bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe mit Dilatation der Aortenwand bei 1097 µm mit einer Standardabweichung von +/-195 µm, entsprechend einer Schwankungsbreite 17,8 Prozent. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den betrachteten Gruppen bestand nicht (p=0,864).

Die Mediadicke der Aortenwand in der Patientengruppe mit normal weiter Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie lag im Mittel bei 1083 µm mit einer

Standardabweichung von +/-191 µm was einer Schwankungsbreite von 17,6 Prozent entspricht. Statistisch nicht signifikant verschieden (p=0,739) zeigte sich bei den entsprechenden Patienten mit erweiterter Aorta ascendens ein Wert von 1094 µm, die Standardabweichung wurde mit +/-185 µm entsprechend 16,9 Prozent ermittelt.

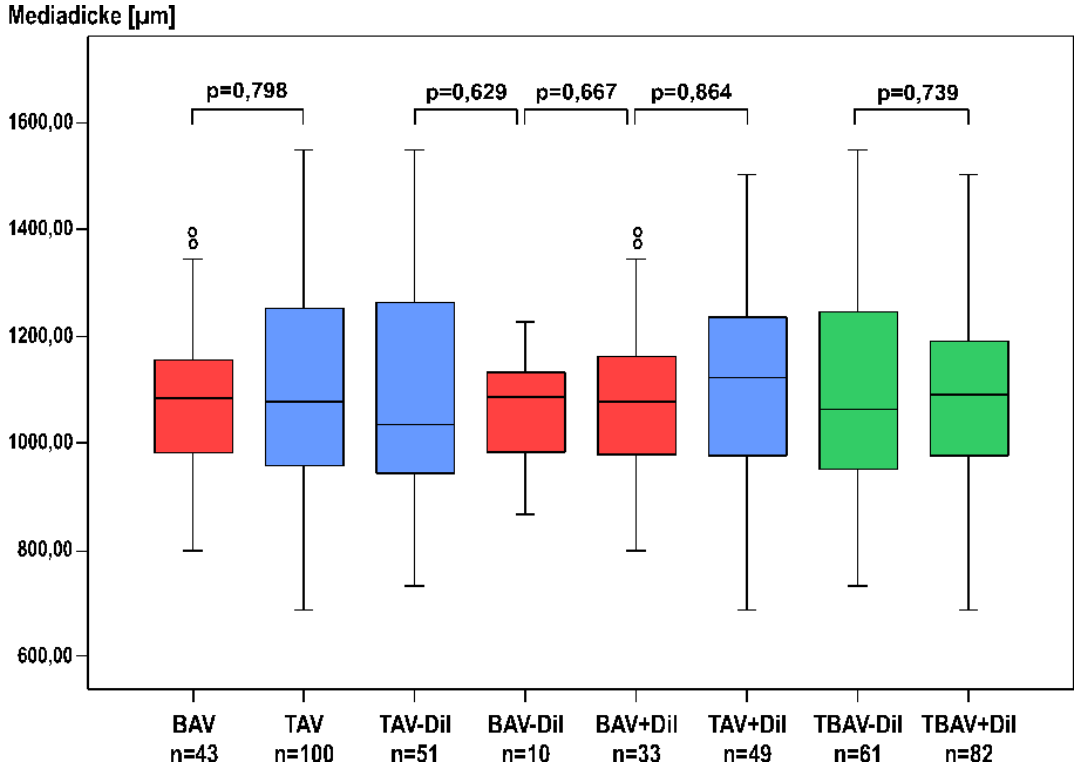

Abbildung 12: Mittlere Mediadicke in µm bei den Vergleichsgruppen

Zur Vermessung der Mediadicke geben die nachfolgenden Tabellen einen zusammenfassenden Überblick über die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Ergebnisse der statistischen Signifikanzprüfungen.

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Mediamessungen

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Media BAV vs. TAV	TAV=100	1091,7700	198,34685	19,83468
	BAV=43	1083,7209	158,77572	24,21307
Media BAV-Dil vs. TAV-Dil	TAV-Dil=51	1086,9804	203,49904	28,49557
	BAV-Dil=10	1064,5000	113,54808	35,90706
Media BAV-Dil. vs. BAV+Dil	BAV-Dil=10	1064,5000	113,54808	35,90706
	BAV+Dil=33	1089,5455	171,20494	29,80295
Media BAV+Dil vs. TAV+Dil	TAV+Dil=49	1096,7551	194,81963	27,83138
	BAV+Dil=33	1089,5455	171,20494	29,80295
Media TBAV-Dil vs. TBAV+Dil	TBAV-Dil=61	1083,2951	191,08710	24,46620
	TBAV+Dil=82	1093,8537	184,61860	20,38771

Tabelle 4: Test bei unabhängigen Stichproben zur Signifikanzberechnung der Mediamessungen

		evene-Test de Varianz-gleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
									95% Konfidenzintervall der Differenz	
		F	Signi-fikanz	T	df	Sig. (2-sei-tig)	Mittl. Diff.	Standard-fehler der Differenz	Untere	Obere
Media BAV vs. TAV	Varianzen sind gleich	5,34	***,022***	,235	141	,814	8,04907	34,18104	-59,525	75,623
	Varianzen sind nicht gleich			,257	98,47	***,798***	8,04907	31,29996	-54,061	70,159
Media BAV-Di vs. TAV-Dil	Varianzen sind gleich	5,60	***,021***	,338	59	,737	22,48039	66,57967	-110,75	155,71
	Varianzen sind nicht gleich			,490	22,31	***,629***	22,48039	45,84009	-72,509	117,47
Media BAV-Di vs. BAV+Dil	Varianzen sind gleich	1,11	***,299***	-,433	41	***,667***	-25,045	57,87680	-141,93	91,839
	Varianzen sind nicht gleich			-,537	22,65	,597	-25,045	46,66404	-121,66	71,569
Media BAV+D vs. TAV+Dil	Varianzen sind gleich	1,03	***,313***	,172	80	***,864***	7,20965	41,82580	-76,026	90,446
	Varianzen sind nicht gleich			,177	74,42	,860	7,20965	40,77746	-74,034	88,453
Media TBAV-I vs. TBAV+Dil	Varianzen sind gleich	,501	***,480***	-,333	141	***,739***	-10,559	31,68562	-73,199	52,082
	Varianzen sind nicht gleich			-,332	126,9	,741	-10,559	31,84735	-73,579	52,462

4.1.2. Relativer Fibrosegehalt

Für den mittleren relativen Fibrosegehalt der Aortenwände bei Patienten mit bikuspider und trikuspider Aortenklappe unabhängig von der Aortenweite wurden Werte von 13,24 Prozent mit einer Standardabweichung von +/-5,36 Prozent respektive 16,67 Prozent mit einer Standardabweichung von +/-7,60 Prozent ermittelt. Die Schwankungsbreite liegt damit bei 40,5 bzw. 45,7 Prozent. Der Unterschied war statistisch hoch signifikant (p=0,003).

Bei den Präparaten der Patienten mit bikuspider Aortenklappe ohne Dilatation der Aorta ascendens zeigte sich ein mittlerer Fibrosegehalt von 12,16 Prozent mit einer Standardabweichung von +/-4,88 Prozent entsprechend einer Schwankungsbreite von 40,1 Prozent. Die entsprechende Vergleichsgruppe der Patienten mit trikuspider Aortenklappe ohne Dilatation der Aorta ascendens zeigte zwar einen höheren Fibrosemittelwert von 16,89 Prozent mit einer Standardabweichung von +/-8,13 Prozent entsprechend einer Schwankungsbreite von 48,1 Prozent, statistisch war der Unterschied jedoch nicht signifikant (p=0,082).

Bei der Gruppe der Patienten mit bikuspider Aortenklappe mit Dilatation der Aorta ascendens wurde ein Mittelwert von 13,57 Prozent mit einer Standardabweichung von +/-5,53 Prozent und damit einer Schwankungsbreite von 40,8 Prozent ermittelt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zu den Patienten mit bikuspider Aortenklappe ohne Dilatation bestand somit nicht (p=0,474).

Bei den Präparaten der Patienten mit bikuspider Aortenklappe mit Dilatation der Aorta ascendens zeigte sich ein mittlerer Fibrosegehalt von 13,57 Prozent mit einer Standardabweichung von +/-5,53 Prozent entsprechend einer Schwankungsbreite von 40,8 Prozent. Die entsprechende Vergleichsgruppe der Patienten mit trikuspider Aortenklappe mit Dilatation der Aorta ascendens zeigte einen Fibrosemittelwert von 16,47 Prozent mit einer Standardabweichung von +/-7,08 Prozent entsprechend einer Schwankungsbreite von 42,99 Prozent. Der Unterschied zwischen den beiden Messgrößen war statistisch leicht signifikant (p=0,043).

Für den mittleren Fibrosegehalt der Aortenwände wurden statistisch nicht unterschiedliche Messwerte (p=0,496) bei Patienten mit regelrechter Aortenweite ohne Berücksichtigung der Klappenmorphologie und bei Patienten mit erweiterter Aorta ascendens von 16,11 Prozent mit einer Standardabweichung von +/-7,86 Prozent respektive 15,28 Prozent mit einer Standardabweichung von +/-6,61 Prozent ermittelt. Die Schwankungsbreiten lagen damit bei 48,8 bzw. 43,3 Prozent.

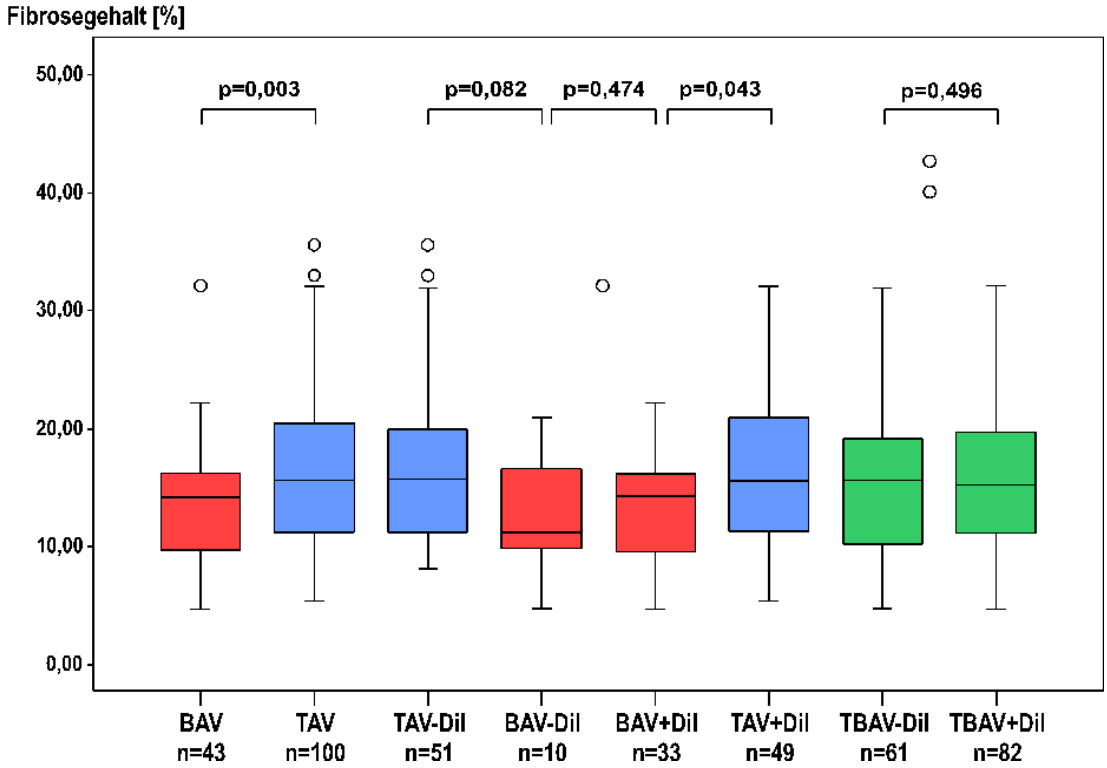

Abbildung 13: Mittlerer Fibrosegehalt in Prozent bei den Vergleichsgruppen

Zur Vermessung des relativen Fibrosegehalts geben die nachfolgenden Tabellen einen zusammenfassenden Überblick über die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Ergebnisse der statistischen Signifikanzprüfungen.

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Fibrosemessungen

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Fibrose BAV vs. TAV	TAV=100	16,6681	7,59526	,75953
	BAV=43	13,2400	5,36016	,81742
Fibrose BAV-Dil vs. TAV-Dil	TAV-Dil=51	16,8861	8,12807	1,13816
	BAV-Dil=10	12,1610	4,87506	1,54163
Fibrose BAV-Dil vs. BAV+Dil	BAV-Dil=10	12,1610	4,87506	1,54163
	BAV+Dil=33	13,5670	5,52735	,96219
Fibrose BAV+Dil vs. TAV+Dil	TAV+Dil=49	16,4412	7,07531	1,01076
	BAV+Dil=33	13,5670	5,52735	,96219
Fibrose TBAV-Dil vs. TBAV+Dil	TBAV-Dil=61	16,1115	7,85688	1,00597
	TBAV+Dil=82	15,2845	6,61409	,73040

Tabelle 6: Test bei unabhängigen Stichproben zur Signifikanzberechnung der Fibrosemessungen

		Levene-Test der Varianz-gleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
									95% Konfidenz-intervall der Differenz	
		F	Signi-fikanz	T	df	Sig. (2-sei tig)	Mittl. Diff.	Standard-fehler der Differenz	Untere	Obere
Fibrose BAV vs. TAV	Varianzen sind gleich	5,726	***,018***	2,684	141	,008	3,428	1,27735	,90287	5,9533
	Varianzen sind nicht gleich			3,072	110,8	***,003***	3,428	1,11582	1,21699	5,6392
Fibrose BAV-Dil vs. TAV-Dil	Varianzen sind gleich	1,517	***,223***	1,770	59	***,082***	4,725	2,67024	-,61806	10,068
	Varianzen sind nicht gleich			2,466	20,394	,023	4,725	1,91625	,73279	8,7174
Fibrose BAV-Dil vs. BAV+Dil	Varianzen sind gleich	,003	***,959***	-,722	41	***,474***	-1,41	1,94599	-5,3360	2,5240
	Varianzen sind nicht gleich			-,774	16,666	,450	-1,41	1,81726	-5,2459	2,4340
Fibrose BAV+Dil vs. TAV+Dil	Varianzen sind gleich	4,040	***,048***	1,963	80	,053	2,874	1,46386	-,03892	5,7874
	Varianzen sind nicht gleich			2,060	78,149	***,043***	2,874	1,39551	,09610	5,6524
Fibrose TBAV-Dil vs. TBAV+Dil	Varianzen sind gleich	1,040	***,309***	,682	141	***,496***	,8270	1,21220	-1,5695	3,2234
	Varianzen sind nicht gleich			,665	116,0	,507	,8270	1,24317	-1,6353	3,2892

4.1.3. Elastische Lamellen

Die Vermessung der elastischen Lamellen zeigte für die Patientengruppe mit bikuspider Aortenklappe ohne Berücksichtigung der Aortenweite ein Wert von 2,86 µm bei einer Standardabweichung von +/-0,23 µm, entsprechend einer Schwankungsbreite von 8 Prozent und für die entsprechende Patientengruppe mit trikuspider Aortenklappe ein Wert von 2,94 µm, die Standardabweichung lag hier bei +/-0,24 µm, womit sich eine Schwankungsbreite von 8,2 Prozent ermitteln ließ. Ein statistisch nachweisbarer Unterschied zeigte sich nicht (p=0,079).

Die elastischen Lamellen bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe ohne Dilatation der Aorta ascendens waren im Mittel 2,94 µm stark, die Standardabweichung lag bei +/-0,28 µm entsprechend einer Schwankungsbreite von 9,5 Prozent. In der gegenübergestellten Gruppe der Patienten mit trikuspider Aortenklappe und normalweiter Aorta ascendens zeigte sich für die elastischen Lamellen ein Mittelwert von 3,02 µm mit einer Standardabweichung von +/-0,22 µm,

dies entspricht einer Schwankungsbreite von 7,3 Prozent. Statistisch war der Unterschied nicht signifikant (p=0,306).

Bei Betrachtung der Dicke der elastischen Lamellen zeigte sich für die Patienten mit bikuspider Aortenklappe ohne Dilatation ein Mittelwert 2,94 µm mit einer Standardabweichung von +/-0,28 µm, entsprechend einer Schwankungsbreite von 9,5 Prozent und für die entsprechende Patientengruppe mit Dilatation der Aorta ascendens ein Mittelwert von 2,84 µm mit einer Standardabweichung von +/-0,21 µm und damit einer Schwankungsbreite von 7,4 Prozent. Die Messwerte zwischen der Gruppe ohne und mit Dilatation unterschieden sich statistisch nicht signifikant voneinander (p=0,237)

Die elastischen Lamellen bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe mit Dilatation der Aorta ascendens waren im Mittel 2,84 µm stark, die Standardabweichung lag bei +/-0,21 µm entsprechend einer Schwankungsbreite von 7,4 Prozent. In der gegenüber gestellten Gruppe der Patienten mit trikuspider Aortenklappe und erweiterter Aorta ascendens zeigte sich für die elastischen Lamellen ein Mittelwert von 2,85 µm mit einer Standardabweichung von +/-0,23 µm, dies entspricht einer Schwankungsbreite von 8,1 Prozent. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den betrachteten Größen ließ sich damit nicht feststellen (p=0,778).

Die Vermessung der elastischen Lamellen zeigte für die Patientengruppe mit normalweiter Aorta ascendens ohne Berücksichtigung der Klappenmorphologie ein Wert von 3,00 µm bei einer Standardabweichung von +/-0,23 µm, entsprechend einer Schwankungsbreite von 7,7 Prozent und für die entsprechende Patientengruppe mit dilatierter Aortenwand ein Wert von 2,85 µm, die Standardabweichung liegt hier bei +/- 0,22 µm, womit sich eine Schwankungsbreite von 7,7 Prozent ermitteln ließ. Die Messwerte unterschieden sich statistisch höchst signifikant voneinander (p=0,000).

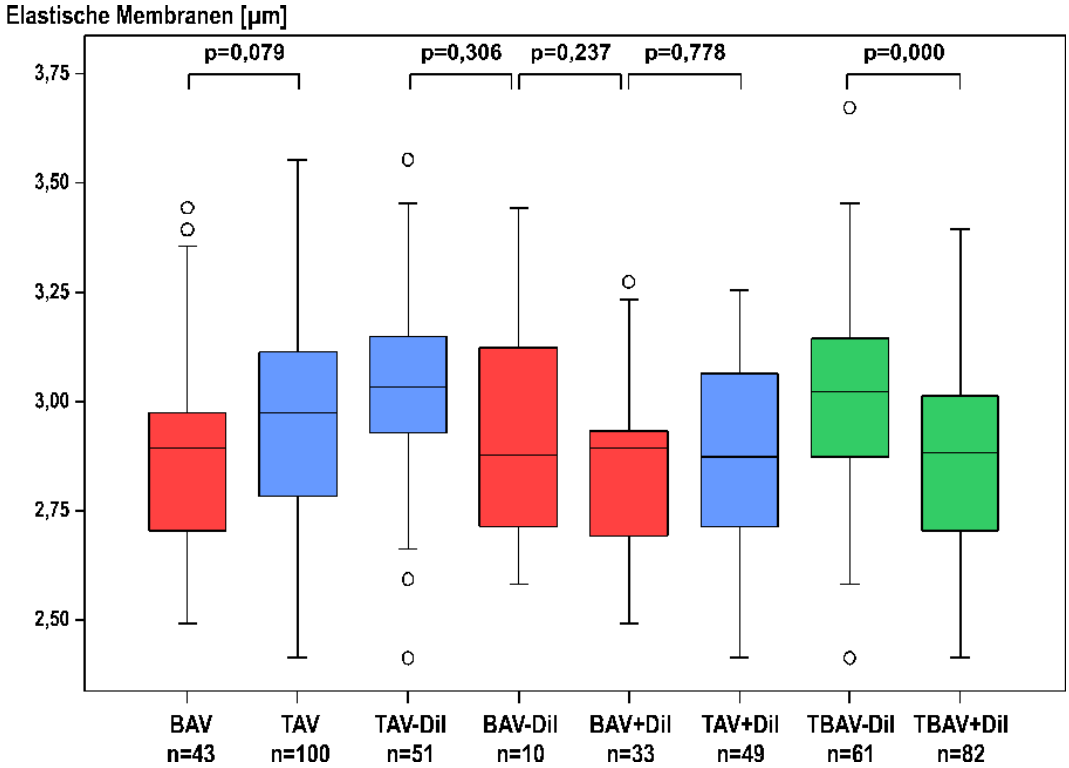

Abbildung 14: Darstellung der elastischen Lamellen in µm

Zur Vermessung der elastischen Lamellen geben die nachfolgenden Tabellen einen zusammenfassenden Überblick über die Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse der statistischen Signifikanzprüfungen.

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Vergleichsmessungen der elastischen Lamellen

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
EL BAV vs. TAV	TAV=100	2,9362	,23881	,02388
	BAV=43	2,8600	,22994	,03507
EL BAV-Dil vs. TAV-Dil	TAV-Dil=51	3,0178	,21795	,03052
	BAV-Dil=10	2,9360	,28465	,09001
EL BAV-Dil vs. BAv+Dil	BAV-Dil=10	2,9360	,28465	,09001
	BAV+Dil=33	2,8370	,21036	,03662
EL BAV+Dil vs. TAV+Dil	TAV+Dil=49	2,8512	,23170	,03310
	BAV+Dil=33	2,8370	,21036	,03662
EL TBAV-Dil vs. TBAV+Dil	TBAV-Dil=61	3,0044	,22950	,02938
	TBAV+Dil=82	2,8455	,22214	,02453

Tabelle 8: Test bei unabhängigen Stichproben zur Signifikanzberechnung der Vermessungen der elastischen Lamellen

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
									95% Konfidenzintervall der Differenz	
		F	Signi-fikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittl. Diff.	Standard-fehler der Differenz	Untere	Obere
EL BAV vs. TAV	Varianzen sind gleich	,314	***,576***	1,8	141	***,079***	,07620	,04307	-,00895	,16135
	Varianzen sind nicht gleich			1,8	82,468	,076	,07620	,04242	-,00819	,16059
EL BAV-Dil vs. TAV-Dil	Varianzen sind gleich	1,649	***,204***	1,0	59	***,306***	,08184	,07933	-,07690	,24058
	Varianzen sind nicht gleich			,861	11,161	,407	,08184	,09505	-,12699	,29067
EL BAV-Dil vs. BAV+Dil	Varianzen sind gleich	1,732	***,195***	1,2	41	***,237***	,09903	,08257	-,06773	,26579
	Varianzen sind nicht gleich			1,0	12,132	,328	,09903	,09718	-,11245	,31051
EL BAV+Dil vs. TAV+Dil	Varianzen sind gleich	1,237	***,269***	,283	80	***,778***	,01425	,05031	-,08587	,11438
	Varianzen sind nicht gleich			,289	73,114	,774	,01425	,04936	-,08412	,11263
EL TBAV-Dil vs. TBAV+Dil	Varianzen sind gleich	,047	***,828***	4,2	141	***,000***	,15894	,03809	,08363	,23425
	Varianzen sind nicht gleich			4,2	127,06	,000	,15894	,03828	,08319	,23468

4.1.4. Weite der interlamellären Räume

Bei der Patientengruppe mit bikuspider und trikuspider Aortenklappe mit oder ohne Dilatation der Aorta ascendens konnte für die interlamellären Räume ein Mittelwert von 21,93 µm mit einer Standardabweichung von +/-6,44 µm respektive 22,02 µm mit einer Standardabweichung von +/-6,40 µm ermittelt werden. Die Schwankungsbreite liegt bei 29,4 bzw. 29,1 Prozent. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,935).

Bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe ohne Dilatation der Aorta ascendens nahm der interlamelläre Raum eine Weite von 23,99 µm mit einer Standardabweichung von +/-6,61 µm ein, dies entspricht einer Schwankungsbreite von 27,6 Prozent. In der Vergleichsgruppe der

Patienten mit trikuspider Aortenklappe war dieser Wert mit 20,92 µm und einer Standardabweichung von +/-5,76 µm entsprechend einer Schwankungsbreite von 27,5 Prozent zwar etwas geringer, ein statistisch signifikanter Unterschied bestand hingegen nicht (p=0,138).

Die interlamellären Räume wiesen bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe ohne Dilatation eine Distanz von 23,99 µm mit einer Standardabweichung von +/-6,61 µm auf, dies entspricht einer Schwankungsbreite von 27,6 Prozent. Die entsprechenden Mittelwerte bei der Vergleichsgruppe mit Dilatation der Aorta ascendens lagen bei 21,30 µm mit einer Standardabweichung von +/-6,36 µm, entsprechend einer Schwankungsbreite von 29,9 Prozent. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den betrachteten Gruppen bestand nicht (p=0,253).

Bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe mit Dilatation der Aorta ascendens nahm der interlamelläre Raum eine Weite von 21,30 µm mit einer Standardabweichung von +/-6,36 µm ein, dies entspricht einer Schwankungsbreite von 29,9 Prozent. In der Vergleichsgruppe der Patienten mit trikuspider Aortenklappe betrug dieser Wert 23,17 µm mit einer Standardabweichung von +/-6,89 µm entsprechend einer Schwankungsbreite von 29,7 Prozent, womit ein statistisch signifikanter Unterschied nicht bestand (p=0,219).

Bei den Patientengruppen mit normaler und erweiterter Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie konnte für die interlamellären Räume ein Mittelwerte von 21,43 µm mit einer Standardabweichung von +/-5,96 µm respektive 22,42 µm mit einer Standardabweichung von +/-6,70 µm ermittelt werden. Die Schwankungsbreite lag bei 27,8 bzw. 29,9 Prozent. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand damit nicht (p=0,360).

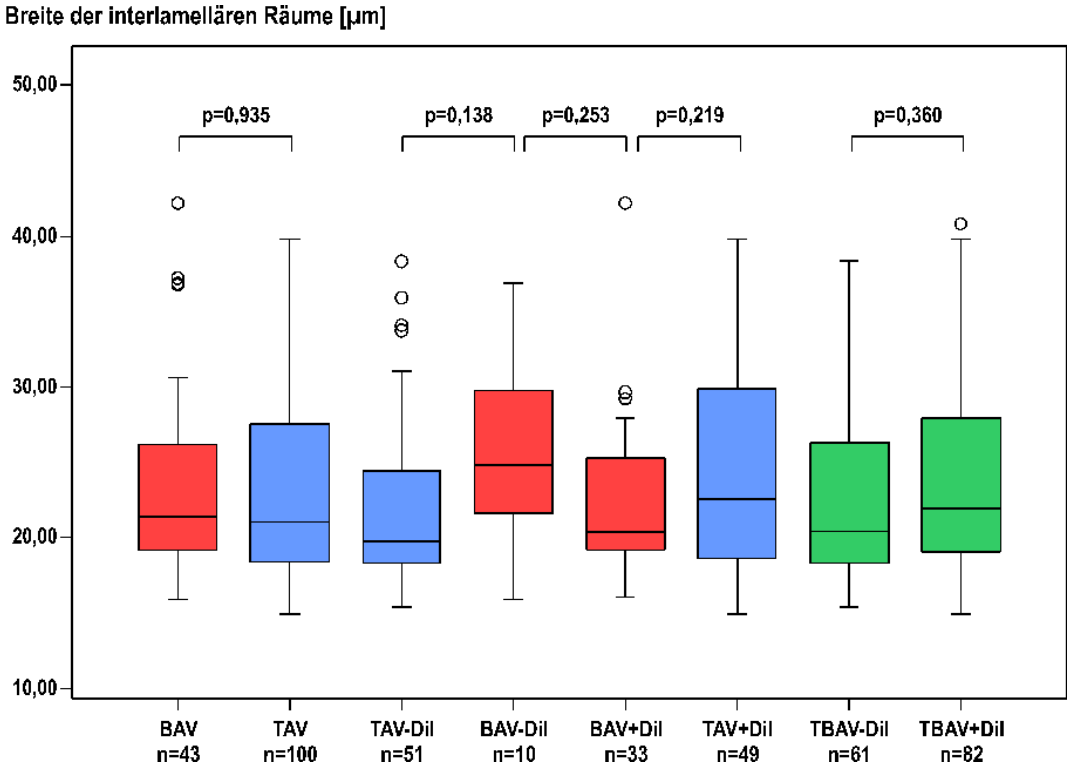

Abbildung 15: Darstellung der interlamellären Räume in µm

Zur Vermessung der interlamellären Räume geben die nachfolgenden Tabellen einen zusammenfassenden Überblick über die Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse der statistischen Signifikanzprüfungen.

Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichungen der Vergleichsmessungen der interlamellären Räume

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
ILR BAV vs. TAV	TAV=100	22,0229	6,40240	,64024
	BAV=43	21,9277	6,44256	,98248
ILR BAV-Dil vs. TAV-Dil	TAV-Dil=51	20,9220	5,75554	,80594
	BAV-Dil=10	23,9890	6,60994	2,09025
ILR BAV-Dil vs. BAV+Dil	BAV-Dil=10	23,9890	6,60994	2,09025
	BAV+Dil=33	21,3030	6,36074	1,10726
ILR BAV+Dil vs. TAV+Dil	TAV+Dil=49	23,1688	6,88538	,98363
	BAV+Dil=33	21,3030	6,36074	1,10726
ILR TBAV-Dil vs. TBAV+Dil	TBAV-Dil=61	21,4248	5,95565	,76254
	TBAV+Dil=82	22,4179	6,70263	,74018

Tabelle 10: Test bei unabhängigen Stichproben zur Signifikanzberechnung der Vermessungen der interlamellären Räume

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
									95% Konfidenzintervall der Differenz	
		F	Signifi-kanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittl. Diff.	Standard-fehler der Differenz	Untere	Obere
ILR BAV vs. TAV	Varianzen sind gleich	,193	***,661***	,081	141	***,935***	,09523	1,16974	-2,217	2,408
	Varianzen sind nicht gleich			,081	79,187	,935	,09523	1,17268	-2,239	2,429
ILR BAV-Dil vs. TAV-Dil	Varianzen sind gleich	,513	***,477***	-1,505	59	***,138***	-3,067	2,03836	-7,146	1,012
	Varianzen sind nicht gleich			-1,369	11,828	,196	-3,067	2,24024	-7,956	1,822
ILR BAV-Dil vs. BAV+Dil	Varianzen sind gleich	,258	***,614***	1,160	41	***,253***	2,686	2,31612	-1,992	7,363
	Varianzen sind nicht gleich			1,136	14,440	,275	2,686	2,36541	-2,373	7,745
ILR BAV+Dil vs. TAV+Dil	Varianzen sind gleich	2,236	***,139***	1,240	80	***,219***	1,866	1,50439	-1,128	4,860
	Varianzen sind nicht gleich			1,260	72,383	,212	1,866	1,48106	-1,086	4,818
ILR TBAV-Dil vs. TBAV+Dil	Varianzen sind gleich	1,102	***,296***	-,918	141	***,360***	-,9932	1,08135	-3,131	1,145
	Varianzen sind nicht gleich			-,935	136,5	,352	-,9932	1,06270	-3,095	1,108

4.2. Auswertung der echokardiographischen Parameter

4.2.1. Klappenöffnungsfläche

Die Klappenöffnungsfläche bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens lag im Mittel bei 1,0 cm^2 mit einer Standardabweichung von +/-0,5 cm^2, der Vergleichswert bei der entsprechenden Patientengruppe mit trikuspider Aortenklappe lag bei 1,6 cm^2 mit einer Standardabweichung von +/-1,0 cm^2. Daraus errechnet sich eine Schwankungsbreite von 40 Prozent für die BAV-Gruppe und 62,5 Prozent für die TAV-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch hoch signifikant (p=0,000).

Für die Aortenklappenöffnungsfläche bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe ohne Dilatation der Aorta ascendens wurde ein Mittelwert von 0,9 cm^2 mit einer Standardabweichung von +/-0,2 cm^2 und für die entsprechenden Patienten mit trikuspider Aortenklappe ein Mittelwert von 1,3 cm^2 mit einer Standardabweichung von +/-0,9 cm^2 ermittelt. Die entsprechenden Schwankungsbreiten liegen bei 22,2 Prozent respektive 69,2 Prozent. Die Messwerte unterschieden sich statistisch signifikant voneinander (p=0,004).

Die Aortenklappenöffnungsfläche bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe ohne Dilatation liegt im Mittel bei 0,9 cm^2 mit einer Standardabweichung von +/-0,2 cm^2, entsprechend einer Schwankungsbreite von 22,2 Prozent. In der Patientengruppe bikuspide Aortenklappe mit Dilatation der Aorta ascendens konnte ein Mittelwert von 1,1 cm^2 mit einer Standardabweichung von +/-0,5 cm^2 ermittelt werden. Die Schwankungsbreite liegt damit bei 45,5 Prozent. Statistisch bestand kein signifikanter Unterschied der Klappenöffnungsfläche zwischen den beiden Gruppen (p=0,073).

Für die Aortenklappenöffnungsfläche bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe mit Dilatation der Aorta ascendens wurde ein Mittelwert von 1,1 cm^2 mit einer Standardabweichung von +/-0,5 cm^2 und für die entsprechenden Patienten mit trikuspider Aortenklappe ein deutlich höherer Mittelwert von 1,9 cm^2 mit einer Standardabweichung von +/-1,1 cm^2 ermittelt. Die entsprechenden Schwankungsbreiten liegen bei 45,5 Prozent respektive 57,9 Prozent. Der Unterschied war statistisch hoch signifikant (p=0,000).

Die Klappenöffnungsfläche bei den Patienten mit regelrechter Weite der Aorta ascendens lag im Mittel bei 1,2 cm^2 mit einer Standardabweichung von +/-0,9 cm^2, der Vergleichswert bei der entsprechenden Patientengruppe mit dilatierter Aorta ascendens lag bei 1,6 cm^2 mit einer Standardabweichung von +/-1,0 cm^2. Daraus errechnet sich eine Schwankungsbreite von 75 Prozent für die Gruppe mit normaler Aortenweite und 62,5 Prozent für die Gruppe mit erweiterter Aorta. Der Unterschied zwischen den betrachteten Gruppen war damit statistisch signifikant (p=0,043).

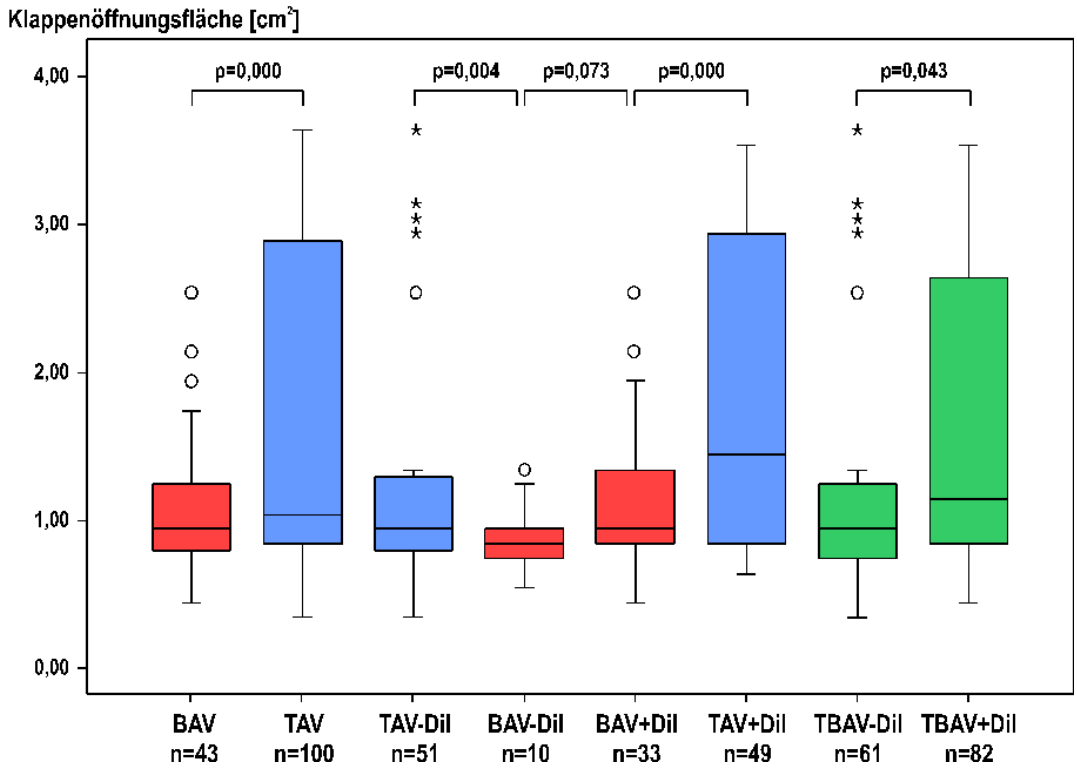

Abbildung 16: Darstellung der Klappenöffnungsfläche in cm^2

Zur Vermessung der Klappenöffnungsfläche geben die nachfolgenden Tabellen einen zusammenfassenden Überblick über die Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse der statistischen Signifikanzprüfungen.

Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der Vergleichsmessungen der Klappenöffnungsflächen

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
KOEF BAV vs. TAV	TAV=100	1,5900	1,03694	,10369
	BAV=43	1,0209	,44910	,06849
KOEF BAV-Dil vs. TAV-I	TAV-Dil=51	1,3118	,93737	,13126
	BAV-Dil=10	,8600	,23664	,07483
KOEF BAV-Dil vs. BAV+	BAV-Dil=10	,8600	,23664	,07483
	BAV+Dil=33	1,0697	,48829	,08500
KOEF BAV+Dil vs. TAV+	TAV+Dil=49	1,8796	1,06516	,15217
	BAV+Dil=33	1,0697	,48829	,08500
KOEF TBAV-Dil vs. TBA	TBAV-Dil=61	1,2377	,87696	,11228
	TBAV+Dil=82	1,5537	,96240	,10628

Tabelle 12: Test bei unabhängigen Stichproben zur Signifikanzberechnung von Vergleichsmessungen der Klappenöffnungsflächen

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signi-fikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittl. Diff.	Standard-fehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz Untere	Obere
KOEF BAV vs. TAV	Varianzen sind gleich	80,236	***,000***	3,457	141	,001	,56907	,16464	,24360	,89454
	Varianzen sind nicht gleich			4,579	140,98	***,000***	,56907	,12427	,32340	,81474
KOEF BAV-Dil vs. TAV-Dil	Varianzen sind gleich	9,817	***,003***	1,505	59	,138	,45176	,30014	-,14882	1,05235
	Varianzen sind nicht gleich			2,990	55,318	***,004***	,45176	,15109	,14901	,75452
KOEF BAV-Dil vs. BAV+Dil	Varianzen sind gleich	4,357	***,043***	-1,3	41	,199	-,20970	,16078	-,53440	,11500
	Varianzen sind nicht gleich			-1,9	32,152	***,073***	-,20970	,11325	-,44033	,02094
KOEF BAV+Dil vs. TAV+Dil	Varianzen sind gleich	93,039	***,000***	4,082	80	,000	,80989	,19839	,41509	1,20470
	Varianzen sind nicht gleich			4,647	72,099	***,000***	,80989	,17430	,46245	1,15734
KOEF TBAV-Dil vs. TBAV+Dil	Varianzen sind gleich	5,200	***,024***	-2,0	141	,046	-,31595	,15674	-,62582	-,00609
	Varianzen sind nicht gleich			-2,0	135,25	***,043***	-,31595	,15461	-,62171	-,01020

4.2.2. Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe

Bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens lag der Mittelwert des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe bei 48,1 mmHg mit einer Standardabweichung von +/-21,8 mmHg was einer Schwankungsbreite von 45,3 Prozent entspricht. In der verglichenen Gruppe der Patienten mit trikuspider Aortenklappe ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens wurde ein Mittelwert von 33,4 mmHg mit einer Standardabweichung von +/-22,6 mmHg entsprechend einer Schwankungsbreite von 67,7 Prozent ermittelt. Es bestand somit ein hoch signifikanter Unterschied der betrachteten Größe zwischen den Gruppen (p=0,000).

Für die mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe zeigten sich beim Vergleich der bikuspiden Aortenklappe ohne Dilatation mit der entsprechenden Patientengruppe mit trikuspider Klappe ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,02). Bei der BAV-Gruppe wurde für den mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe ein Mittelwert von 57,5 mmHg mit einer Standardabweichung von +/-25,0 mmHg und für die TAV-Gruppe von 39,0 mmHg mit einer Standardabweichung von 21,9 mmHg ermittelt. Die Schwankungsbreite lag damit bei 43,5 bzw. 56,2 Prozent.

Hinsichtlich des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe ergab sich für die Patientengruppe mit bikuspider Aortenklappe ohne Dilatation der Aorta ascendens ein Mittelwert von 57,5 mmHg mit einer Standardabweichung von +/-25 mmHg entsprechend einer Schwankungsbreite von 43,5 Prozent und für die Patientengruppe mit bikuspider Aortenklappe mit Dilatation der Aorta ascendens ein Mittelwert von 45,2 mmHg mit einer Standardabweichung von +/-20,3 mmHg entsprechend einer Schwankungsbreite von 44,9 Prozent. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,119)

Für die mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe zeigten sich beim Vergleich der bikuspiden Aortenklappe mit Dilatation mit der entsprechenden Patientengruppe mit trikuspider Klappe ein statistisch höchst signifikanter Unterschied (p=0,000). Bei der BAV-Gruppe wurde für den mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe ein Mittelwert von 45,2 mmHg mit einer Standardabweichung von +/-20,3 mmHg und für die TAV-Gruppe von 27,6 mmHg mit einer Standardabweichung von 22,1 mmHg ermittelt. Die Schwankungsbreite lag damit bei 44,9 Prozent bzw. 80,1 Prozent.

Bei den Patienten mit normalweiter Aorta unabhängig von der Klappenmorphologie lag der Mittelwert des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe bei 42,1 mmHg mit einer Standardabweichung von +/-23,2 mmHg was einer Schwankungsbreite von 55,1 Prozent entspricht. In der Vergleichsgruppe der Patienten mit Aorta-ascendens-Dilatation wurde ein Mittelwert von 34,7 mmHg mit einer Standardabweichung von +/-23,0 mmHg entsprechend einer Schwankungsbreite von 66,3 Prozent ermittelt. Die Messwerte der betrachteten Gruppen unterschieden sich statistisch nicht signifikant voneinander (p=0,061).

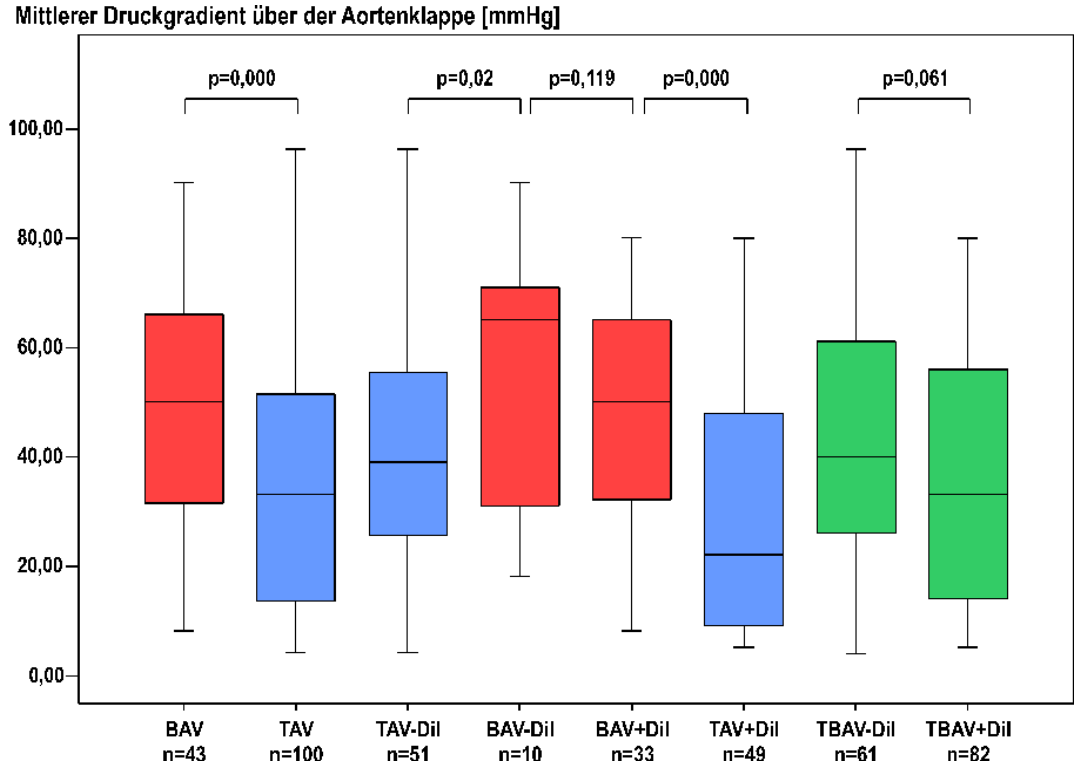

Abbildung 17: Darstellung des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe in mmHg

Zur Vermessung des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe geben die nachfolgenden Tabellen einen zusammenfassenden Überblick über die Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse der statistischen Signifikanzprüfungen.

Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichungen der Vergleichsmessungen des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe

	N	Mittelwert	tandardabweichun	Standardfehler des Mittelwertes
MPG BAV vs. TAV	TAV=100	33,4400	22,62354	2,26235
	BAV=43	48,0698	21,78619	3,32236
MPG BAV-Dil vs. TAV-Dil	TAV-Dil=51	39,0392	21,86318	3,06146
	BAV-Dil=10	57,5000	25,01222	7,90956
MPG BAV-Dil vs. BAV+Di	BAV-Dil=10	57,5000	25,01222	7,90956
	BAV+Dil=33	45,2121	20,26814	3,52823
MPG BAV+Dil vs. TAV+D	TAV+Dil=49	27,6122	22,13012	3,16145
	BAV+Dil=33	45,2121	20,26814	3,52823
MPG TBAV-Dil vs. TBAV+	TBAV-Dil=61	42,0656	23,23063	2,97438
	TBAV+Dil=82	34,6951	22,97647	2,53733

Tabelle 14: Test bei unabhängigen Stichproben zur Signifikanzberechnung von Vergleichsmessungen des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe

		Levene-Test der Varianz-gleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
									95% Konfidenzintervall der Differenz	
		F	Signifi-kanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittl. Diff.	Standard-fehler der Differenz	Untere	Obere
MPG BAV vs. TAV	Varianzen sind gleich	,146	***,703***	-3,585	141	***,000***	-14,6	4,08078	-22,70	-6,562
	Varianzen sind nicht gleich			-3,640	32,459	,000	-14,6	4,01949	-22,63	-6,634
MPG BAV-Dil vs TAV-Dil	Varianzen sind gleich	,294	***,590***	-2,386	59	***,020***	-18,5	7,73729	-33,94	-2,979
	Varianzen sind nicht gleich			-2,177	11,851	,050	-18,5	8,48137	-36,97	,04437
MPG BAV-Dil vs BAV+Dil	Varianzen sind gleich	,535	***,469***	1,591	41	***,119***	12,29	7,72480	-3,313	27,89
	Varianzen sind nicht gleich			1,419	12,795	,180	12,29	8,66080	-6,453	31,03
MPG BAV+Dil vs. TAV+Dil	Varianzen sind gleich	,763	***,385***	-3,651	80	***,000***	-17,6	4,82017	-27,19	-8,007
	Varianzen sind nicht gleich			-3,715	72,749	,000	-17,6	4,73742	-27,04	-8,158
MPG TBAV-Dil vs. TBAV+Dil	Varianzen sind gleich	,085	***,771***	1,888	141	***,061***	7,370	3,90324	-,3460	15,09
	Varianzen sind nicht gleich			1,885	128,6	,062	7,370	3,90960	-,3650	15,11

4.3. Konventionelle histologische Bewertung der Aortenwand

4.3.1. Konventionelle histologische Bewertung der Intima

Während eine normale Intima bei 62 Prozent der Patienten mit bikuspider Aortenklappe und bei 47 Prozent der Patienten mit trikuspider Aortenklappe vorkam, zeigten sich leicht- und mittelgradige Veränderungen bei jeweils 19 Prozent der BAV-Gruppe und bei 21 bzw. 22 Prozent der TAV-Gruppe. Zeichen der Arteriosklerose waren lediglich bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe in acht Prozent der Fälle vorhanden. Zwei Präparate in der TAV-Gruppe waren für die Intimabeurteilung nicht ausreichend geeignet. Bei Betrachtung der Subgruppen mit bikuspider oder trikuspider Klappe ohne oder mit Dilatation der Aorta ascendens ergaben sich im Wesentlichen ähnliche Ergebnisse, die der Tabelle 15 zu entnehmen sind. Bei der Beurteilung der Intima bei den Patienten ohne oder mit Dilatation der Aorta

ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie zeigten sich bei fünf Prozent der Patienten ohne Dilatation und bei sechs Prozent der Patienten mit Dilatation schwerwiegende Veränderungen mit Zeichen einer Arteriosklerose. Leicht- und mittelgradige Veränderungen der Intima, d.h. geringe diffuse Proliferationen bzw. fibröse Plaques, ließen sich zu jeweils 20 bis 21 Prozent bei den Patienten beider Gruppen erkennen. Eine normale Intima zeigte sich bei 51 Prozent der Patientengruppe ohne und bei 52 Prozent der Patientengruppe mit Dilatation der Aorta ascendens. Bei zwei Patienten in der Gruppe ohne Dilatation war die Intima nicht hinreichend zu beurteilen (Tabelle 15).

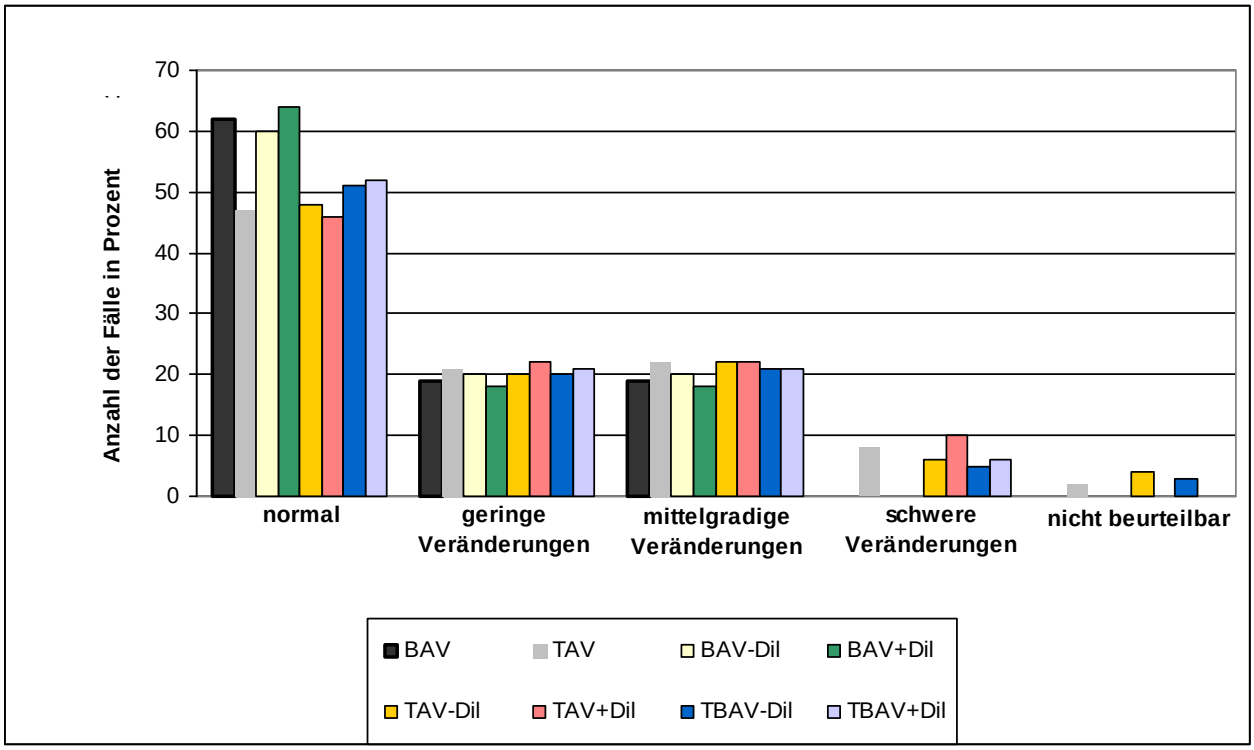

Abbildung 18: Diagramm zur Bewertung der Intima

4.3.2. Konventionelle histologische Bewertung der Media

4.3.2.1. Konventionelle histologische Bewertung der Morphologie der elastischen Lamellen

Die elastischen Lamellen waren bei 86 Prozent der Patienten mit bikuspider Aortenklappe und bei 76 Prozent der Patienten mit trikuspider Aortenklappe gestreckt, lediglich neun respektive 16 Prozent der Patienten zeigten geschlängelte elastische Lamellen. Schwerwiegendere Veränderungen kamen nur vereinzelt vor, so konnten lediglich bei fünf Patienten in der TAV-

Gruppe rudimentäre Areale mit kleinen Gruppen elastischen Lamellen nachgewiesen werden. Wie auch bei der Beurteilung der Intima waren zwei Präparate für die Mediabeurteilung nicht geeignet. Die tendenziell ähnlichen Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind der Tabelle 15 zu entnehmen.

Im Wesentlichen vergleichbare Ergebnisse ergaben sich bei der Betrachtung der Patientengruppen ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie. Die elastischen Lamellen waren bei 82 Prozent der Patienten ohne Dilatation und bei 77 Prozent der Patienten mit Dilatation gestreckt, 11 respektive 16 Prozent dieser Patienten zeigten geschlängelte elastische Lamellen. Leichte Veränderungen kamen in beiden Gruppen bei jeweils 2 Prozent vor, schwerwiegendere Veränderungen zeigten sich bei einem Patienten in der Gruppe ohne Dilatation und bei 4 Patienten mit Dilatation. Zwei Präparate aus der Gruppe ohne Dilatation waren für die Mediabeurteilung nicht geeignet (Tabelle 15).

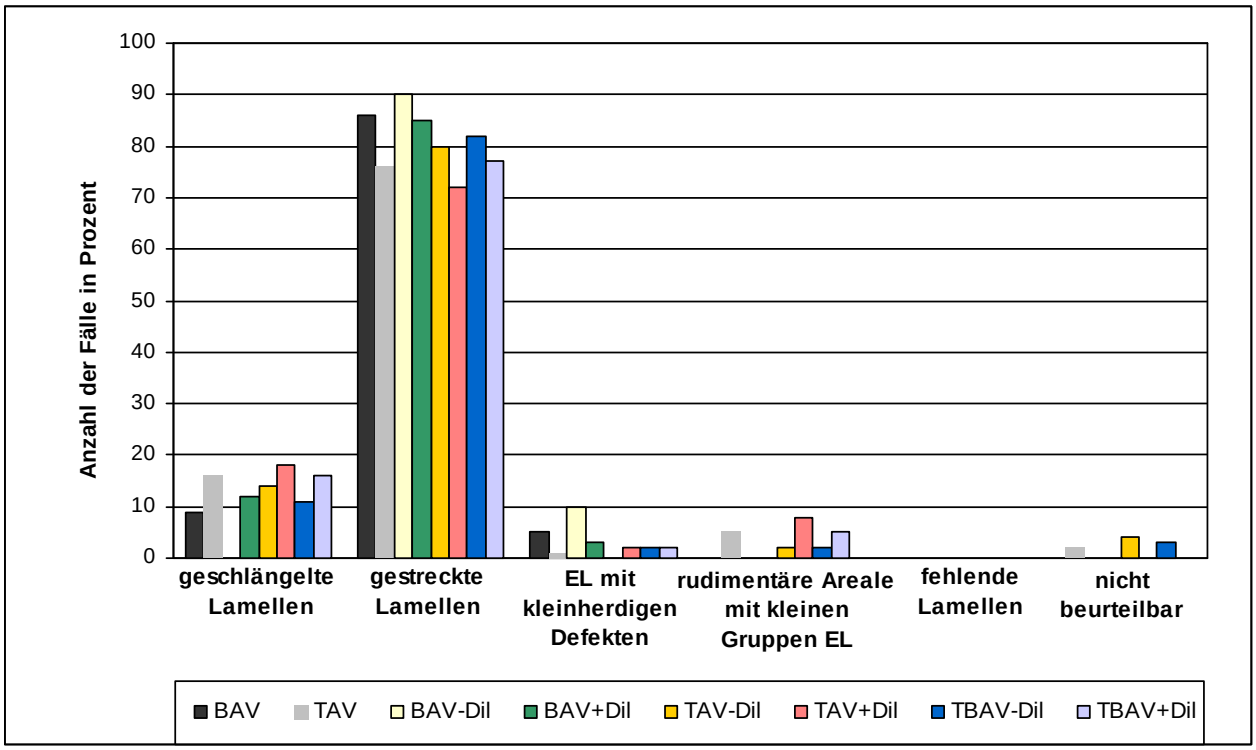

Abbildung 19: Diagramm zur Bewertung der Morphologie der elastischen Lamellen

4.3.2.2. Konventionelle histologische Bewertung der Dicke der elastischen Lamellen

Die elastischen Lamellen waren in beiden Gruppen lediglich bei zwei Prozent der Patienten verdickt. Verdünnte elastische Lamellen fanden sich zu 68 Prozent der BAV-Gruppe und zu 44 Prozent der TAV-Gruppe, wobei hier in der Subgruppe ohne Dilatation der Aorta ascendens 51 Prozent und in der mit Dilatation der Aorta ascendens 37 Prozent verdünnte elastische Lamellen nachgewiesen wurden. Rund ein Drittel der Patienten mit bikuspider Aortenklappe und rund die Hälfte der Patienten mit trikuspider Aortenklappe hatten normale elastische Lamellen. Die Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie zeigten zu 41 Prozent normale und zu 54 Prozent verdünnte elastische Lamellen. Bei den entsprechenden Patienten mit Dilatation ergaben sich für diese beiden Gruppen jeweils 49 Prozent. Verdickte elastische Lamellen wurden nur vereinzelt nachgewiesen. Die entsprechenden Werte sind in Tabelle 15 aufgeführt.

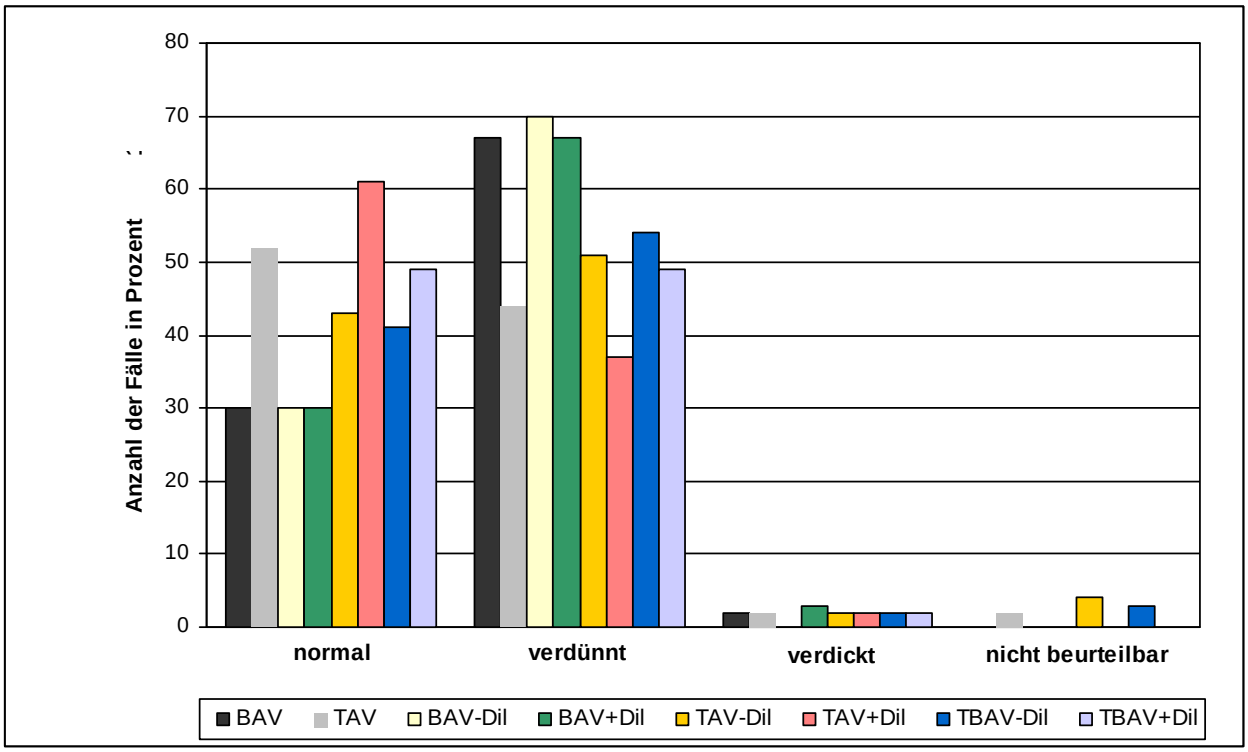

Abbildung 20: Diagramm zur Bewertung der Dicke der elastischen Lamellen

4.3.2.3. Konventionelle histologische Bewertung der Weite der interlamellären Räume

Ein vergrößerter interlamellären Raum fand sich bei 74 Prozent der Patienten mit bikuspider Aortenklappe und bei 76 Prozent der Patienten mit trikuspider Aortenklappe sowie bei jeweils 76 Prozent der Patienten ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie. Bei den übrigen Patienten war dieser normal dimensioniert. Nicht beurteilbare Fälle kamen nur vereinzelt vor. Wesentliche Unterschiede zwischen den Gruppen wurden somit nicht beobachtet.

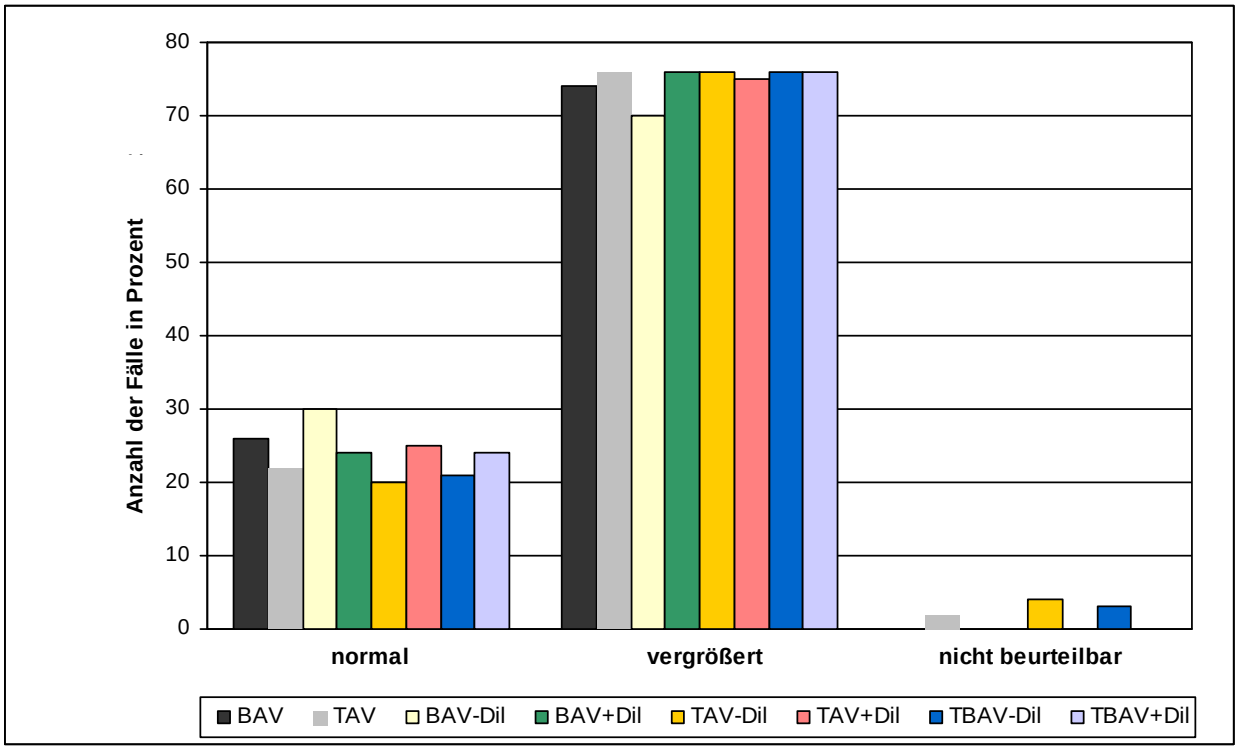

Abbildung 21: Diagramm zur Bewertung der interlamellären Räume

4.3.2.4. Konventionelle histologische Bewertung der Fragmentationen elastischer Lamellen

Wesentliche quantitative Unterschiede im Auftreten von Fragmentationen der elastischen Lamellen bestanden nicht. Während Veränderungen des Schweregrades IV in beiden Gruppen nicht beobachtet wurden, zeigten sich solche im Schweregrad II und III zu 42 bzw. 39 % in der Gruppe der Patienten mit bikuspider Aortenklappe und zu 45 bzw. 30 Prozent in der Gruppe der Patienten mit trikuspider Aortenklappe. 19 Prozent der BAV-Gruppe und 33 Prozent der TAV-Gruppe wiesen keine Fragmentationen auf. Nicht gravierende Unterschiede ergaben sich bei

Betrachtung der Subgruppen und bei Patienten ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens ohne Berücksichtung der Klappenmorphologie. Eine dezidierte Aufschlüsselung der absoluten und relativen Zahlen liefert Tabelle 15.

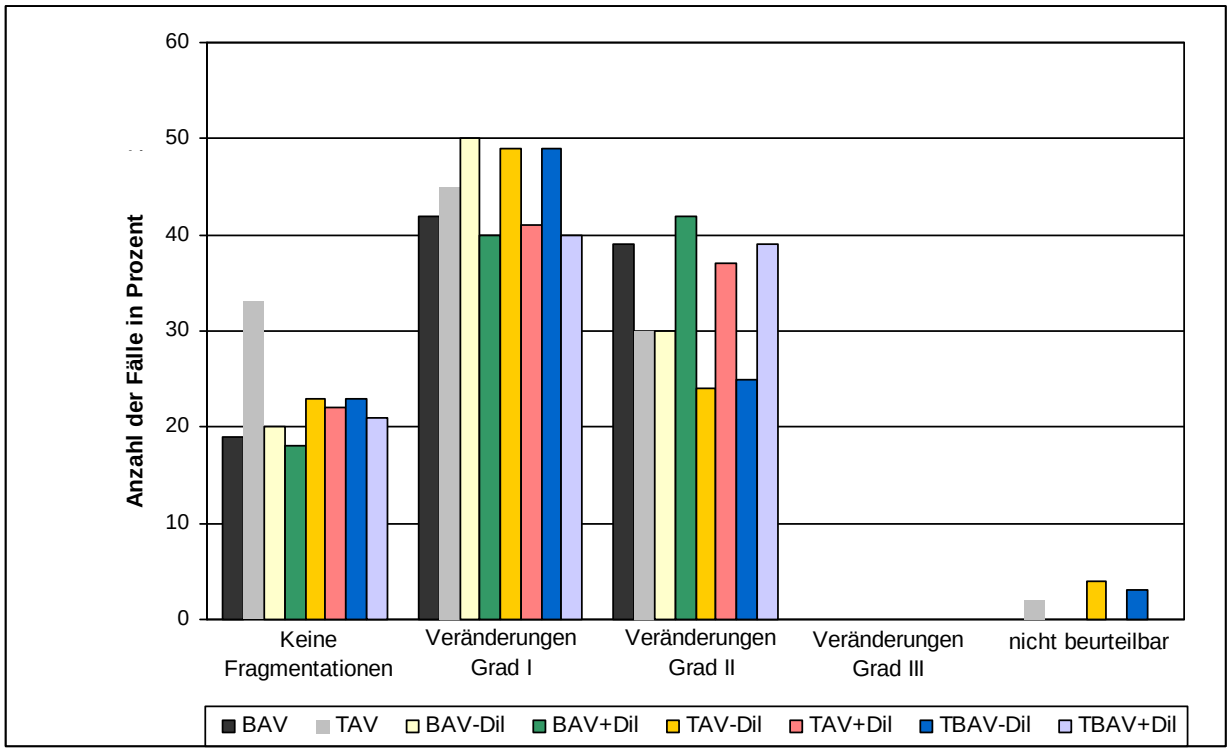

Abbildung 22: Diagramm zur Bewertung der Fragmentationen elastischer Lamellen

4.3.2.5. Konventionelle histologische Bewertung der Vesikel

Während Vesikel ohne Mucopolysaccharide nur vereinzelt vorkamen, konnten bei jeweils mehr als 50 Prozent der Präparate aus beiden Gruppen zahlreiche Vesikel mit Mucopolysacchariden und bei 35 Prozent der BAV-Gruppe und 41 Prozent der TAV-Gruppe einzelne Vesikel mit Mucopolysacchariden nachgewiesen werden. Lediglich bei drei bzw. vier Patienten zeigten sich in den Präparaten keine Vesikel. Bei den Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie zeigten sich Vesikel ohne Mucopolysaccharide nur vereinzelt. Bei 39 Prozent der Präparate aus der Gruppe ohne Dilatation und bei 61 Prozent der Gruppe mit Dilatation konnten zahlreiche Vesikel mit Mucopolysacchariden und bei 51 Prozent der Gruppe ohne Dilatation und bei 31 Prozent der Gruppe mit Dilatation einzelne Vesikel mit Mucopolysacchariden nachgewiesen werden. Bei vier bzw. drei Patienten zeigten sich in den

Präparaten keine Vesikel. Letztlich ließen sich auch hier gravierende Unterschiede in der Beurteilung der Subgruppen nicht nachweisen, wie Tabelle 15 zu entnehmen.

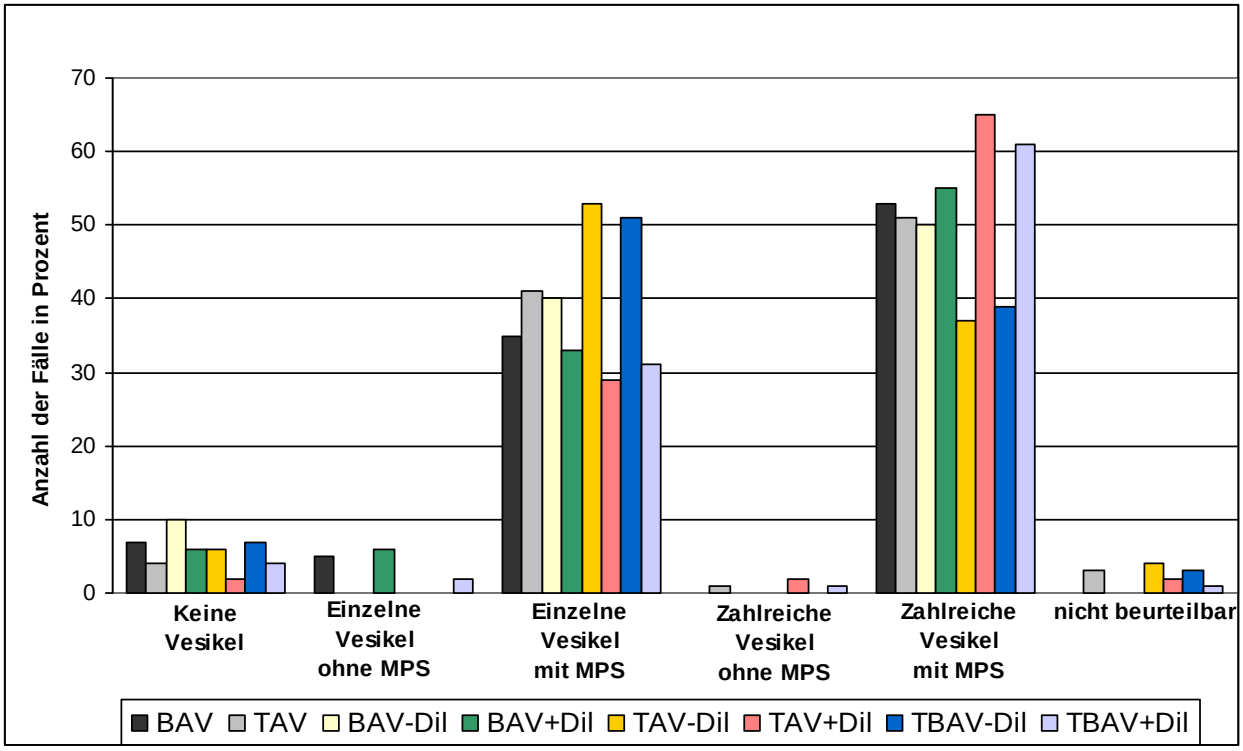

Abbildung 23: Diagramm zur Bewertung der Vesikel

4.3.2.6. Konventionelle histologische Bewertung der Medianekrosen

Medianekrosen konnten bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit bikuspider und trikuspider Aortenklappe nicht nachgewiesen werden. Veränderungen vom Schweregrad I bestanden bei 16 Prozent der Patienten mit bikuspider Aortenklappe und bei 21 Prozent der Patienten mit trikuspider Aortenklappe. Veränderungen des Schweregrades II zeigten sich lediglich bei drei Prozent der TAV-Gruppe und Veränderungen des Schweregrades III kamen in beiden Gruppen nicht vor. Keine gravierenden Unterschiede bestanden darüber hinaus bei gesonderter Betrachtung der Patienten ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens. Medianekrosen konnten bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten beider Gruppen nicht nachgewiesen werden. Erstgradige Veränderungen bestanden bei 16 Prozent der Patienten ohne Dilatation und bei 22 Prozent der Patienten mit Dilatation. Veränderungen des Schweregrades II zeigten sich bei drei Prozent in der Gruppe ohne Dilatation und bei einem Prozent der Patienten

mit Dilatation. Veränderungen des Schweregrades III kamen in beiden Gruppen nicht vor. (Tabelle 15).

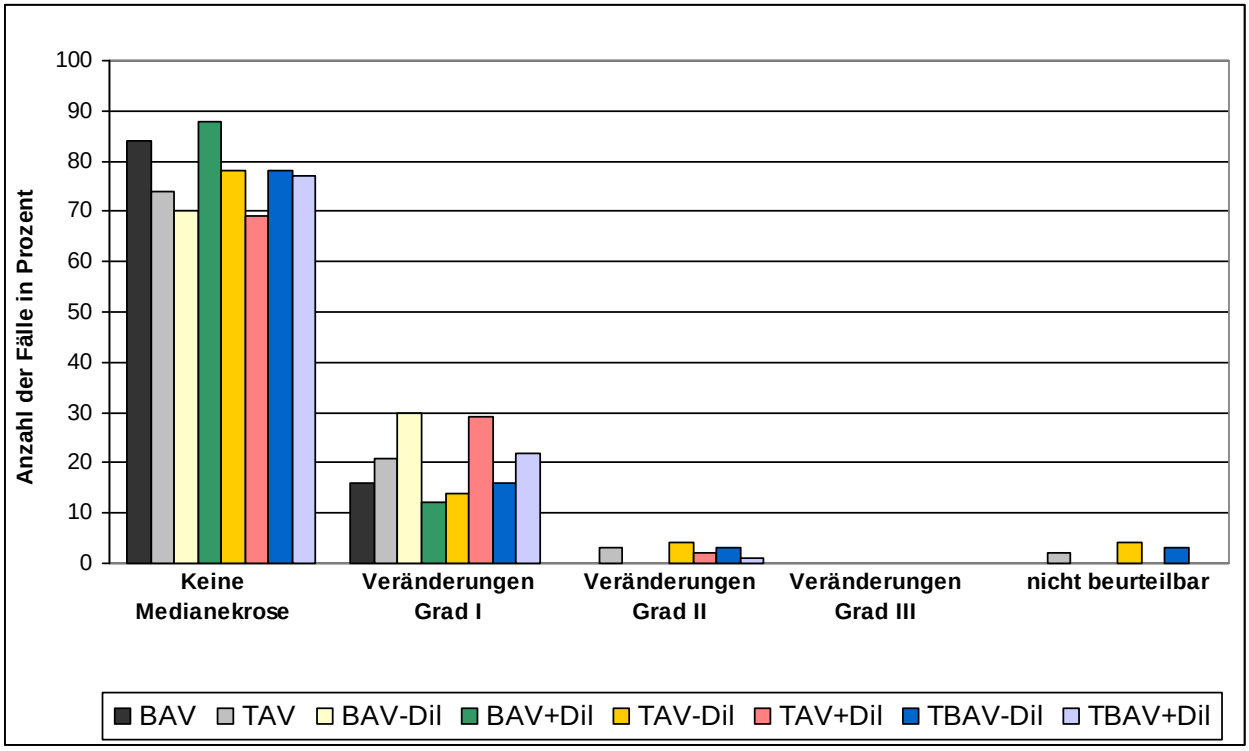

Abbildung 24: Diagramm zur Bewertung der Medianekrosen

4.3.2.7. Konventionelle histologische Bewertung des Kollagengehalts

Eine einer Grad I entsprechende Zunahme an Kollagen fand sich bei 53 Prozent der Patienten mit bikuspider Aortenklappe und bei 59 Prozent der Patienten mit trikuspider Aortenklappe. Etwas mehr als 20 Prozent der Patienten beider Gruppen zeigte keine Zunahme an Kollagen, während 26 Prozent der BAV-Gruppe und 14 Prozent der TAV-Gruppe eine Kollagenvermehrung Grad II boten. Eine ausgeprägte Zunahme an Kollagen entsprechend einem Grad III fand sich nur bei zwei Prozent der TAV-Patienten. Bei Betrachtung der Patienten ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie zeigten 20 Prozent der Patienten in der Gruppe ohne Dilatation und 24 Prozent der Patienten mit Dilatation keine Zunahme an Kollagen. Eine einem Grad I entsprechende Zunahme an Kollagen fand sich bei 66 Prozent der Patienten ohne Dilatation und bei 52 Prozent der Patienten mit Dilatation, während 11 Prozent der Patienten ohne Dilatation und 22 Prozent der Patienten mit Dilatation eine Kollagenvermehrung Grad II boten. Eine ausgeprägte Zunahme an Kollagen entsprechend

einem Grad III fand sich bei zwei Prozent der Patienten aus der Dilatationsgruppe. Die gesamten Daten sind der Tabelle 15 zu entnehmen.

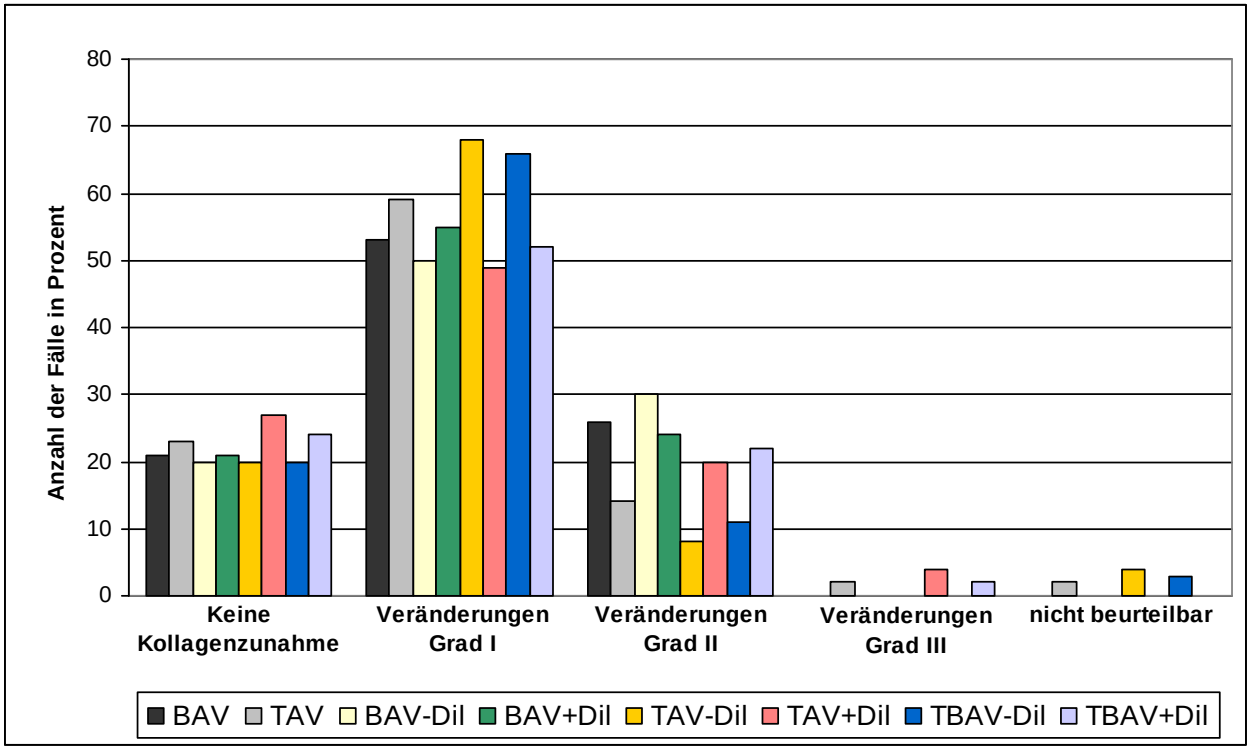

Abbildung 25: Diagramm zur Bewertung des Kollagengehalts

4.3.2.8. Konventionelle histologische Bewertung des Vorhandenseins von Narben

Narbenbildung ließ sich bei 30 Prozent der Patienten mit bikuspider Aortenklappe und bei 37 Prozent der Patienten mit trikuspider Aortenklappe erkennen. Bei Betrachtung der Patienten ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens ohne Berücksichtigung der Klappenmorphologie zeigten sich mit 34 Prozent für die Gruppe ohne Dilatation und 35 Prozent für die Gruppe mit Dilatation vergleichbare Werte (Tabelle 15).

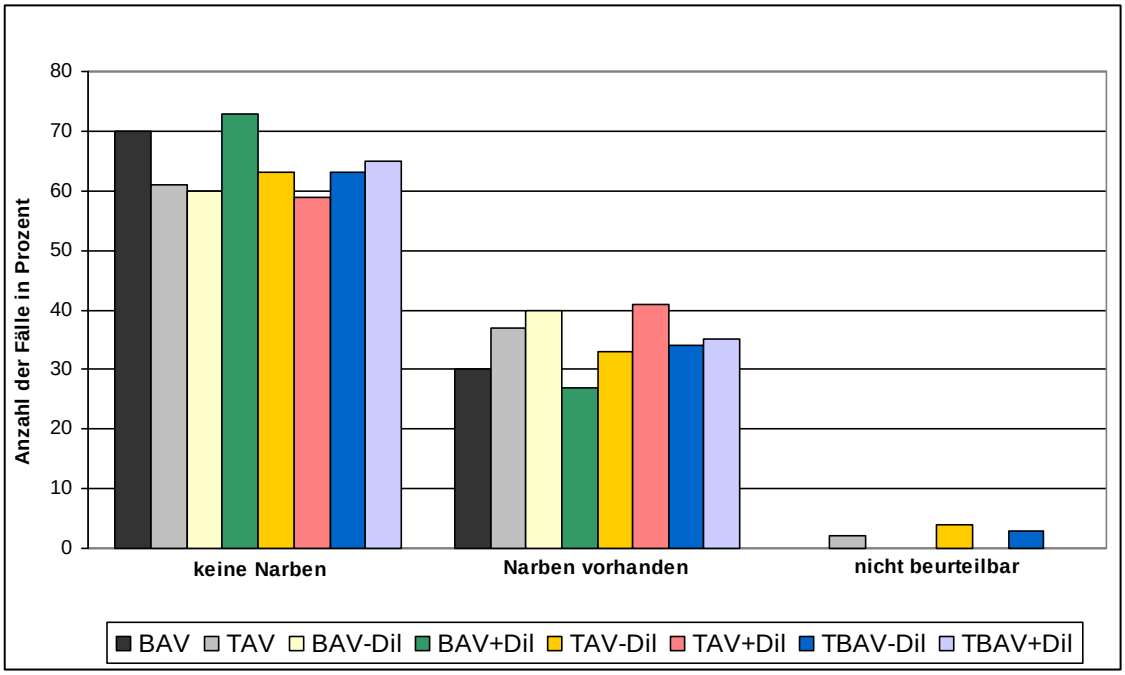

Abbildung 26: Diagramm zur Bewertung des Vorkommens von Narben

4.3.3. Konventionelle histologische Bewertung der Adventitia

Bei der Untersuchung der Adventitia galt das Augenmerk der Beurteilung der Vasa vasorum. Während 42 Prozent der Patienten mit bikuspider Aortenklappe und 47 Prozent der Patienten mit trikuspider Aortenklappe keine nachweisbaren pathologischen Veränderungen aufwiesen, fanden sich bei 28 Prozent der BAV-Gruppe und bei 19 Prozent der TAV-Gruppe leichte Veränderungen im Sinne einer Vaskulopathie. Bei 26 Prozent der Patienten mit bikuspider Aortenklappe und 30 Prozent der Patienten mit trikuspider Aortenklappe konnten schwere Veränderungen mit Stenosen nachgewiesen werden. Fünf Prozent der Präparate aus der BAV-Gruppe und vier Prozent der Präparate aus der TAV-Gruppe waren für die Beurteilung der Adventitia nicht geeignet. Schwere Veränderungen der adventitiellen Vasa vasorum zeigten sich bei 40 Prozent der Patienten mit bikuspider Aortenklappe ohne Dilatation und bei 21 Prozent dieser Patienten mit Dilatation, während eine Vaskulopathie bei 20 bzw. 30 Prozent erkennbar war. Rund ein Drittel der Patienten mit bikuspider Aortenklappe ohne Dilatation und 46 Prozent dieser Patienten mit Dilatation boten keine pathologischen Veränderungen.

Während bei 30 Prozent der Patienten aus der BAV-Gruppe ohne Dilatation und bei 48 Prozent der Patienten aus der TAV-Gruppe ohne Dilatation keine pathologischen Veränderungen der Vasa vasorum der Adventitia vorhanden waren, zeigten sich bei jeweils 20 Prozent in beiden Gruppen Veränderungen im Sinne einer Vaskulopathie und bei 40 bzw. 24 Prozent schwere

Veränderungen mit Stenosen. Fehlende pathologische Veränderungen der Vasa vasorum zeigten sich mit 46 Prozent in der BAV-Gruppe mit Dilatation und mit 45 Prozent in der TAV-Gruppe mit Dilatation in annähernd gleichem Ausmaß. Leichte Veränderungen im Sinne einer Vaskulopathie zeigten sich bei 30 Prozent der Patienten mit bikuspider Aortenklappe und 18 Prozent der Patienten mit trikuspider Aortenklappe. Schwere Veränderungen mit Stenosen kamen in der BAV-Gruppe zu 21 und in der TAV-Gruppe zu 37 Prozent vor. Bei der Beurteilung der Vasa vasorum ließen sich bei 46 Prozent der Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie und bei 45 Prozent der Patienten mit Dilatation unabhängig von der Klappenmorphologie keine pathologischen Veränderungen nachweisen. Bei 20 Prozent der Gruppe ohne Dilatation und bei 23 Prozent der Gruppe mit Dilatation bestanden leichte Veränderungen im Sinne einer Vaskulopathie. Bei 26 Prozent der Patienten ohne Dilatation und 31 Prozent der Patienten mit Dilatation konnten schwere Veränderungen mit Stenosen nachgewiesen werden (Tabelle 15).

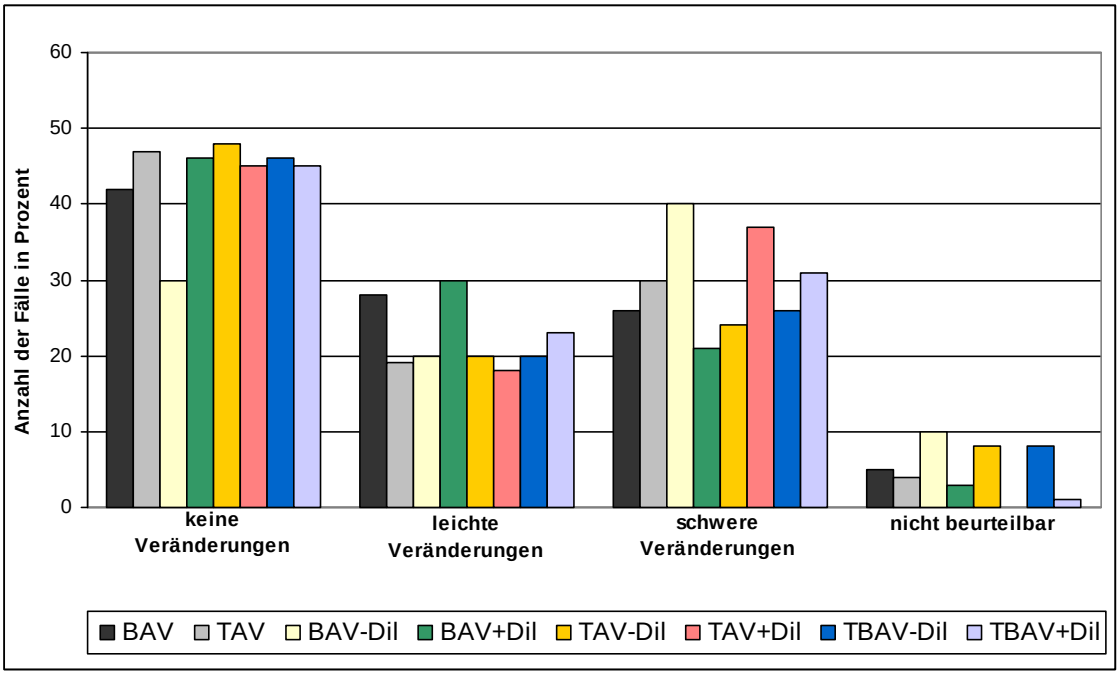

Abbildung 27: Diagramm zur Bewertung der Adventitia

Die prozentualen Ergebnisse der konventionellen histologischen Bewertung der Aortenwände sind in der nachfolgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt. Detaillierte Angaben zu den Unterpunkten finden sich in Kapitel 3.2.3.1. im Befundungsschema zur Bewertung für Aortenwände.

Tabelle 15: Absolute und prozentuelle Häufigkeiten zu den konventionellen histologischen Bewertungen der Aortenwände

Schicht der Gefäßwand	Wert	BAV	TAV	BAV-Dil	BAV+Dil	TAV-Dil	TAV+Dil	TBAV- Dil	TBAV+Dil
Intima	1	27(62%)	47 (47%)	6 (60%)	21 (64%)	25 (48%)	22 (46%)	31 (51%)	43 (52%)
	2	8 (19%)	21 (21 %)	2 (20%)	6 (18%)	10 (20%)	11 (22%)	12 (20%)	17 (21%)
	3	8 (19%)	22 (22%)	2 (20%)	6 (18%)	11 (22%)	11 (22%)	13 (21%)	17 (21%)
	4	0	8 (8%)	0	0	3 (6%)	5 (10%)	3 (5%)	5 (6%)
	9	0	2 (2%)	0	0	2 (4%)	0	2 (3%)	0
Media A Elastische Lamellen	1	4 (9%)	16 (16%)	0	4 (12%)	7 (14%)	9 (18%)	7 (11%)	13 (16%)
	2	37 (86%)	76 (76%)	9 (90%)	28 (85%)	41 (80%)	35 (72%)	50 (82%)	63 (77%)
	3	2 (5%)	1 (1%)	1 (10%)	1 (3%)	0	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
	4	0	5 (5%)	0	0	1 (2%)	4 (8%)	1 (2%)	4 (5%)
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	9	0	2 (2%)	0	0	2 (4%)	0	2 (3%)	0
Media B Elastische Lamellen	1	13 (30%)	52 (52%)	3 (30%)	10 (30%)	22 (43%)	30 (61%)	25 (41%)	40 (49%)
	2	29 (67%)	44 (44%)	7 (70%)	22 (67%)	26 (51%)	18 (37%)	33 (54%)	40 (49%)
	3	1 (2%)	2 (2%)	0	1 (3%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
	9	0	2 (2%)	0	0	2 (4%)	0	2 (3%)	0
Media C Interlamelläre Räume	1	11 (26%)	22 (22%)	3 (30%)	8 (24%)	10 (20%)	12 (25%)	13 (21%)	20 (24%)
	2	32 (74%)	76 (76%)	7 (70%)	25 (76%)	39 (76%)	37 (75%)	46 (76%)	62 (76%)
	9	0	2 (2%)	0	0	2 (4%)	0	2 (3%)	0
Media D Fragmentation elast. Lamellen	1	8 (19%)	33 (33%)	2 (20%)	6 (18%)	12 (23%)	11 (22%)	14 (23%)	17 (21%)
	2	18 (42%)	45 (45%)	5 (50%)	13 (40%)	25 (49%)	20 (41%)	30 (49%)	33 (40%)
	3	17 (39%)	30 (30%)	3 (30%)	14 (42%)	12 (24%)	18 (37%)	15 (25%)	32 (39%)
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	9	0	2 (2%)	0	0	2 (4%)	0	2 (3%)	0
Media E Vesikel	1	3 (7%)	4 (4%)	1 (10%)	2 (6%)	3 (6%)	1 (2%)	4 (7%)	3 (4%)
	2	2 (5%)	0	0	2 (6%)	0	0	0	2 (2%)
	3	15 (35%)	41 (41%)	4 (40%)	11 (33%)	27 (53%)	14 (29%)	31 (51%)	25 (31%)
	4	0	1 (1%)	0	0	0	1 (2%)	0	1 (1%)
	5	23 (53%)	51 (51%)	5 (50%)	18 (55%)	19 (37%)	32 (65%)	24 (39%)	50 (61%)
	9	0	3 (3%)	0	0	2 (4%)	1 (2%)	2 (3%)	1 (1%)
Media F Medianekrose	1	36 (84%)	74 (74%)	7 (70%)	29 (88%)	40 (78%)	34 (69%)	47 (78%)	63 (77%)
	2	7 (16%)	21 (21%)	3 (30%)	4 (12%)	7 (14%)	14 (29%)	10 (16%)	18 (22%)
	3	0	3 (3%)	0	0	2 (4%)	1 (2%)	2 (3%)	1 (1%)
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	9	0	2 (2%)	0	0	2 (4%)	0	2 (3%)	0
Media G Kollagen	1	9 (21%)	23 (23%)	2 (20%)	7 (21%)	10 (20%)	13 (27%)	12 (20%)	20 (24%)
	2	23 (53%)	59 (59%)	5 (50%)	18 (55%)	35 (68%)	24 (49%)	40 (66%)	42 (52%)
	3	11 (26%)	14 (14%)	3 (30%)	8 (24%)	4 (8%)	10 (20%)	7 (11%)	18 (22%)
	4	0	2 (2%)	0	0	0	2 (4%)	0	2 (2%)
	9	0	2 (2%)	0	0	2 (4%)	0	2 (3%)	0
Media H Narben	1	30 (70%)	61 (61%)	6 (60%)	24 (73%)	32 (63%)	29 (59%)	38 (63%)	53 (65%)
	2	13 (30%)	37 (37%)	4 (40%)	9 (27%)	17 (33%)	20 (41%)	21 (34%)	29 (35%)
	9	0	2 (2%)	0	0	2 (4%)	0	2 (3%)	0
Adventitia Vasa vasorum	1	18 (42%)	47 (47%)	3 (30%)	15 (46%)	25 (48%)	22 (45%)	28 (46%)	37 (45%)
	2	12 (28%)	19 (19%)	2 (20%)	10 (30%)	10 (20%)	9 (18%)	12 (20%)	19 (23%)
	3	11 26%)	30 (30%)	4 (40%)	7 (21%)	12 (24%)	18 (37%)	16 (26%)	25 (31%)
	9	2 (5%)	4 (4%)	1 (10%)	1 (3%)	4 (8%)	0	5 (8%)	1 (1%)

4.4. Korrelationsprüfungen

4.4.1. Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und der Mediadicke

Korrelationen zwischen der Aortenklappenöffnungsfläche und der Mediadicke konnten nicht aufgezeigt werden. Die Korrelationsprüfung ergab bei Betrachtung aller Patienten einen Korrelationskoeffizienten von 0,170. Bei Betrachtung der Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens lag dieser bei -0,75 bzw. bei 0,255, bei den Patienten ohne bzw. mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie zeigten sich Werte von 0,258 bzw. 0,130. Einen Überblick über die Messergebnisse geben die nachfolgenden Punktediagramme und Tabellen.

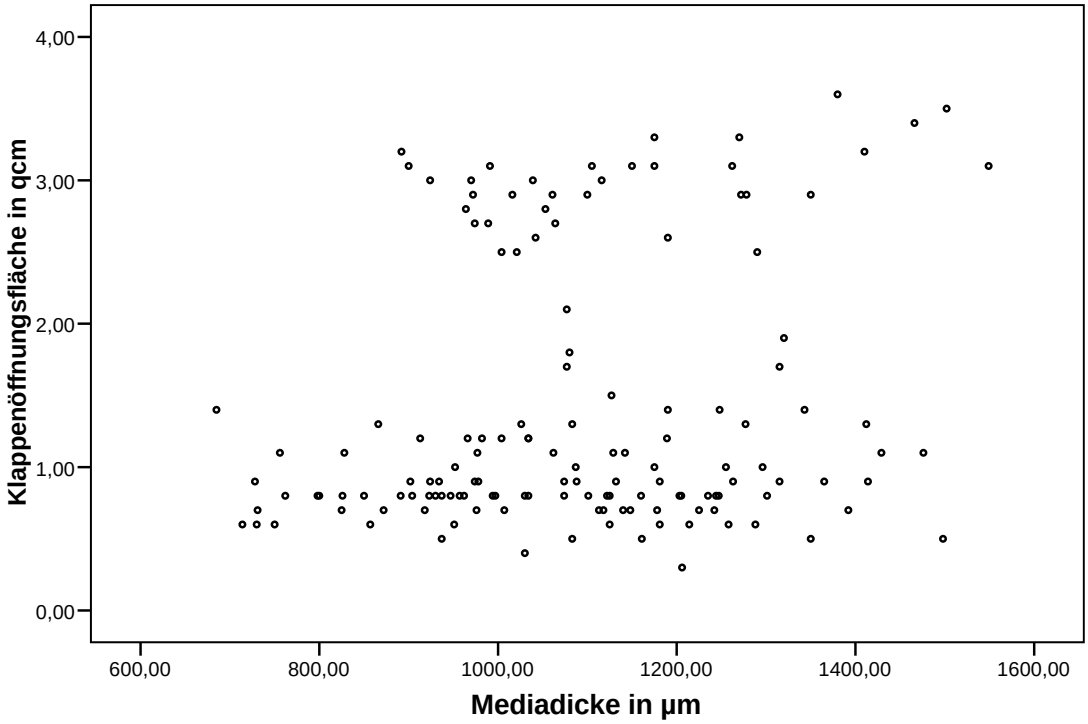

Abbildung 28: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und der Mediadicke bei allen Patienten unabhängig von der Klappenmorphologie und der Weite der Aorta ascendens

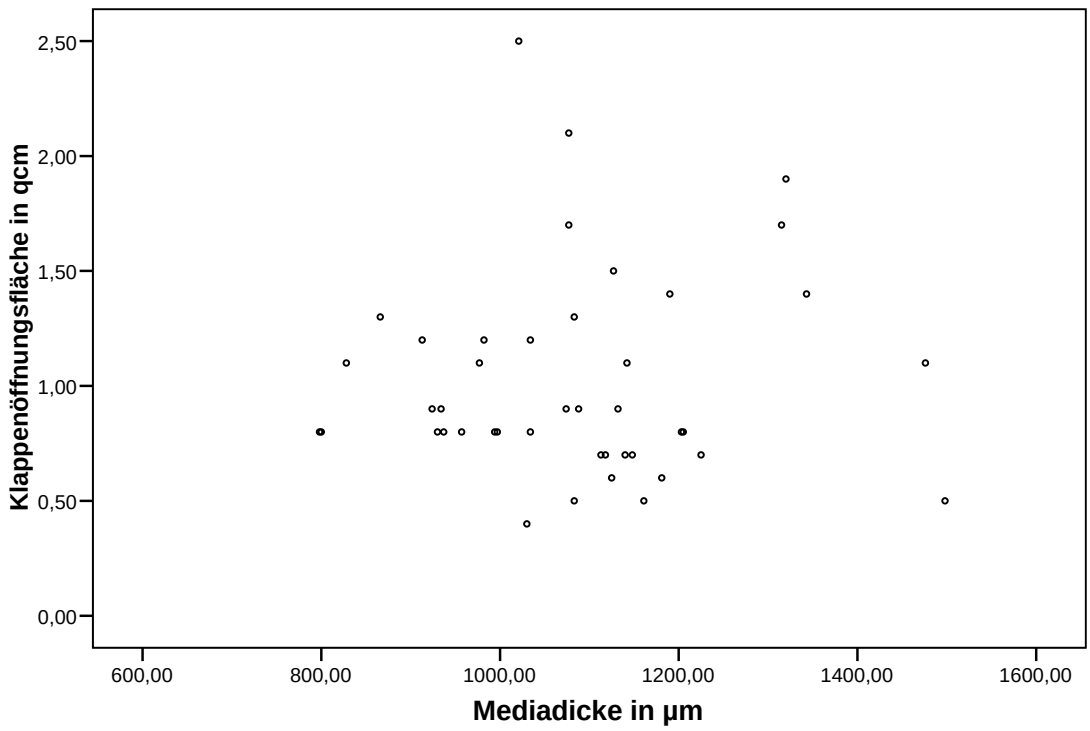

Abbildung 29: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und der Mediadicke bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens

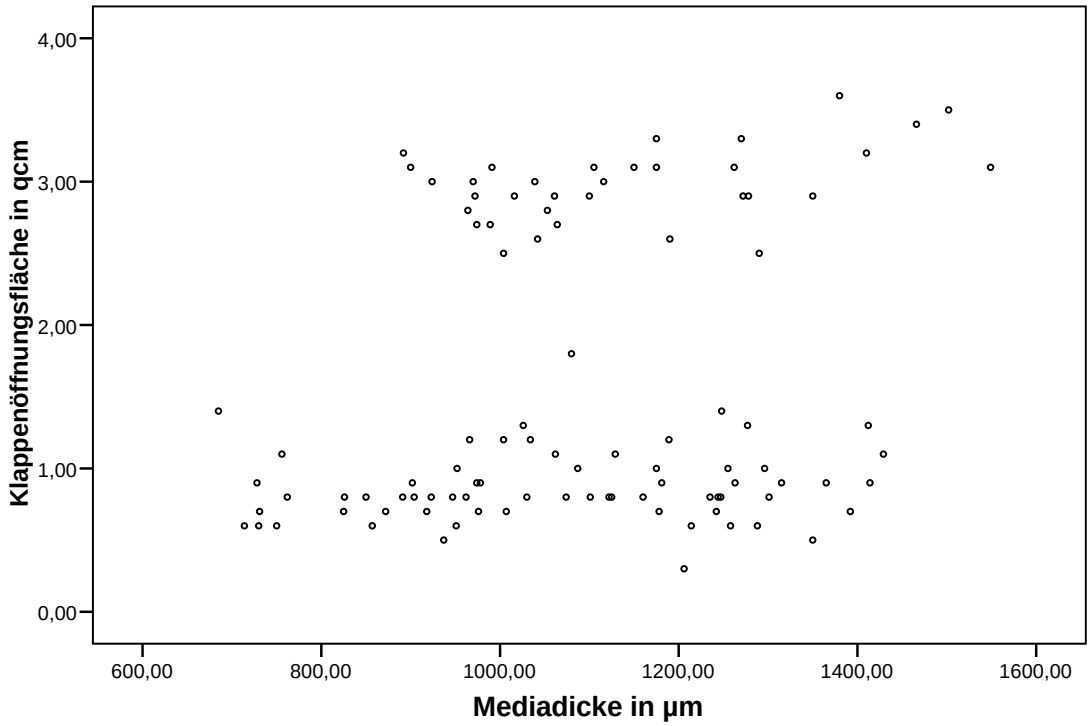

Abbildung 30: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und der Mediadicke bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens

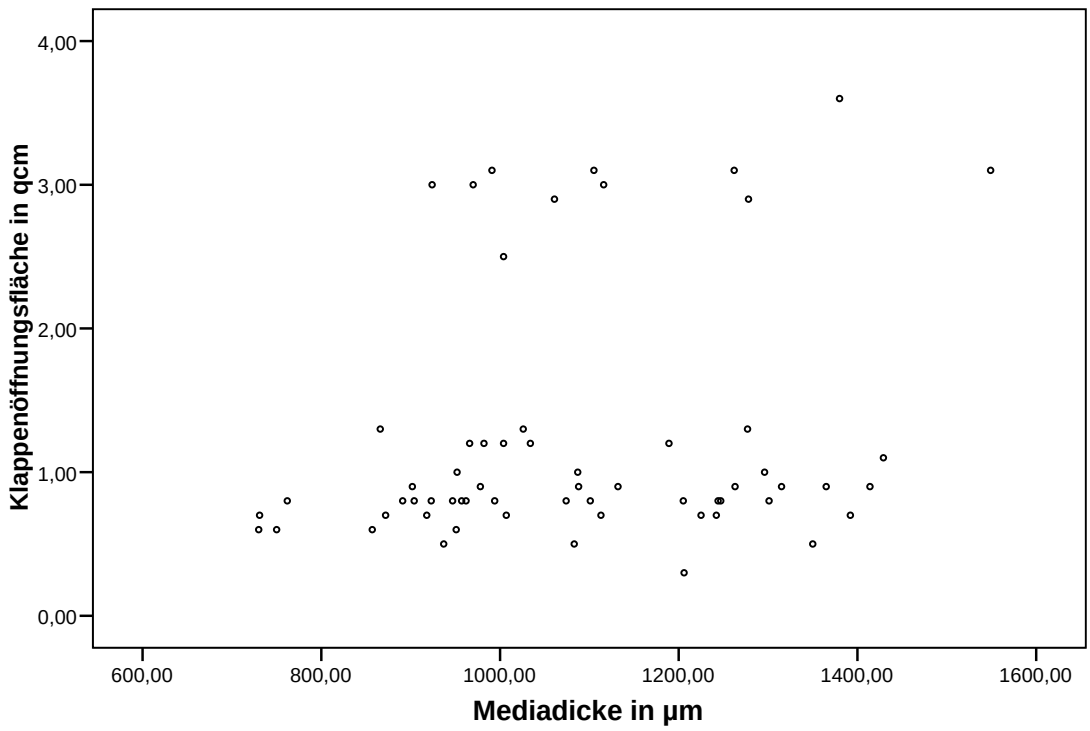

Abbildung 31: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und der Mediadicke bei Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie

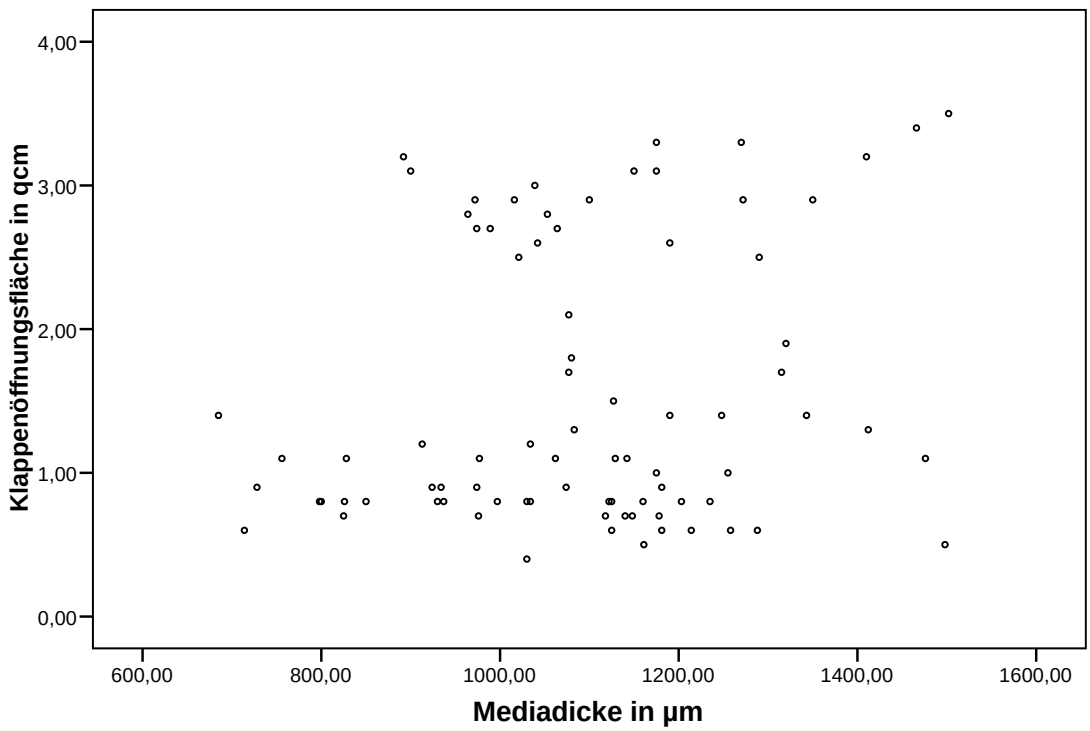

Abbildung 32: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und der Mediadicke bei Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie

Tabelle 16: Korrelationskoeffizienten zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und der Mediadicke im Überblick

			KOEF BAV+TA	Media BAV+TA
Spearma Rho	KOEF BAV+TA	Korrelationskoe	1,000	,170
		Sig. (2-seitig)	.	,043
		N	143	143
	Media BAV+TA	Korrelationskoe	,170	1,000
		Sig. (2-seitig)	,043	.
		N	143	143

			KOEF BAV	Media BAV
Spearma Rho	KOEF BAV	Korrelationskoe	1,000	-,075
		Sig. (2-seitig)	.	,632
		N	43	43
	Media BAV	Korrelationskoe	-,075	1,000
		Sig. (2-seitig)	,632	.
		N	43	43

			KOEF TAV	Media TAV
Spearma Rho	KOEF TAV	Korrelationskoe	1,000	,255
		Sig. (2-seitig)	.	,011
		N	100	100
	Media TAV	Korrelationskoe	,255	1,000
		Sig. (2-seitig)	,011	.
		N	100	100

			KOEF TBAV-Di	Media TBAV-Di
Spearma Rho	KOEF TBAV-Di	Korrelationskoe	1,000	,258
		Sig. (2-seitig)	.	,045
		N	61	61
	Media TBAV-Di	Korrelationskoe	,258	1,000
		Sig. (2-seitig)	,045	.
		N	61	61

			KOEF TBAV+D	Media TBAV+D
Spearma Rho	KOEF TBAV+D	Korrelationskoe	1,000	,130
		Sig. (2-seitig)	.	,244
		N	82	82
	Media TBAV+D	Korrelationskoe	,130	1,000
		Sig. (2-seitig)	,244	.
		N	82	82

4.4.2. Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und der Mediadicke

Korrelationen zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und der Mediadicke konnten nicht aufgezeigt werden. Die Korrelationsprüfung ergab bei Betrachtung aller Patienten einen Korrelationskoeffizienten von -0,172. Bei Betrachtung der Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens lag dieser bei 0,032 bzw. bei -0,228, bei den Patienten ohne bzw. mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie zeigten sich Werte von -0,134 bzw. -0,175. Einen Überblick über die Messergebnisse geben die nachfolgenden Punktediagramme und Tabellen.

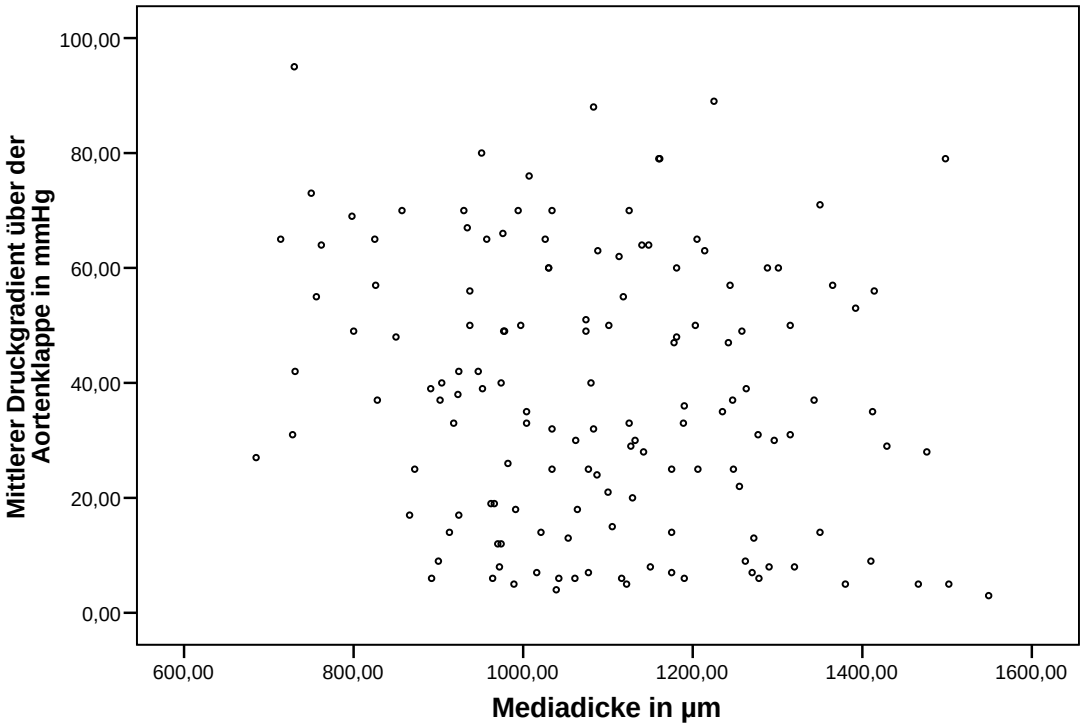

Abbildung 33: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und der Mediadicke bei allen Patienten unabhängig von der Klappenmorphologie und der Weite der Aorta ascendens

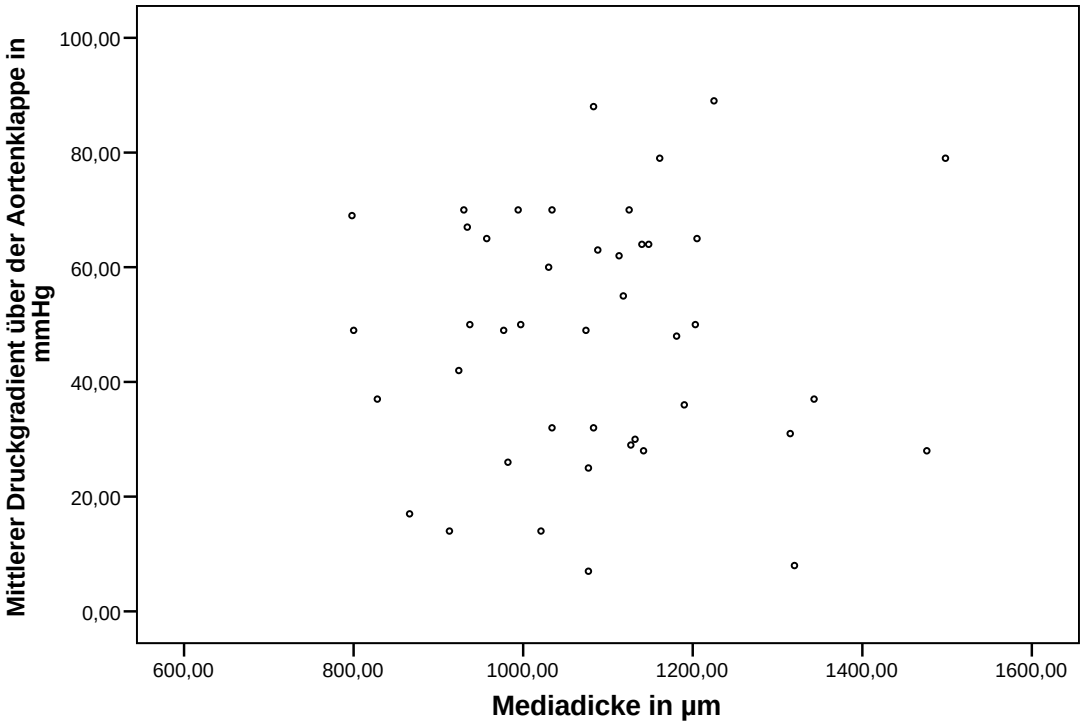

Abbildung 34: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und der Mediadicke bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens

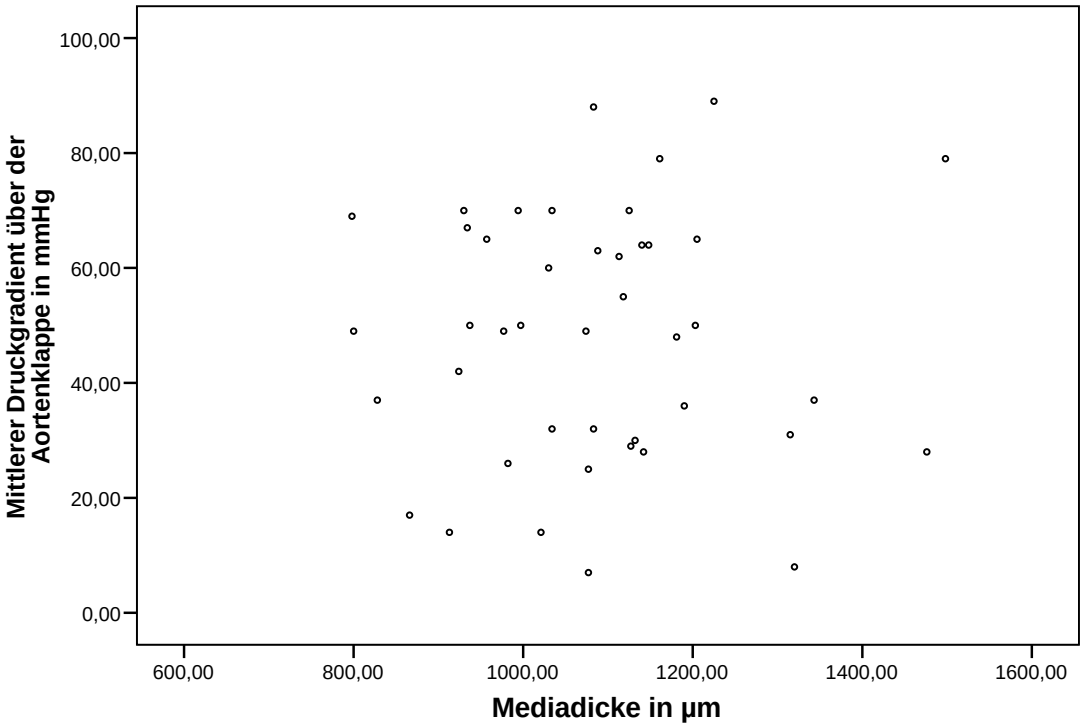

Abbildung 35: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und der Mediadicke bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens

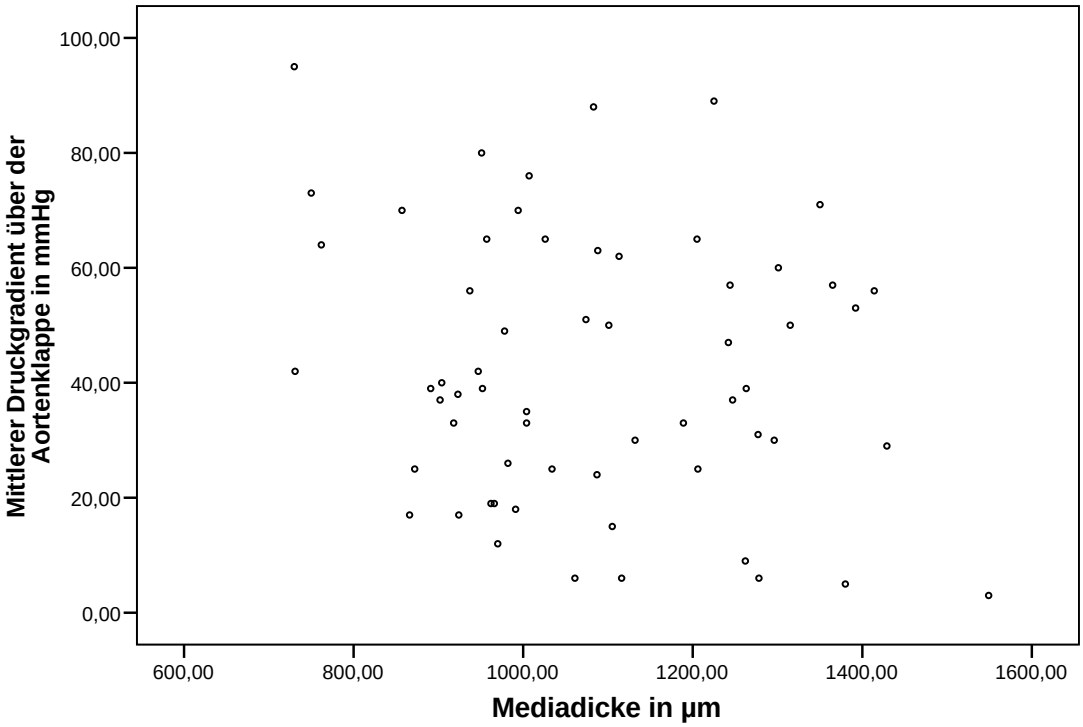

Abbildung 36: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und der Mediadicke bei Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie

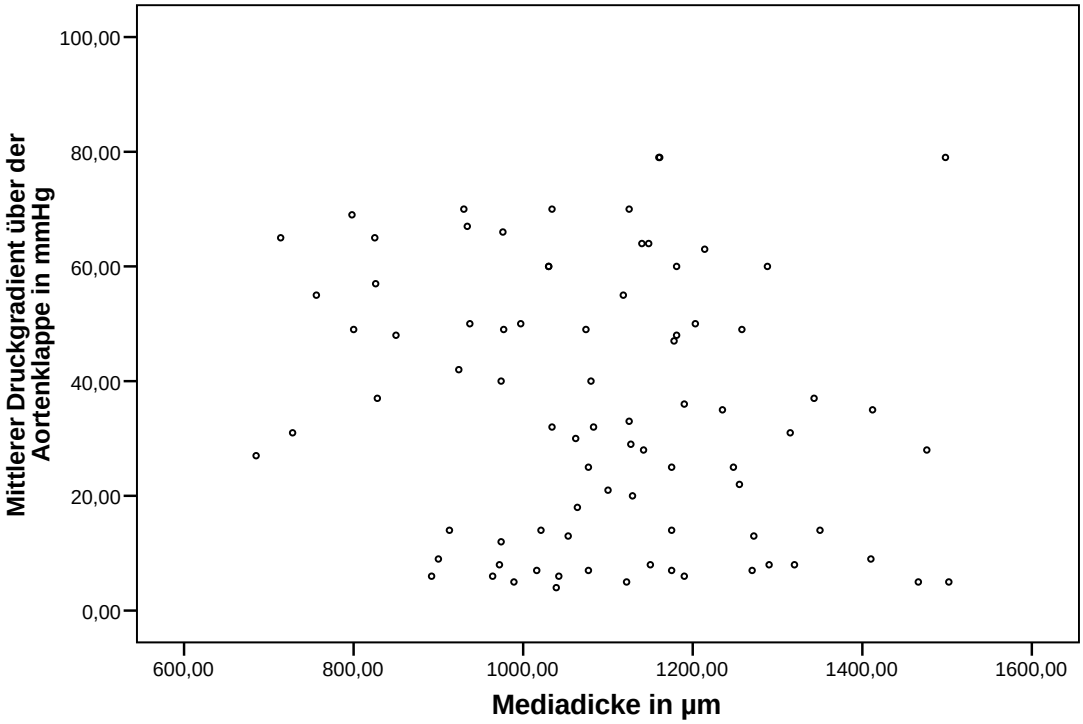

Abbildung 37: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und der Mediadicke bei Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie

Tabelle 17: Korrelationskoeffizienten zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und der Mediadicke im Überblick

			Media BAV+TA	MPG BAV+TA
Spearma Rho	Media BAV+TA	Korrelationskoe	1,000	-,172
		Sig. (2-seitig)	.	,039
		N	143	143
	MPG BAV+TA	Korrelationskoe	-,172	1,000
		Sig. (2-seitig)	,039	.
		N	143	143

			Media BAV	mpg BAV
Spearma Rho	Media BAV	Korrelationskoe	1,000	,032
		Sig. (2-seitig)	.	,839
		N	43	43
	mpg BAV	Korrelationskoe	,032	1,000
		Sig. (2-seitig)	,839	.
		N	43	43

			Media TAV	mpg TAV
Spearma Rho	Media TAV	Korrelationskoe	1,000	-,228
		Sig. (2-seitig)	.	,022
		N	100	100
	mpg TAV	Korrelationskoe	-,228	1,000
		Sig. (2-seitig)	,022	.
		N	100	100

			Media TBAV-Di	mpg TBAV-Di
Spearma Rho	Media TBAV-Dil	Korrelationskoe	1,000	-,134
		Sig. (2-seitig)	.	,305
		N	61	61
	mpg TBAV-Dil	Korrelationskoe	-,134	1,000
		Sig. (2-seitig)	,305	.
		N	61	61

			Media TBAV+D	mpg TBAV+D
Spearma Rho	Media TBAV+D	Korrelationskoe	1,000	-,175
		Sig. (2-seitig)	.	,116
		N	82	82
	mpg TBAV+D	Korrelationskoe	-,175	1,000
		Sig. (2-seitig)	,116	.
		N	82	82

4.4.3. Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt

Korrelationen zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt konnten nicht aufgezeigt werden. Die Korrelationsprüfung ergab bei Betrachtung aller Patienten einen Korrelationskoeffizienten von 0,023. Bei Betrachtung der Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens lag dieser bei -0,085 bzw. bei 0,007, bei den Patienten ohne bzw. mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie zeigten sich Werte von -0,166 bzw. -0,174. Einen Überblick über die Messergebnisse geben die nachfolgenden Punktediagramme und Tabellen.

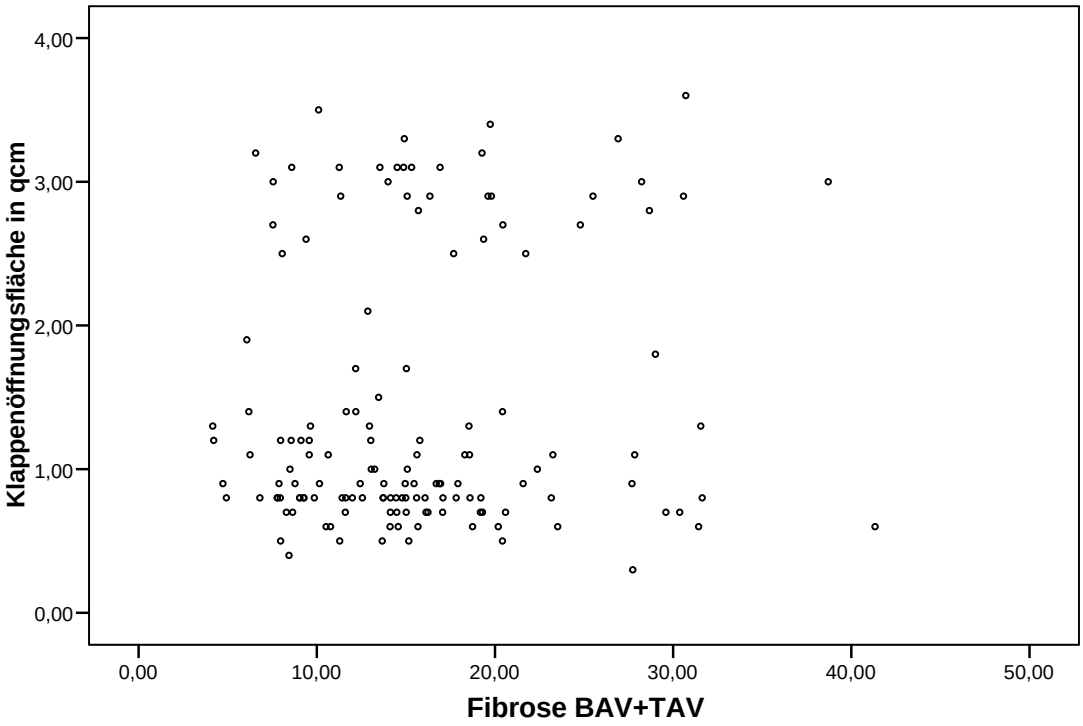

Abbildung 38: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei allen Patienten unabhängig von der Klappenmorphologie und der Weite der Aorta ascendens

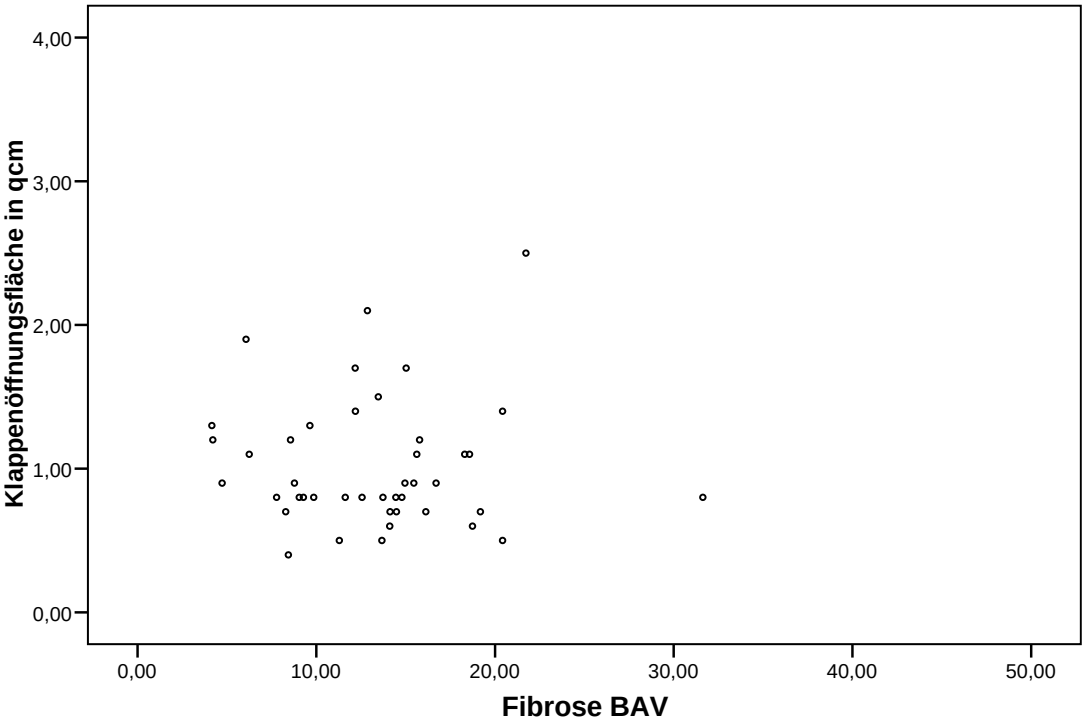

Abbildung 39: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens

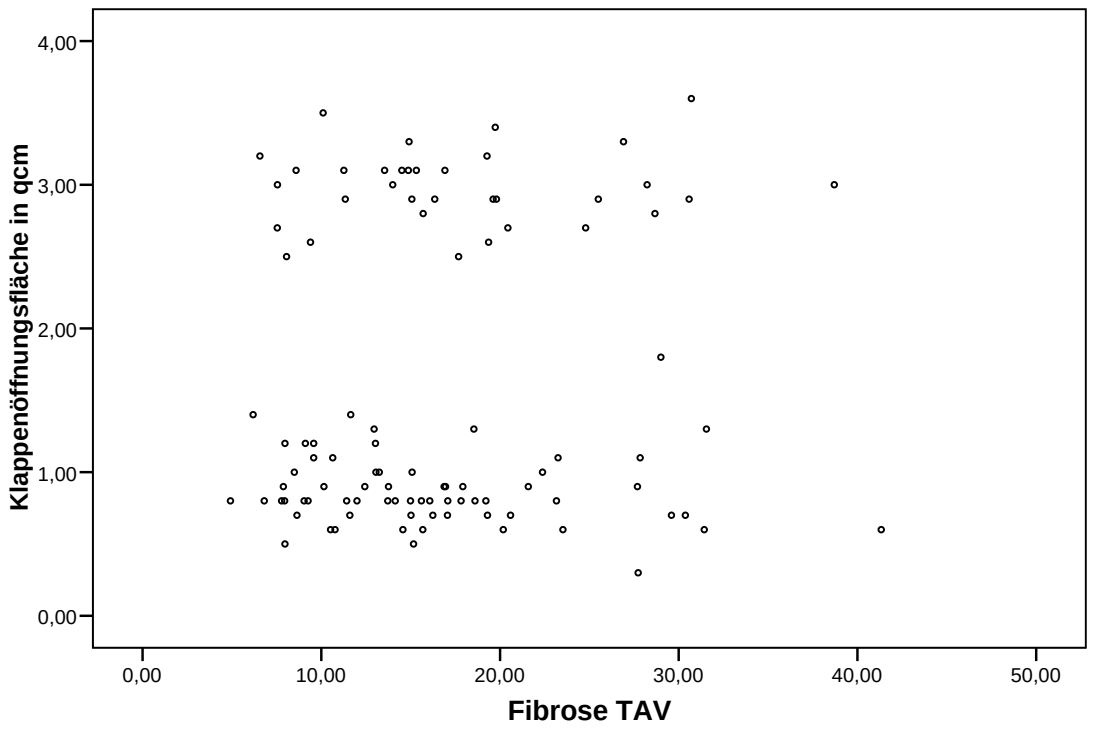

Abbildung 40: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weiter der Aorta ascendens

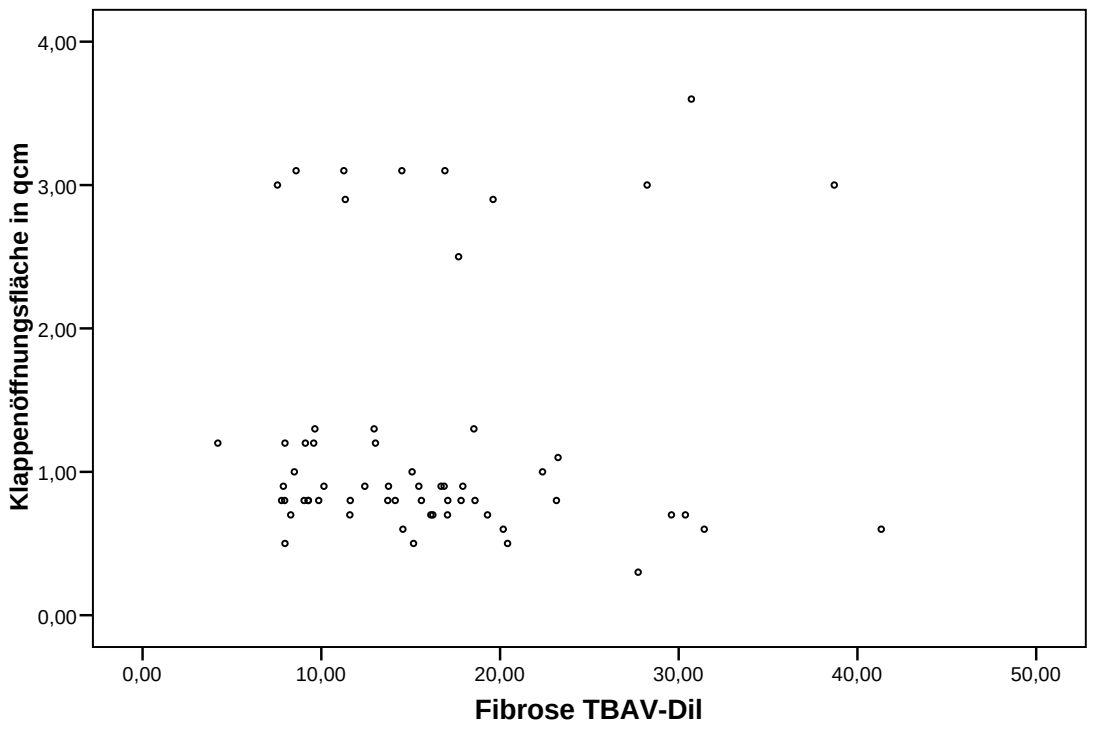

Abbildung 41: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie

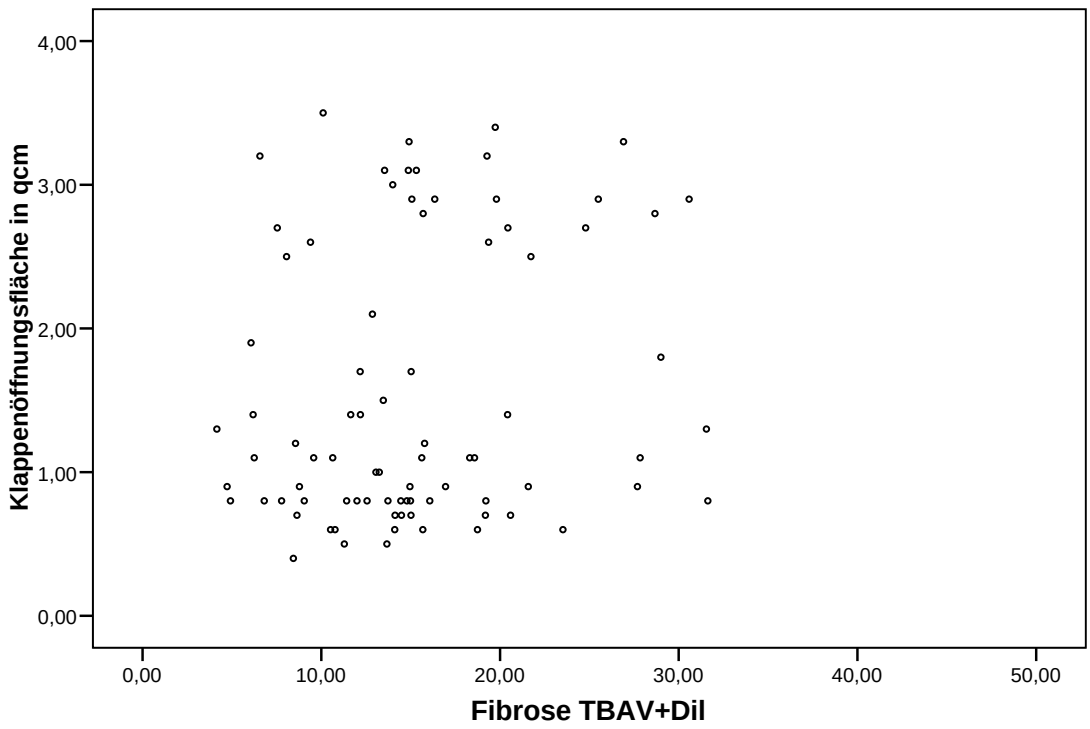

Abbildung 42: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie

Tabelle 18: Korrelationskoeffizienten zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt im Überblick

			KOEF BAV+TA	Fibrose BAV+TA
Spearma Rho	KOEF BAV+TA	Korrelationskoe	1,000	,023
		Sig. (2-seitig)	.	,787
		N	143	143
	Fibrose BAV+TA	Korrelationskoe	,023	1,000
		Sig. (2-seitig)	,787	.
		N	143	143

			KOEF BAV	Fibrose BAV
Spearma Rho	KOEF BA	Korrelationskoe	1,000	-,085
		Sig. (2-seitig)	.	,588
		N	43	43
	Fibrose BAV	Korrelationskoe	-,085	1,000
		Sig. (2-seitig)	,588	.
		N	43	43

			KOEF TAV	Fibrose TAV
Spearma Rho	KOEF TA	Korrelationskoe	1,000	,007
		Sig. (2-seitig)	.	,946
		N	100	100
	Fibrose TAV	Korrelationskoe	,007	1,000
		Sig. (2-seitig)	,946	.
		N	100	100

			KOEF TBAV-Di	Fibrose TBAV-Di
Spearma Rho	KOEF TBAV-Di	Korrelationskoe	1,000	-,166
		Sig. (2-seitig)	.	,200
		N	61	61
	Fibrose TBAV-Di	Korrelationskoe	-,166	1,000
		Sig. (2-seitig)	,200	.
		N	61	61

			KOEF TBAV+D	Fibrose TBAV+D
Spearma Rho	KOEF TBAV+Di	Korrelationskoe	1,000	,174
		Sig. (2-seitig)	.	,118
		N	82	82
	Fibrose TBAV+Di	Korrelationskoe	,174	1,000
		Sig. (2-seitig)	,118	.
		N	82	82

4.4.4. Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt

Korrelationen zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt konnten nicht aufgezeigt werden. Die Korrelationsprüfung ergab bei Betrachtung aller Patienten einen Korrelationskoeffizienten von -0,046. Bei Betrachtung der Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens lag dieser bei 0,099 bzw. bei -0,032, bei den Patienten ohne bzw. mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie zeigten sich Werte von 0,110 bzw. -0,161. Einen Überblick über die Messergebnisse geben die nachfolgenden Punktediagramme und Tabellen.

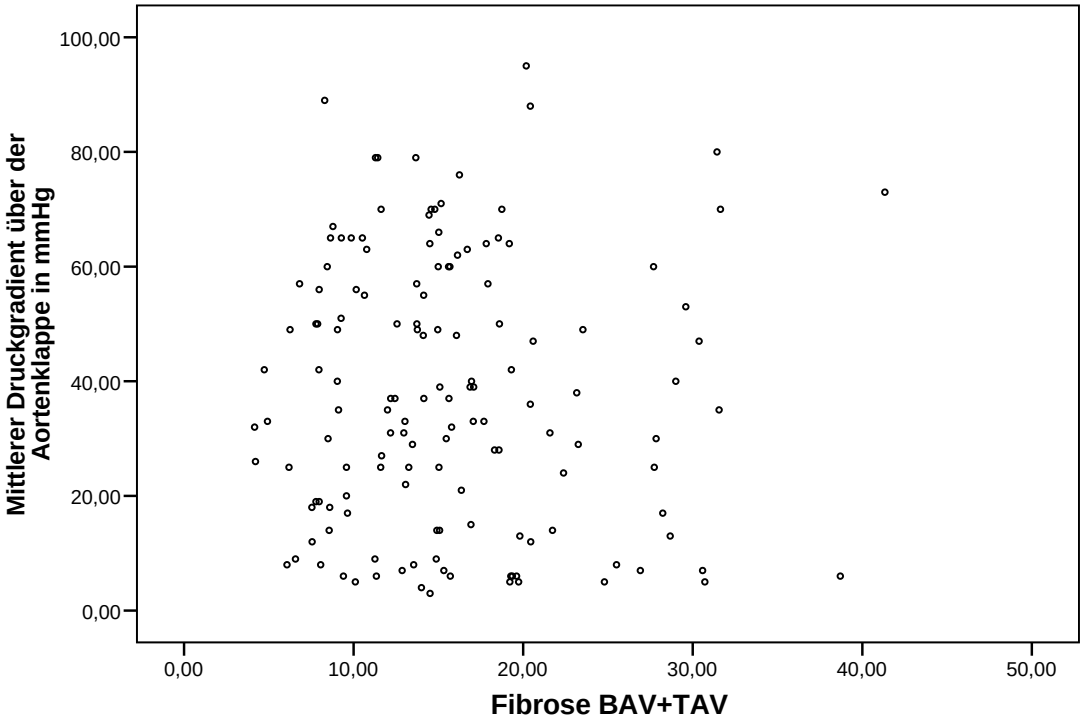

Abbildung 43: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei allen Patienten unabhängig von der Klappenmorphologie und der Weite der Aorta ascendens

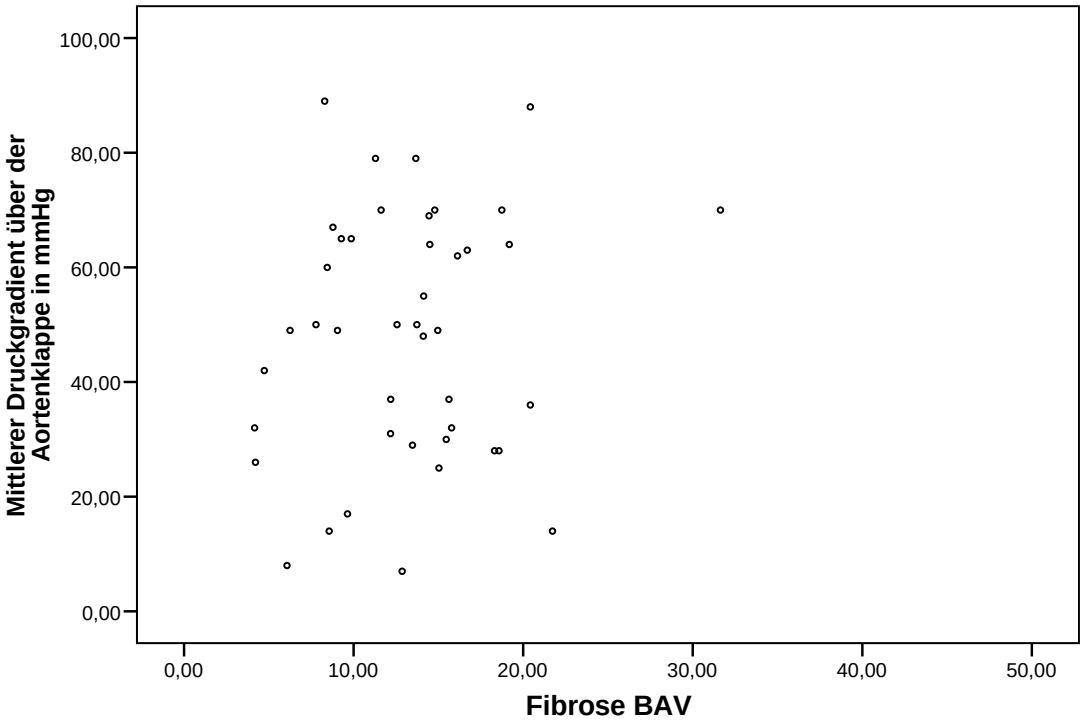

Abbildung 44: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens

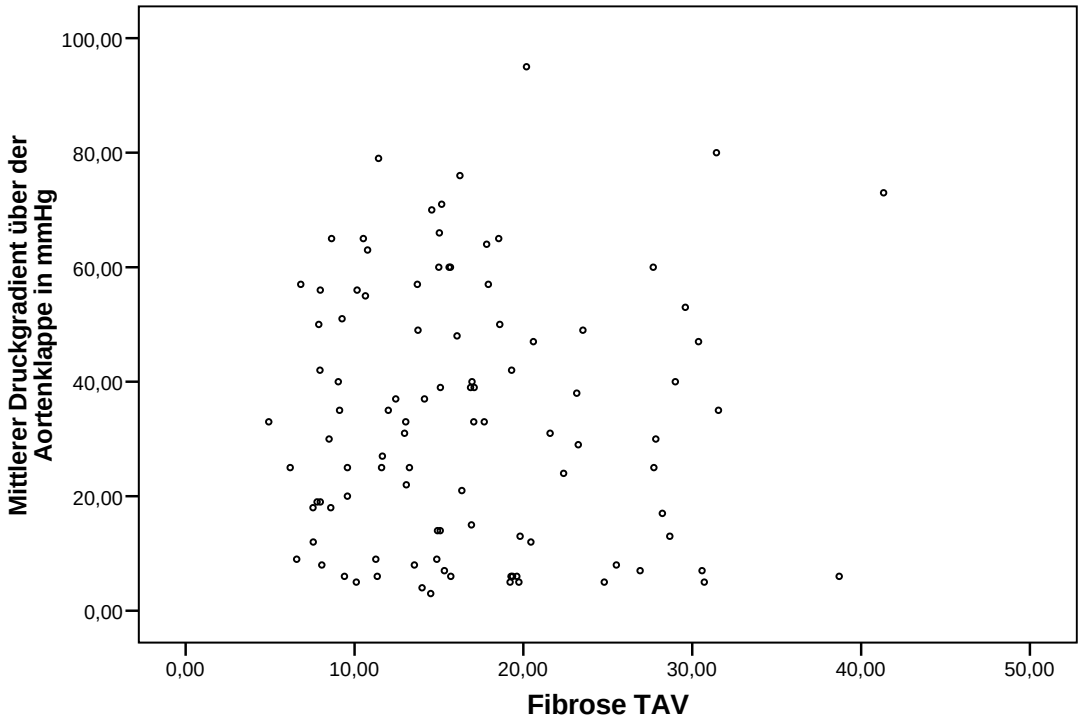

Abbildung 45: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens

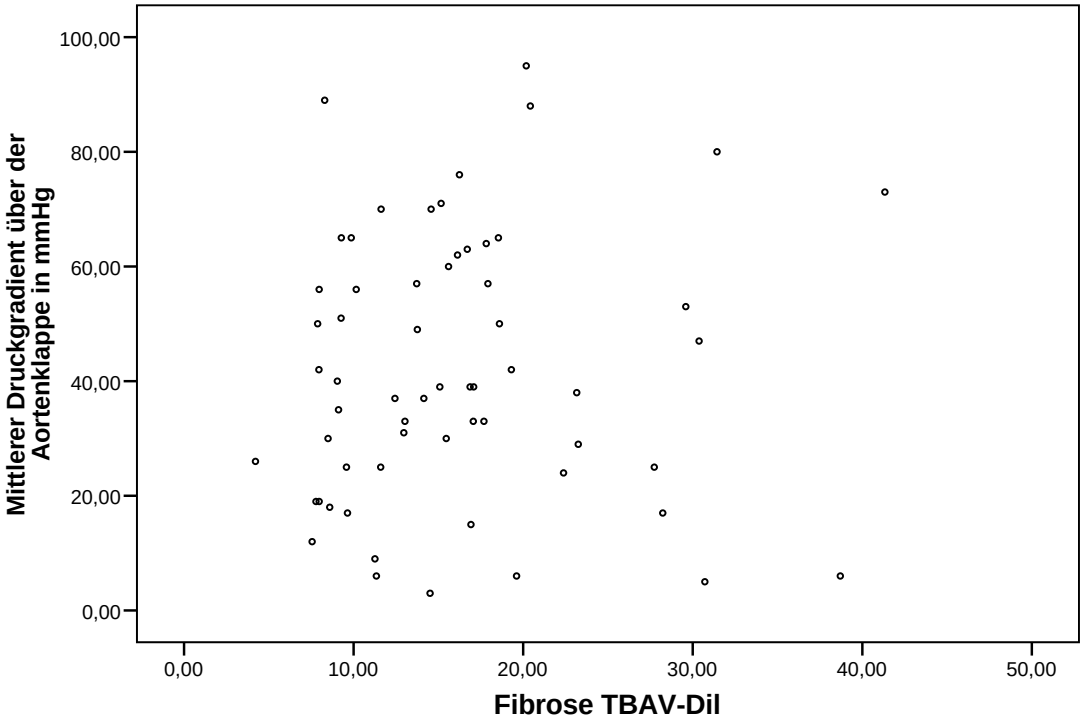

Abbildung 46: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie

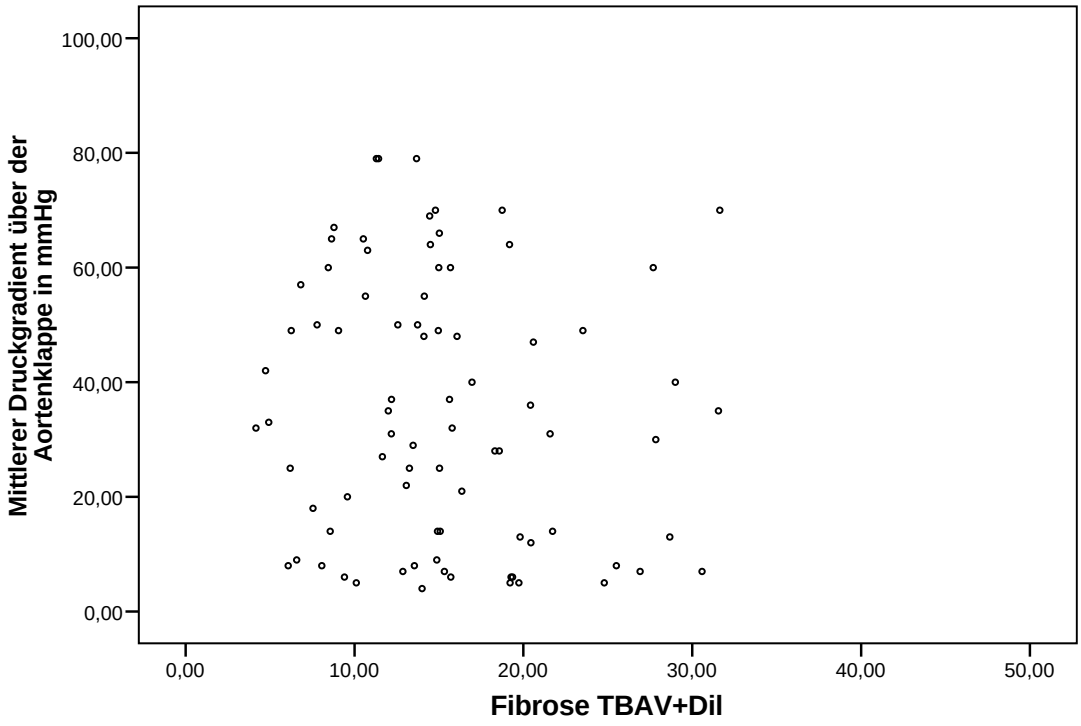

Abbildung 47: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie

Tabelle 19: Korrelationskoeffizienten zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt im Überblick

Korrelationen

			Fibrose BAV+TAV	mpg BAV+TAV
Spearman Rho	Fibrose BAV+TAV	Korrelationskoeff.	1,000	-,046
		Sig. (2-seitig)	.	,588
		N	143	143
	mpg BAV+TAV	Korrelationskoeff.	-,046	1,000
		Sig. (2-seitig)	,588	.
		N	143	143

			Fibrose BAV	mpg BAV
Spearma Rho	Fibrose BAV	Korrelationskoe	1,000	,099
		Sig. (2-seitig)	.	,527
		N	43	43
	mpg BAV	Korrelationskoe	,099	1,000
		Sig. (2-seitig)	,527	.
		N	43	43

			mpg TAV	Fibrose TAV
Spearma Rho	mpg TAV	Korrelationskoe	1,000	-,032
		Sig. (2-seitig)	.	,748
		N	100	100
	Fibrose TAV	Korrelationskoe	-,032	1,000
		Sig. (2-seitig)	,748	.
		N	100	100

			Fibrose TBAV-Di	mpg TBAV-Di
Spearma Rho	Fibrose TBAV-Dil	Korrelationskoe	1,000	,110
		Sig. (2-seitig)	.	,400
		N	61	61
	mpg TBAV-Dil	Korrelationskoe	,110	1,000
		Sig. (2-seitig)	,400	.
		N	61	61

			mpg TBAV+D	Fibrose TBAV+D
Spearma Rho	mpg TBAV+D	Korrelationskoe	1,000	-,161
		Sig. (2-seitig)	.	,147
		N	82	82
	Fibrose TBAV+D	Korrelationskoe	-,161	1,000
		Sig. (2-seitig)	,147	.
		N	82	82

5. Diskussion

5.1. Diskussion von Material und Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, in deren Rahmen mit Hilfe eines halbautomatischen Bildanalysesystems histomorphometrische Daten von Aortenwandpräparaten von Patienten mit bikuspider und trikuspider Aortenklappe ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens erhoben und vergleichend gegenübergestellt wurden. Ergänzend erfolgte die konventionelle histologische Bewertung dieser Präparate sowie in einem weiteren Untersuchungsgang der Vergleich ausgewählter histomorphometrischer Parameter mit echokardiographischen Daten.

Bei den Präparaten handelt es sich ausschließlich um solche, die aus der herzchirurgischen Abteilung des Sana Herzzentrums Cottbus im Rahmen von Aortenklappenersatzoperationen gewonnen wurden. Dabei musste einschränkend in Kauf genommen werden, dass die Präparate zwar allesamt aus der aufsteigenden Aorta entnommen wurden, dass aber keine oder keine ausreichenden Hinweise darüber vorlagen, ob im Bereich der Entnahmestelle eine Dilatation der Aorta bestand und wie die Anordnung der Klappentaschen bei den bikuspiden Aortenklappen vorlag.

Da nur solche Patienten für die Studie geeignet waren, bei denen intraoperativ eine aortale Gewebeprobe entnommen wurde, ergaben sich des Weiteren gewisse Einschränkungen im Hinblick auf die Fallzahl. Letztlich konnten aus den Jahren 2004 bis 2007 die genannten Patientenzahlen erreicht werden, die zwar eine Aufteilung wie gewählt zuließen, aber für eine darüber hinausgehende Unterteilung nach Geschlecht und Alter mit 143 Patienten nicht umfangreich genug waren. Hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses zeigte sich sowohl in der Patientengruppe mit bikuspider (1,5:1) als auch mit trikuspider Klappe (1,9:1) ein Überwiegen der männlichen Patienten.

Patienten, die an die Aorta miterfassenden Erkrankungen litten, wurden in die Studie nicht mit aufgenommen, so dass Verzerrungen hierdurch auszuschließen sind.

Das zur Erfassung der histomorphometrischen Parameter verwendete halbautomatische Bildanalysesystem hat sich sehr gut bewährt, sofern die Gewebeentnahme nach standardisiertem

Schema erfolgte und ausreichend und korrekt gefärbte Präparate vorlagen, da nur ausreichend kontrastierte Präparate für die Vermessung geeignet sind. In vereinzelten Fällen waren Präparate zunächst nicht verwertbar, so dass erneute Aufarbeitungen und Anfärbungen durchgeführt werden mussten, um eine kontrastreiche Objektdarstellung für die Vermessungen sicherzustellen. Da ein integriertes Korrekturverfahren, durch das es möglich ist manuelle Berichtigungen vorzunehmen, Teil des Verfahrens ist, sind systemimmanente Fehler zwar selten und nicht zuletzt durch die ausreichend große Anzahl an Einzelmessungen zu vernachlässigen, aber trotzdem nie gänzlich auszuschließen. Um einen stabilen Mittelwert zu erreichen, der auch bei weiteren Messungen unverändert bleibt, ist bei der Bestimmung der Stärke der elastischen Lamellen, des relativen Fibrosegehalts und des interlamellären Raumes ein Stichprobenumfang von insgesamt 72 Einzelmessungen pro Patient erforderlich. Für die Bestimmung der Dicke der Media waren für eine stabile Mittelwertsbetrachtung hingegen lediglich zehn Einzelmessungen erforderlich.

Bei den Anfärbungen der Präparate handelt es sich ausschließlich um anerkannte Standardfärbungen aus dem Bereich der Histologie. Für die histomorphometrischen Vermessungen fanden die Elastica-van-Gieson- und die van-Gieson-Färbung, für die konventionellen histologischen Bewertungen zusätzlich die Alcian/PAS- Alcian/EvG- und die Hämatoxylin-Eosin-Färbung Anwendung.

Die echokardiographischen Messparameter sind in dem EDV-System des Sana Herzzentrums Cottbus gespeichert. Die Daten wurden ausnahmslos praeoperativ am HZ Cottbus durch in der Durchführung der Echokardiographie versierte Ärztinnen und Ärzte ermittelt. Da die Datenerhebung im Rahmen einer allgemein gängigen und bei korrekter Durchführung wenig fehleranfälligen Untersuchung erfolgte, sind Messfehler zwar nicht auszuschließen, aber dennoch als gering anzusehen.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Diskussion der konventionellen histologischen Ergebnisse

Auf Basis eines von Schlatmann und Becker entwickelten und für diese Arbeit modifizierten Bewertungsschemas (Herr Prof. Meyer, DHZB) zur Auswertung von Gefäßwandveränderungen

erfolgte zur Einschätzung pathologischer Veränderungen die strukturierte konventionell histologische Bewertung aller Schichten der Aortenwandpräparate [94].

5.2.1.1. Intima

Bei der Intimabeurteilung zeigte sich sowohl für die Patientengruppe mit bikuspider Aortenklappe mit 62 Prozent als auch für die Patientengruppe mit trikuspider Aortenklappe mit 47 Prozent in der überwiegenden Mehrzahl eine normale Aortenwand ohne Zeichen der Arteriosklerose. Bei Vergleich der Patienten ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens zeigte sich ein annähernd gleicher Wert für beide Patientengruppen (51 bzw. 52 Prozent). Geringe diffuse Proliferationen ohne Substart einer Arteriosklerose im Sinne leichter sowie fibröse Plaques im Sinne mittelschwerer Intimaveränderungen zeigten sich mit rund einem Fünftel für alle Patientengruppen in annähernd gleicher Anzahl. Schwere Veränderungen der Intima mit Zeichen der Arteriosklerose konnten nur vereinzelt bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe erkannt werden, bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe bestanden bei keinem Patienten Hinweise auf Arteriosklerose.
Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen arteriosklerotischen Intimaveränderungen und dem Auftreten von Aneurysmen der Aorta ascendens finden sich in der aktuellen Literatur nicht. Gore u.a. haben im Hinblick auf dissezierende Aortenaneurysmen 1973 postuliert, dass arteriosklerotischen Läsionen nur eine geringe Bedeutung bei der Entstehung von Intimaeinrissen zukömmen dürfte [44]. Andere Autoren sind sogar von einer protektiven Wirkung der Arteriosklerose auf die Entstehung von Typ-A-Dissektionen ausgegangen [57, 61]. Anhand der vorliegenden Ergebnisse lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe und der Zunahme arteriosklerotischer Veränderungen der Aorta ascendens nicht erkennen.

5.2.1.2. Media - Elastische Lamellen

Mit Werten von 86 bzw. 76 Prozent zeigten sich für die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe bei der konventionell-histologischen Beurteilung gestreckte Lamellen in den Präparaten. Geschlängelte Lamellen konnten bei 9 (BAV) bzw. 16 Prozent (TAV) nachgewiesen werden. Bei den Patienten ohne oder mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie zeigte sich mit 82 Prozent (TBAV-Dil) und 77 Prozent (TBAV+Dil) für die gestreckten Lamellen und mit 11 Prozent (TBAV-Dil) und 16

Prozent (TBAV+Dil) für die geschlängelten Lamellen ein ähnliches Ergebnis. Nur vereinzelt ließen sich in allen Gruppen elastische Lamellen mit kleinherdigen Defekten sowie rudimentäre Areale mit kleinen Gruppen elastischer Lamellen nachweisen. Das Fehlen elastischer Lamellen zeigte sich in keinem Präparat.

Während verdünnte elastische Lamellen bei 67 Prozent der Patienten mit bikuspider Aortenklappe und bei 44 Prozent der Patienten mit trikuspider Aortenklappe vorkamen, zeigten sich verdickte elastische Lamellen lediglich bei 2 Prozent der Patienten beider Gruppen. Normal starke elastische Lamellen kamen zu 30 bzw. 52 Prozent der Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe vor. Bei Betrachtung der Patientengruppen ohne oder mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie zeigten sich 54 Prozent verdünnte, zwei Prozent verdickte und 41 Prozent normale elastischen Lamellen bei der Patientengruppe ohne Dilatation und 49 Prozent verdünnte, zwei Prozent verdickte und 49 Prozent normale elastischen Lamellen bei der Patientengruppe mit Dilatation.

Erstgradige Fragmentationen der elastischen Lamellen konnten bei den Patienten mit bikuspider und trikuspider Aortenklappe mit 42 und 45 Prozent in annähernd gleicher Häufigkeit beobachtet werden. Zweitgradige Fragmentationen zeigten sich bei 39 Prozent (BAV) und 30 Prozent (TAV). Unfragmentierte elastische Lamellen kamen zu 19 Prozent in der BAV-Gruppe und zu 33 Prozent in der TAV-Gruppe vor. Bei den Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens konnten 49 Prozent erstgradige und 25 Prozent zweitgradige Fragmentationen nachgewiesen werden. Unfragmentierte elastische Lamellen zeigten sich bei 23 Prozent dieser Patientengruppe. Bei den Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens lagen die Werte bei 40 Prozent für die erstgradigen und bei 39 Prozent für die zweitgradigen Fragmentationen, 21 Prozent der Patienten hatten keine fragmentierten elastischen Lamellen.
Sowohl Kita et al. als auch Klima et al. sahen ausgedehnte Fragmentationen als die entscheidende Veränderung an [56, 57]. In keiner der hier untersuchten Gruppen kamen solche drittgradigen Fragmentationen vor.
Schlatmann und Becker gingen bei den Fragmentationen elastischer Lamellen von einer Zunahme mit steigendem Lebensalter aus und nahmen als Ursache reparative Vorgänge an [94], während Gore und Hirst - insbesondere bei Patienten vor dem 40. Lebensjahr - in der Fragmentation elastischer Lamellen die Grundlage von Aortendissektionen sahen und diese auf einen gestörten Stoffwechsel zurückführten [45]. Gsell hielt die Fragmentationen für Nekrosen

glatter Muskelzellen [47], während Erdheim hierin den Ausdruck vermehrter Akkumulation der Grundsubstanz sah [35].

5.2.1.3. Media - Interlamelläre Räume

Vergrößerungen der interlamellären Räume fanden sich bei rund drei Viertel aller betrachteten Patientengruppen, so dass hier keine gravierenden Unterschiede festgestellt werden konnten und demzufolge eine Bedeutung bei der Genese der Aortendilatation allenfalls gemutmaßt werden kann. Ebenfalls ohne nennenswerte Unterschiede zeigten sich die Parameter der histomorphometrischen Untersuchungen. Detaillierte Angaben dazu finden sich in Kapitel 4.1.4. auf den Seiten 38f.

5.2.1.4. Media - Vesikel

Die Patienten mit bikuspider Aortenklappe zeigten mit 35 Prozent einzelne und mit 53 Prozent zahlreiche Vesikel mit Mucopolysacchariden. Bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe konnten bei 41 Prozent einzelne und bei 51 Prozent zahlreiche Vesikel mit Mucopolysacchariden nachgewiesen werden. Bei Betrachtung der Patientengruppe ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens ungeachtet der Klappenmorphologie wurden bei der Nicht-Dilatationsgruppe 51 Prozent einzelne und 39 Prozent zahlreiche Vesikel mit Mucopolysacchariden nachgewiesen, bei der Dilatationsgruppe lagen diese Zahlen bei 31 Prozent (einzelne Vesikel mit MPS) bzw. bei 61 Prozent (zahlreiche Vesikel mit MPS). Einzelne Vesikel ohne Mucopolysaccharide fanden sich bei lediglich zwei Patienten der BAV-Gruppe, zahlreiche Vesikel ohne Mucopolysaccharide konnten bei einem Patienten der TAV-Gruppe nachgewiesen werden. Eine fehlende Zunahme der interzellulären Matrix zeigte sich bei allen Patientengruppen ebenfalls nur in Einzelfällen.

In der Literatur finden sich hierzu Arbeiten von Hirst und Kita, die keine Unterschiede im Gehalt der Interzellulärsubstanz bei gesunden und dissezierten Aorten nachweisen konnten [51, 52, 56], Sariola vertrat die Meinung, dass sich zahlreiche und herdförmige Akkumulationen auch in der gesunden Aorta finden [92]. Nakashima hatte die Veränderungen der Grundsubstanz als normale Alterserscheinung eingeschätzt [69]. Bossé vertrat die Ansicht, dass das vermehrte Vorkommen zahlreicher Vesikel mit Mucopolysacchariden als Folge von Verlusten elastischer Lamellen zu werten ist und leitete daraus ein sekundäres Geschehen ab, das für die Entwicklung einer Typ-A-Dissektion denkbar wäre [18].

5.2.1.5. Media - Medianekrose

Während sich bei 16 Prozent der BAV-Gruppe und bei 21 Prozent der TAV-Gruppe Medianekrosen ersten Grades fanden, konnten zweitgradige Medianekrosen lediglich bei drei Patienten der TAV-Gruppe gesehen werden. Bei Betrachtung der Patienten ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie boten 16 Prozent der Nicht-Dilatationsgruppe und 24 Prozent der Dilatationsgruppe das Bild einer erstgradigen Medianekrose. Zweitgradige Medianekrosen zeigten sich nur bei zwei Patienten der Nicht-Dilatationsgrupe und bei einem Patienten der Dilatationsgruppe. Drittgradige Medianekrosen wurden in keiner Patientengruppe beobachtet. 84 Prozent der Patienten mit BAV, 74 Prozent der Patienten mit TAV, 78 Prozent der Patienten ohne Dilatation und 74 Prozent der Patienten mit Dilatation unabhängig von der Klappenmorphologie wiesen keine Medianekrosen auf.

Medianekrosen sind als Untergänge glatter Muskelzellen als Ausdruck der Gefäßalterung selten zu beobachten. Nachdem Gsell das Auftreten von Medianekrosen bei Aortenrupturen als Erster beschrieb, wurde dieser Befund später als Hauptmerkmal der Aortendissektion und als die grundlegende Veränderung bei der Dissektion gewertet [42, 43, 44, 45, 47, 88, 104]. Rottino und andere Autoren machten die Beobachtungen in quantitativ geringerer Ausprägung allerdings auch an der alternden Aorta [23, 88, 103], Carlson stellte darüber hinaus eine Verbindung zu Patienten mit einem arteriellen Hypertonus her [22]. Da Dissektionen der Aorta bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten nicht vorkamen, sind die gewonnenen Befunde mit in erster Linie leichtgradigen Veränderungen als normale Alterungsprozesse zu werten und daher mit der Literatur in Einklang zu bringen.

5.2.1.6. Media - Kollagen

Bei 53 Prozent der Patienten mit bikuspider Aortenklappe und bei 59 Prozent der Patienten mit trikuspider Aortenklappe war eine leichte Zunahme an Kollagen entsprechend Grad I festzustellen. In der Gruppe der Patienten ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens lagen diese Werte bei 66 bzw. 52 Prozent. Eine zweitgradige Zunahme des Kollagengehalts fand sich bei 26 Prozent der BAV-Gruppe, bei 14 Prozent der TAV-Gruppe, bei 11 Prozent der Nicht-Dilatationsgruppe und bei 18 Prozent der Dilatationsgruppe. Lediglich zwei Patienten der TAV-Gruppe (mit Dilatation der Aorta ascendens) zeigten eine deutliche, d.h. drittgradige Zunahme des Kollagengehalts. Die restlichen Patienten zeigten in 21 Prozent (BAV), 23 Prozent (TAV),

20 Prozent (TBAV ohne Dilatation) und 24 Prozent (TBAV mit Dilatation) keine Kolagenzunahme.
Ausgesprochene Unterschiede zwischen den Patienten mit BAV und TAV konnten in der konventionellen histologischen Untersuchung somit nicht nachgewiesen werden. Von Weise und Sans wurde eine Zunahme kollagener Fasern mit steigendem Lebensalter beschrieben [90, 103]. Da eine derartige Unterteilung in der vorliegenden Arbeit nicht vorgenommen wurde, lässt sich dieser Befund lediglich tendenziell bestätigen.

5.2.1.7. Media - Narben

Vernarbungen der Media zeigten sich bei 30 Prozent der Patienten mit bikuspider Aortenklappe und bei 37 Prozent der Patienten mit trikuspider Aortenklappe. Bei der Gruppe ohne Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie waren Vernarbungen bei 34 Prozent und bei der Gruppe mit Dilatation bei 35 Prozent der Patienten vorhanden. Ob Narben überhäufig bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe vorkommen und ob diese eine Bedeutung bei der Aneurysmaentstehung haben, ist im Wesentlichen unerforscht. In dieser Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Vernarbungen und einer Dilatation der Aorta ascendens nicht gesehen werden. In der Arbeit von Bockholdt werden Vernarbungen als altersbedingte Veränderungen der Gefäßwand und damit als Normalzustand eingestuft [16].

5.2.1.8. Adventitia - Vasa vasorum

Bei 28 Prozent der Patienten mit bikuspider Aortenklappe und bei 19 Prozent Patienten mit trikuspider Aortenklappe sowie bei 20 Prozent in der Nicht-Dilatationsgruppe und bei 23 Prozent in der Dilatationsgruppe wurden Veränderungen der Vasa vasorum im Sinne einer Vaskulopathie gefunden. Schwere Veränderungen mit Stenose konnten in der BAV-Gruppe in 26 Prozent, in der TAV-Gruppe in 30 Prozent, in der Nicht-Dilatationsgruppe in ebenfalls 26 Prozent und in der Dilatationsgruppe in 31 Prozent nachgewiesen werden. Da die Adventitia nicht bei allen Präparaten vollständig vorlag oder die Vasa vasorum im Ausschnitt nicht immer vorhanden waren, konnten in der BAV-Gruppe zwei, in der TAV-Gruppe drei und in der Nicht-Dilatationsgruppe fünf Präparate und in der Dilatationsgruppe ein Präparat nicht vermessen werden.
Sorger hat bei einem kleinen Vergleichskollektiv von 15 Patienten mit Medionecrosis aortae keine gravierenden Veränderungen an den Vasa vasorum feststellen können und wertet diese

nicht als Ausdruck einer Arteriosklerose oder Endangiitis sondern als morphologisches Äquivalent funktionell-vasomotorischer Phänomene [95]. Amronin berichtete über Stenosen der Vasa vasorum die für Durchblutungsstörungen verantwortlich gemacht werden könnten [4]. Gore konnte nur bei wenigen Patienten gravierende Veränderungen der Vasa vasorum feststellen und Klotz hat bei einem sehr kleinen, nicht repräsentativen Patientenkollektiv die Verbindung der Vasa vasorum mit dem Auftreten nekrotischer Prozesse in Abrede gestellt [43, 58].
In der vorliegenden Arbeit lassen sich nur geringe Unterschiede zwischen den Patienten mit bikuspider und trikuspider Aortenklappe feststellen, Unterschiede bei den Patienten ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens bestehen nicht.

5.2.2. Diskussion der histomorphometrischen Ergebnisse

5.2.2.1. Relativer Fibrosegehalt

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Präparate zeigten in der Aortenmedia der Patienten mit trikuspider Aortenklappe einen höheren mittleren relativen Fibrosegehalt - also Gehalt an kollagenen Fasern - als bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe. Dabei ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede bei Betrachtung der Patientengruppen mit bikuspider und trikuspider Aortenklappe ohne Berücksichtigung der Aortenweite und bei diesen Patienten, sofern eine Dilatation der Aorta ascendens vorlag. Nur geringfügige, aber nicht signifikante Unterschiede des Fibrosegehalts der Tunica media zeigten sich bei den vergleichenden Untersuchungen zwischen den Patientengruppen ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens. Da es eine der wesentlichen Merkmale der kollagenen Fasern ist, anfallende Scherkräfte abzumildern [82], könnte es sich bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe bei der Fibrosezunahme um eine Art Kompensationsmechanismus handeln, um anfallende hämodynamisch-mechanisch belastende Kräfte abzumildern. Im Gegenzug ließe sich das bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe gehäufte Auftreten einer Dilatation der Aorta ascendens bis hin zur Dissektion mit einem Versagen dieses Kompensationsmechanismus erklären, dem eine Synthesestörung des Kollagenstoffwechsels oder eine Funktionsstörung der Enzyme des Kollagenstoffwechsels zugrunde liegen könnte. Ob dabei letztlich strukturdefekte Kollagenmoleküle, Kollagenvernetzungsstörungen, fehlerhafte Kollagenzusammensetzungen oder ein unkontrollierter Kollagenabbau ursächlich an der verminderten Zugfestigkeit im Gewebe beteiligt sind, ist mit den bislang durchgeführten Arbeiten ebenso wenig abschließend zu klären, wie die Frage, ob o.g. Kompensationsmechanismen tatsächlich existieren und eine

Rolle spielen [9, 16, 20, 55, 62, 77, 105, 106]. Da neben der vorgenommenen Gruppenbildung auf eine Altersunterteilung im Rahmen dieser Arbeit aufgrund der für diese Zwecke nicht ausreichenden Fallzahl verzichtet werden musste, lässt sich ein Zusammenhang der erhobenen Befunde mit dem Alter der Patienten weder bestätigen noch ausschließen. Das sich der Gehalt kollagenen Bindegewebes mit zunehmendem Alter in der Aortenmedia erhöht, wurde durch Sans und Moragas 1993 und bereits in den 1930er Jahren von Weise aufgezeigt [90, 103] und durch Bossé bestätigt [18]. Ein Zusammenhang zwischen dem Fibrosegehalt der Aortenmedia und dem Lebensalter konnte andererseits von Bockholdt nicht aufgezeigt werden [16].
Eine neben der Unterteilung nach der Klappenmorphologie weitere Unterteilung der Patientengruppen nach Geschlecht, Vorliegen eines arteriellen Hypertonus oder Konstitution ließ sich bedingt durch die für diese Zwecke nicht ausreichende Fallzahl ebenfalls nicht realisieren. Angaben über derartige Zusammenhänge konnten in der bisherigen Literatur nicht aufgezeigt werden. Einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Fibrosegehalt der Tunica media ohne Berücksichtigung der Klappenmorphologie sah Ahmed [3], wohingegen diese Zusammenhänge in der Arbeit von Guski nicht nachgewiesen werden konnten [49].

5.2.2.2. Elastische Lamellen

Unterschiede ergaben sich bei der Vermessung der elastischen Lamellen. Bei den Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens - ungeachtet der Klappenmorphologie - waren diese signifikant dicker als bei der Vergleichsgruppe der Patienten mit Dilatation. Tendenziell ähnliche, aber nicht signifikante Unterschiede ergaben sich bei Vergleich der Patienten mit bikuspider und trikuspider Aortenklappe, wobei die Patienten mit trikuspider Aortenklappe dickere elastische Lamellen haben. Im Vergleich der Ergebnisse der vorgelegten Arbeit mit denen aus der Literatur fallen für die Bestimmung der elastischen Lamellen sehr unterschiedliche Werte auf. Sans und Moragas ermittelten unter zu Hilfenahme eines halbautomatischen Bildanalyseverfahrens Lamellenstärken von rund 2,0 µm, wobei deren Werte an Regionen der gesamten Aorta thoracica - deren Lamellenbreite von proximal nach distal abnimmt - erhoben wurden. Darüber hinaus wurden die Messungen an der inneren wie auch äußeren Mediazone vorgenommen [90]. Wagner hat bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und vergesellschafteten Aortenerkrankungen eine Breite der elastische Lamellen von im Mittel 1,8 µm gemessen [102]. Bockholdt hat für die Aorta ascendens Werte von 3,2 µm (+/- 0,3µm) ermittelt, wobei Frauen etwas dickere Einzellamellen zeigten [16]. Die von Bauer et al. ermittelten Werte für die Breite der elastischen Lamellen bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv lagen nur geringfügig

unter denen der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Werte, die sich zischen 2,83 bis 3,02 µm bewegen [10]. Dingemans konnte elektronenmikroskopisch Werte von 1,1 bis 1,8 µm (Durchschnitt 1,5 µm) ermitteln [29]. Eine offensichtliche Erklärung für die doch sehr variablen Werte ist außer in der Methodik der Verfahren nicht ohne weiteres herzuleiten. Anzunehmen ist allenthalben, dass es neben einer möglicherweise angeborenen Funktionsstörung des elastischen Netzes der Aorta durch äußere abnormale physikalische Einflüsse, wie sie bei einer gestörten Hämodynamik über der bikuspiden Aortenklappe entstehen, zu einer Dehnung der entsprechenden Regionen mit Verdünnung der elastische Lamellen kommt. Ob es dabei auch zu einer Zunahme der absoluten Zahl der Einzellamellen im Sinne einer Hyperplasie gekommen ist, lässt sich mit den vorliegenden Daten nicht beantworten.
Inwieweit bei den beschriebenen Arbeiten die inhomogenen Patientenkollektive eine Rolle spielen, bei denen keine strikten Trennungen nach Geschlecht, Alter, Konstitution der Patienten, Vorliegen eines arteriellen Hypertonus und weiterer Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems vorgenommen wurden, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend klären.

5.2.2.3. Mediadicke

Bei der Vermessung der Mediadicke und der interlamellären Räume ergaben sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Tendenziell wurden bei der Vermessung der Tunica media bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe sowie bei den Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens etwas größere Werte ermittelt als bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe bzw. als bei den Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens. Die interlamellären Räume sind bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe und bei den Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens tendenziell geringfügig größer als bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe bzw. als bei den Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens.
Für die Mediadicke werden in der Literatur ebenso wie für die Breite der interlamellären Räume mitunter sehr unterschiedliche Werte angegeben. So ermittelten Schlatmann und Becker bei normo- und hypertensiven Patienten Werte von 1,92 bis 2,09 mm für die Mediadicke [93]. Wellman und Edwards haben bei Untersuchungen der Aortenmedia altersabhängige Werte zwischen 1,3 bis 1,63 mm festgestellt, wobei insbesondere im höheren Lebensalter eine zunehmende Mediadicke ermittelt wurde [104]. Eine Altersabhängigkeit der Werte lässt sich in der eigenen Arbeit nicht ausschließen, wurde aber in Ermangelung einer für diese Zwecke ausreichenden Fallzahl nicht untersucht. In der Arbeit von Bauer zeigten sich für die Mediadicke bei Patienten mit bikuspider und trikuspider Aortenklappe Werte die vergleichbar mit denen der

vorgelegten Arbeit sind [10]. Eine deutlich dünnere Mediadicke ermittelten Knierim und Hueber mit Werten von 0,586 mm bei Patienten mit normalen Aorten bis zu Werten von 0,93 mm bei Patienten mit einem arteriellen Hypertonus. Da die Untersuchungen mit Fixierungen „in situ unter physiologischen Drucken“ erfolgten, lassen sich dadurch bedingte Unterschiede zu den eigenen Werten nicht sicher ausschließen, da die Anwendung von Druck bei der histologischen Aufbereitung der Präparate dieser Arbeit nicht erfolgte. [59].

Durch die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit lassen sich demzufolge lineare Zusammenhänge zwischen der Klappenmorphologie einerseits und der Mediadicke andererseits nicht ohne weiteres ableiten. Möglicherweise spielen dabei Faktoren eine Rolle, die in dieser Arbeit unberücksichtigt geblieben sind. Neben den unberücksichtigten Alters- und Geschlechtsfaktoren wurde das Patientengut nicht nach weiteren vorliegenden Erkrankungen unterteilt. So ist bekannt, dass die Mediadicke bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit größer ist, als bei einem Normalkollektiv, was möglicherweise wiederum auf das Vorliegen eines mit dieser Erkrankung häufig assoziierten arteriellen Hypertonus zurückzuführen ist [49], der anderen Literaturangaben zufolge bei 75 Prozent der Patienten mit Aortendissektion nachzuweisen ist [28, 82]. Darüber hinaus könnten die Ausrichtung der Kommissuren und der davon abhängige Blutstrom entweder in den anterolateralen oder posteromedialen Bereich der Aorta ascendens von Bedeutung sein. Eine stärkere hämodynamische Belastung haben Bauer et al. im Rahmen einer echokardiographischen Untersuchung mit Hilfe eines Gewebe-Dopplerverfahrens für den anterolateralen Bereich der aufsteigenden Aorta festgestellt [12]. Da eine Beschreibung der Kommissurenlage bei den hier untersuchten Fällen nicht in ausreichender Zahl vorlag, konnte dieser Frage in der vorliegenden Arbeit nicht weiter nachgegangen werden.

5.2.2.3. Interlamelläre Räume

Bei den Werten für die interlamellären Räume wurde von Bockholdt mit 9,2 µm an einem Normalkollektiv ein deutlich geringerer Mittelwert gemessen als in der eigenen Untersuchung ermittelt wurde [16], in der sich relevante Unterschiede bei den betrachteten Gruppen nicht zeigten. Bossé hat in ihrer Arbeit bei Patienten mit Typ-A-Dissektion der Aorta ascendens einen Wert von 15,48 µm und in einer Vergleichsgruppe herzgesunder Patienten von 14,18 µm ermittelt [18], diese Werte sind vergleichbar mit den von Sans und Moragas sowie Wagner vorgelegten [90, 102]. Dingemans hat für die Weite der interlamellären Räume Werte zwischen 13 bis 25 µm mit einem Durchschnittswert von 17-18 µm ermittelt. Bei den untersuchten Patienten handelte es sich in erster Linie um solche, die sich einer aorto-koronaren

Bypassoperation unterziehen mussten [29]. In der Arbeit von Knierim und Hueber finden sich für die interlamellären Räume allein keine Werte. Die Dicke der lamellären Einheit reicht in dieser Arbeit von 11,39 µm bei den Patienten mit normalen Aorten bis hin zu 19,2 µm bei Patienten mit arteriellem Hypertonus [59]. Eindeutige Angaben darüber, inwieweit die Konstitution, das Alter und das Geschlecht der Patienten eine Rolle bei der Weite der interlamellären Räume spielen, konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit augrund der für diese zusätzliche Unterteilung nicht ausreichende Fallzahl nicht gemacht werden, auch in der aktuellen Literatur finden sich dazu keine sicheren Angaben.
Lineare Zusammenhänge zwischen den Mediadicken, der Breite der elastischen Lamellen und der Größe der interlamellären Räume ließen sich in der vorliegenden Arbeit somit nicht ermitteln.

5.2.4. Diskussion der echokardiographischen Ergebnisse

5.2.4.1. Klappenöffnungsfläche und mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe

Deutliche Unterschiede zeigten sich bei der Betrachtung der Klappenöffnungsfläche sowie des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe. Die Klappenöffnungsfläche ist bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe ist mit 1,0+/-0,4cm^2 signifikant stärker reduziert als bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe, deren Klappenöffnungsfläche mit 1,6+/-1,0cm^2 ermittelt wurde. Bei Betrachtung der Patienten mit und ohne Dilatation der Aorta ascendens zeigte sich für die Patienten mit Dilatation eine größere Klappenöffnungsfläche. Analog dazu wurde bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe und bei den Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens bedingt durch die stärkere Reduktion der Klappenöffnungsfläche ein höherer mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe ermittelt. Direkt vergleichbare Untersuchungen existieren dazu in der aktuellen Literatur nicht. Beppu u.a haben in einer echokardiographischen Studie eine Korrelation des maximalen Druckgradienten über der Aortenklappe bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe mit dem Alter aufgezeigt. Des Weiteren beschreiben sie eine schneller voranschreitende Sklerosierung der Aortenklappen bei den Patienten mit anterior-posteriorer Anordnung der Klappentaschen im Vergleich zu der rechts-linken Anordnung [15]. Dass bei Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens eine größere Klappenöffnungsfläche und ein niedrigerer mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe ermittelt wurden, deutet darauf hin, dass die Stenose der bikuspiden Aortenklappe nicht allen für die Erweiterung der aufsteigenden Aorta verantwortlich gemacht werden kann, sondern dass hier weitere hämodynamische Effekte

eine bedeutende Rolle spielen müssen. In diesem Kontext sind auch die Ergebnisse der Korrelationsprüfungen zwischen der Morphologie der Aortenklappen sowie der Aortenwand einerseits und den histomorphometrischen Parametern andererseits zu betrachten, die weder einen Zusammenhang zwischen der Klappenstruktur und der Mediadicke oder dem Fibrosegehalt noch zwischen der Weite der Aorta ascendens und der Mediadicke oder dem Fibrosegehalt aufzeigen konnten.

In der Arbeit von Bauer u.a. wurden zu diesem Thema mittels echokardiographischer Tissue-Dopplerunterschungen die Wandgeschwindigkeiten der anterolateralen und der posteromedialen Aortenwand bei Patienten mit stenosierter bikuspider und trikuspider Aortenklappe ermittelt. Dabei zeigte sich bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe eine höhere Geschwindigkeit im Bereich der anterolateralen Wand als bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe, so dass die Autoren schlussfolgern, dass die Aortenwand der Patienten mit bikuspider Aortenklappe in diesem Bereich höherem hämodynamischen Stress ausgesetzt ist [12].

Bislang nicht untersucht wurde letztlich die Bedeutung der Kommissurenanordnung der bikuspiden Aortenklappe auf die Entwicklung einer Aortenwanddilatation. Es ist anzunehmen, dass in Abhängigkeit der Kommissurenanordnung - anterior-posterior oder links-rechts - eine unterschiedlich-exzentrische Hämodynamik im Bereich der Aorta ascendens entsteht.

6. Schlussfolgerungen

Anhand der konventionellen histologischen und histomorphometrischen Untersuchung sowie der echokardiographischen Messwerte der vorliegenden Arbeit lassen sich folgende Aussagen machen:

1. Beim Vergleich der Patienten mit bikuspider Aortenklappe mit den Patienten mit trikuspider Aortenklappe zeigen sich im Rahmen der konventionellen histologischen Untersuchung keine gravierenden Unterschiede. Gleiches gilt bei Gegenüberstellung der Patientengruppe ohne Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie mit der Patientengruppe mit Dilatation der Aorta ascendens ohne Berücksichtigung der Klappenmorphologie. Die beobachteten Veränderungen dürften in erster Linie normalen Alterungsprozessen entsprechen. Darüber hinaus ist ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe und der Zunahme arteriosklerotischer Veränderungen der Aorta ascendens nicht erkennbar.

2. Bei der Vermessung der Mediadicke ergeben sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Tendenziell wurden bei der Vermessung der Tunica media bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe sowie bei den Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens etwas größere Werte ermittelt als bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe bzw. als bei den Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens.

3. Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Präparate zeigen in der Aortenmedia einen geringeren relativen Fibrosegehalt - also Gehalt an kollagenen Fasern - bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe als bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe. Dabei ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede bei Betrachtung der Patientengruppen mit bikuspider Aortenklappe und trikuspider Aortenklappe ohne Berücksichtigung der Aortenweite und bei diesen Patienten, sofern eine Dilatation der Aorta ascendens vorliegt. Nur geringfügige, aber nicht signifikante Unterschiede des Fibrosegehalts der Tunica media zeigen sich bei den vergleichenden Untersuchungen zwischen den Patientengruppen ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens.

4. Unterschiede ergeben sich bei der Vermessung der elastischen Lamellen. Bei den Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens - ungeachtet der Klappenmorphologie - sind diese signifikant dicker als bei der Vergleichsgruppe der Patienten mit Dilatation. Tendenziell ähnliche, aber nicht signifikante Unterschiede ergeben sich bei Vergleich der Patienten mit bikuspider und trikuspider Aortenklappe, wobei die Patienten mit trikuspider Aortenklappe dickere elastische Lamellen haben.

5. Bei der Vermessung der interlamellären Räume ergeben sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Die interlamellären Räume sind bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe und bei den Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens tendenziell größer als bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe bzw. als bei den Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens.

6. Bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe findet sich eine kleinere Klappenöffnungsfläche als bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe. Bei der Analyse der Patienten mit bikuspider Aortenklappe ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens zeigt sich bei der Nicht-Dilatationsgruppe ebenfalls eine kleinere Klappenöffnungsfläche. Eine geringere Klappenöffnungsfläche ist weiterhin bei den Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie im Vergleich zu den Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens vorhanden.

7. Die Analyse des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe zeigt bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe höhere Werte als bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe. Bei Gegenüberstellung der Patienten ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens können für die Nicht-Dilatationsgruppe ebenfalls höhere Werte ermittelt werden.

8. Korrelationen zwischen der Klappenöffnungsfläche und der Mediadicke, der Klappenöffnungsfläche und dem Fibrosegehalt, dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und der Mediadicke sowie dem mittlerem Druckgradienten über der Aortenklappe und dem Fibrosegehalt können nicht aufgezeigt werden.

9. Mit den gewählten morphometrischen Verfahren lassen sich gravierende Strukturunterschiede im Wandaufbau der Aorta ascendens zwischen Patienten mit bikuspider und trikuspider Aortenklappe in der hier gewählten Art und Weise nicht belegen, strukturelle Anomalien der Aortenwand von Patienten mit bikuspider Aortenklappe können nicht nachgewiesen werden. Darüber hinaus kann anhand dieser Arbeit keine sichere Aussage getroffen werden, ob die eingangs erwähnte lokalisierte Lumenerweiterung bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe Folge einer hämodynamischen Anpassung ist. Hierfür dürfte als wesentlicher Grund verantwortlich gemacht werden, dass es keine Informationen darüber gab aus welcher Region der Aorta ascendens die intraoperative Probe entnommen wurde; es kann letztlich nur gemutmaßt werden, ob die Probenentnahme aus einem aneurysmatischen Segment gewonnen wurde. Darüber hinaus gab es in den OP-Protokollen nur selten Vermerke über die Anordnung der Segeltaschen der bikuspiden Aortenklappe bzw. der Kommissuren. Es ist hingegen bekannt, dass an den anterolateralen Segmenten der Aorta ascendens andere hämodynamische Belastungen auftreten als an den posteromedialen Segmenten und dass je nach Anordnung der Segeltaschen der bikuspiden Aortenklappe unterschiedliche Blutflussgeschwindigkeiten mit teilweise turbulenten Strömungen auf unterschiedliche Aortensegmente treffen, so dass diese fehlenden Informationen zur exakten Beurteilung sehr wertvoll gewesen wären. Weitere Studien, die bereits praeoperativ neben einer genauen echokardiographischen Beurteilung der Klappensituation regionale Unterschiede der Wandbewegung der Aorta ascendens mittels echokardiographischer Tissue-Doppler-Untersuchung aufzeigen, könnten zusätzliche Informationen liefern, aus welchen Regionen der Aorta ascendens eine Probenentnahme sinnvoll wäre um möglichst optimales Material zu erhalten. Weitere Aufschlüsse könnten darüber hinaus Untersuchungen der Aortenwand aus dilatierten und nicht-dilatierten Aortenbereichen eines Patienten liefern.

7. Zusammenfassung

Zur Quantifizierung bestimmter struktureller Elemente der Aortenmedia bei Zuständen nach Aortenklappenersatz infolge Stenose und/oder Insuffizienz bei bikuspider Aortenklappe fanden sich in der Literatur nur sporadische Angaben. Systematische histomorphometrische Untersuchungen, die mit echokardiographisch erfassten Parametern korreliert wurden, fanden sich in der überschaubaren Literatur nicht.

In der vorgelegten Arbeit wurden die Ergebnisse systematischer histologischer und histomorphometrischer Untersuchungen bestimmter struktureller Elemente der Aorta thoracica ascendens sowie echokardiographische Messwerte an der Aortenklappe von 43 Patienten mit bikuspider Aortenklappe und 100 Patienten mit trikuspider Aortenklappe mithilfe statistischer Verfahren verglichen.

Des Weiteren wurde geprüft, ob die gewonnenen histomorphometrischen Daten mit den echokardiographisch erfassten Parametern der Aortenklappenöffnungsfläche und dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe korrelieren.

Ergänzend erfolgte die semiquantitative systematische Bewertung der Beschaffenheit der Aortenwand anhand des von Schlatmann und Becker publizierten und von Prof. Dr. R. Meyer (Deutsches Herzzentrum Berlin, Arbeitsbereich Herzpathologie) modifizierten Befundungsschemas.

Die Untersuchung wurde mit dem Ziel durchgeführt, Aussagen darüber treffen zu können, ob zum einen Unterschiede in der morphologischen Struktur der Aorta ascendens und zum anderen Zusammenhände zwischen echokardiographischen und histomorphometrischen Parametern der Aortenklappe bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe im Vergleich zu Patienten mit trikuspider Aortenklappe ohne oder mit Dilatation der aufsteigenden Aorta bestehen. Die Ergebnisse sollten letztlich Aufschluss darüber geben, ob die lokalisierte Lumenerweiterung Ausdruck einer strukturellen Anomalie oder Folge einer hämodynamischen Anpassung ist.

Mithilfe eines Mikroskopbild-Analyseverfahrens wurden an Präparaten der Aorta thoracica ascendens die Dicke der Media, der relative Fibrosegehalt, die Breite der elastischen Lamellen und die Stärke des interlamellären Raums vermessen.

Das Untersuchungsmaterial stammte ausschließlich von Patienten mit bikuspider oder trikuspider Aortenklappe ohne oder mit Dilatation der Aorta ascendens, die sich in den Jahren 2004-2007 aufgrund deiner Stenose und/oder Insuffizienz der Aortenklappe im Sana Herzzentrum Cottbus einer Klappenersatzoperation unterziehen mussten. Die histologischen Untersuchungen der perioperativ entnommenen Bioptate erfolgten im Deutschen Herzzentrum Berlin, Arbeitsbereich Herzpathologie.

Anhand eines Mikroskopbild-Analyseverfahrens wurden an histologischen Präparaten der Aorta thoracica ascendens die Mediadicke, der prozentuelle Fibrosegehalt der Tunica media, die Breite der elastischen Lamellen und die Breite der interlamellären Räume in allen Untersuchungskollektiven ermittelt. Bei den echokardiographisch erfassten Parametern handelte es sich um die Aortenklappenöffnungsfläche und den mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe. Bei den Parametern wurden im Hinblick auf den Fibrosegehalt, die Klappenöffnungsfläche und den mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe zum Teil statistisch signifikante Unterschiede festgestellt:

- Der relative Fibrosegehalt bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe sowie bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe mit Dilatation der Aorta ascendens lag über dem der Patienten mit bikuspider Aortenklappe bzw. dem der Patienten mit bikuspider Aortenklappe mit Dilatation der Aorta ascendens. Ein höherer Fibrosegehalt wurde darüber hinaus bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe ohne Dilatation im Vergleich mit den Patienten mit bikuspider Aortenklappe ohne Dilatation ermittelt, statistisch ist der Unterschied jedoch nicht signifikant. Beim Vergleich der Patienten mit bikuspider Aortenklappe ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied mit höherem Fibrosegehalt bei den Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens. Bei Unterteilung der Patientengruppen in solche ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie lag der relative Fibrosegehalt bei den Patienten ohne Dilatation geringfügig und statistisch nicht signifikant über dem der Patienten mit Dilatation.

- Bei den Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens waren die elastischen Lamellen signifikant breiter als bei den Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens.

- Die Klappenöffnungsfläche bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe und bei den Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens war größer als bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe bzw. bei den Patienten ohne Dilatation. Die Unterschiede waren bis auf die Vergleichsgruppen mit bikuspider Aortenklappe ohne und mit Dilatation der Aorta ascendens signifikant.

- Der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe war statistisch höher als bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe. Der Unterschied zeigte sich auch bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe ohne oder mit Dilatation der Aorta ascendens im Vergleich zu den entsprechenden Patienten mit trikuspider Aortenklappe. Ebenfalls höher aber statistisch nicht signifikant war der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe ohne Dilatation im Vergleich zu den Patienten mit bikuspider Aortenklappe mit Dilatation sowie bei den Patienten mit Dilatation unabhängig von der Klappenmorphologie im Vergleich zu den entsprechenden Patienten ohne Dilatation.

- Im Hinblick auf die Vermessung der Mediadicke und die Weite der interlamellären Räume konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen nicht ermittelt werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Abbott, M.E., *Coarctation of the adult type. II. A statistical study and historical retrospect of 200 recorded cases, with autopsy, of stenosis or obliteration of the descending arch in subjects above the age of two years.* Am Heart J, 1928. **3**: p. 574-618.
2. Agozzino, L., De Vivo, F., Falco, A., De Luca, L., Schinosa, T., Cotrufo, M., *Surgical pathology of the aortic valve: gross and histological findings in 1120 excised valves.* Cardiovasc Pathol, 1994(3): p. 155-161.
3. Ahmed, M.M., *Age and sex differences in the structure of the tunica media of the human aorta.* Acta Anat (Basel), 1967. **66**(1): p. 45-58.
4. Amromin, G.D., Schlichter, J. G., Solway, A. J.,, *Medionecrosis of the aorta.* Arch Pathol (Chic), 1948. **46**(4): p. 380-5.
5. Ando, M., Okita, Y., Morota, T., Takamoto, S., *Thoracic aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve.* Cardiovasc Surg, 1998. **6**(6): p. 629-34.
6. Angelini, A., Ho, S. Y., Anderson, R. H., Devine, W. A., Zuberbuhler, J. R., Becker, A. E., Davies, M. J.,, *The morphology of the normal aortic valve as compared with the aortic valve having two leaflets.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1989. **98**(3): p. 362-7.
7. Aronberg, D.J., Glazer, H.S., Madsen, K., Sagel, S. S., *Normal thoracic aortic diameters by computed tomography*. J Comput Assist Tomogr, 1984. **8**(2): p. 247-50.
8. Babes, V., *Ueber die pathologische Bedeutung der Anwesenheit von nur zwei Aortenklappen.* Virchows Archiv, 1891. **124**(3): p. 562-578.
9. Baker, C.J., Fiore, A., Connolly, E.S., Jr., Baker, K.Z., Solomon, R.A., *Serum elastase and alpha-1-antitrypsin levels in patients with ruptured and unruptured cerebral aneurysms.* Neurosurgery, 1995. **37**(1): p. 56-61; discussion 61-2.
10. Bauer, M., Pasic, M., Meyer, R., Goetze, N., Bauer, U., Siniawski, H., Hetzer, R.,, *Morphometric analysis of aortic media in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve.* Ann Thorac Surg, 2002. **74**(1): p. 58-62.
11. Bauer, M., Gliech, V., Siniawski, H., Hetzer, R., *Configuration of the ascending aorta in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve disease undergoing aortic valve replacement with or without reduction aortoplasty.* J Heart Valve Dis, 2006. **15**(5): p. 594-600.
12. Bauer, M., Siniawski, H., Pasic, M., Schaumann, B., Hetzer, R., *Different hemodynamic stress of the ascending aorta wall in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve.* J Card Surg, 2006. **21**(3): p. 218-20.

13. Bechtel, M.J.F., Noack, F., Sayk, F., Erasmi, A.W., Bartels, C., Sievers, H.H., *Histopathological grading of ascending aortic aneurysm: comparison of patients with bicuspid versus tricuspid aortic valve.* J Heart Valve Dis, 2003. **12**(1): p. 54-9; discussion 59-61.
14. Becker, A.E., Becker, M.J., Edwards, J.E., *Anomalies associated with coarctation of aorta: particular reference to infancy.* Circulation, 1970. **41**(6): p. 1067-75.
15. Beppu, S., Suzuki, S., Matsuda, H., Ohmori, F., Nagata, S., Miyatake, K., *Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves.* Am J Cardiol, 1993. **71**(4): p. 322-7.
16. Bockholdt, B., *Morphologische und histomorphometrische Untersuchungen der Aortenwand in einem Vergleichskollektiv und in Todesfällen durch spontane (nicht traumatische und nicht arteriosklerotische) Aortenruptur unter Berücksichtigung forensisch relevanter Fragestellungen.* Med Habil, 2004.
17. Bonderman, D., Gharehbaghi-Schnell, E., Wollenek, G., Maurer, G., Baumgartner, H., Lang, I.M., *Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation.* Circulation, 1999. **99**(16): p. 2138-43.
18. Bossé, V., *Histologische und histomorphometrische Analyse der Beschaffenheit der Tunica media der Aorta bei Patienten mit akuter Typ-A-Dissektion.* Med Diss, 2007.
19. Boudoulas, H., Vavuranakis, M., Wooley, C.F.,, *Valvular heart disease: the influence of changing etiology on nosology.* J Heart Valve Dis, 1994. **3**(5): p. 516-26.
20. Busuttil, R.W., Abou-Zamzam, A.M. Machleder, H.I., *Collagenase activity of the human aorta. A comparison of patients with and without abdominal aortic aneurysms.* Arch Surg, 1980. **115**(11): p. 1373-8.
21. Campbell, M., *Calcific aortic stenosis and congenital bicuspid aortic valves.* Br Heart J, 1968. **30**(5): p. 606-16.
22. Carlson, R.G., Lillehei, C.W., Edwards, J.E., *Cystic medial necrosis of the ascending aorta in relation to age and hypertension.* Am J Cardiol, 1970. **25**(4): p. 411-5.
23. Cellina, M., *Medionecrosis disseminata aortae.* Virchows Archiv, 1931. **280**(1): p. 65-86.
24. Cheitlin, M.D., Fenoglio, J.J., Jr., McAllister, H.A., Jr., Davia, J.E., DeCastro, C.M., *Congenital aortic stenosis secondary to dysplasia of congenital bicuspid aortic valves without commissural fusion.* Am J Cardiol, 1978. **42**(1): p. 102-7.

25. Dare, A.J., Veinot, J.P., Edwards, W.D., Tazelaar, H.D., Schaff, H.V., *New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990.* Hum Pathol, 1993. **24**(12): p. 1330-8.
26. Davies, M.J., Treasure, T., Parker, D.J., *Demographic characteristics of patients undergoing aortic valve replacement for stenosis: relation to valve morphology.* Heart, 1996. **75**(2): p. 174-8.
27. de Sa, M., Moshkovitz, Y., Butany, J., David, T.E., *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.
28. DeSanctis, R.W., Doroghazi, R.M., Austen, W.G., Buckley, M.J., *Aortic dissection.* N Engl J Med, 1987. **317**(17): p. 1060-7.
29. Dingemans, K.P., Jansen, N., Becker, A.E., *Ultrastructure of the normal human aortic media.* Virchows Arch A Pathol Anat Histol, 1981. **392**(2): p. 199-216.
30. Duran, A.C., Frescura, C., Sans-Coma, V., Angelini, A., Basso, C., Thiene, G., *Bicuspid aortic valves in hearts with other congenital heart disease.* J Heart Valve Dis, 1995. **4**(6): p. 581-90.
31. Dyson, C., Barnes, R.A., Harrison, G.A., *Infective endocarditis: an epidemiological review of 128 episodes.* J Infect, 1999. **38**(2): p. 87-93.
32. Edwards, W.D., Leaf, D.S., Edwards, J.E., *Dissecting aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve.* Circulation, 1978. **57**(5): p. 1022-5.
33. Emanuel, R., Withers, R., O'Brien, K., Ross, P., Feizi, O., *Congenitally bicuspid aortic valves. Clinicogenetic study of 41 families.* Br Heart J, 1978. **40**(12): p. 1402-7.
34. Epperlein, S., Mohr-Kahaly, S., Erbel, R., Kearney, P., Meyer, J., *Aorta and aortic valve morphologies predisposing to aortic dissection. An in vivo assessment with transoesophageal echocardiography.* Eur Heart J, 1994. **15**(11): p. 1520-7.
35. Erdheim, J., *Medionecrosis idiopathica cystica.* Virch Arch path Anat, 1929. **273**: p. 454-479.
36. Ergin, M.A., Spielvogel, D., Apaydin, A., Lansman, S.L., McCullough, J.N., Galla, J.D., Griepp, R.B., *Surgical treatment of the dilated ascending aorta: when and how?* Ann Thorac Surg, 1999. **67**(6): p. 1834-9; discussion 1853-6.
37. Fedak, P.W., Verma, S., David, T.E., Leask, R.L., Weisel, R.D., Butany, J., *Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve.* Circulation, 2002. **106**(8): p. 900-4.

38. Fenoglio, J.J., Jr., McAllister, H.A., Jr., DeCastro, C.M., Davia, J.E., Cheitlin, M.D., *Congenital bicuspid aortic valve after age 20.* Am J Cardiol, 1977. **39**(2): p. 164-9.
39. Friedman, S.A., *Prevalence of aortic stenosis.* N Engl J Med, 1970. **282**(7): p. 396-7.
40. Friedman, W.F., *Congenital heart disease in infancy and childhood*. 5th. ed. ed. Heart Disease, ed. E. Braunwald. 1997, Philadelphia: Saunders. 877-962.
41. Gale, A.N., McKusick, V.A., Hutchins, G.M., Gott, V.L., *Familial congenital bicuspid aortic valve: secondary calcific aortic stenosis and aortic aneurysm.* Chest, 1977. **72**(5): p. 668-70.
42. Gore, I., *Pathogenesis of dissecting aneurysm of the aorta.* AMA Arch Pathol, 1952. **53**(2): p. 142-53.
43. Gore, I., Seiwert, V.J., *Dissecting aneurysm of the aorta; pathological aspects; an analysis of eighty-five fatal cases.* AMA Arch Pathol, 1952. **53**(2): p. 121-41.
44. Gore, I., *Dissecting aneurysms of the aorta in persons under forty years of age.* AMA Arch Pathol, 1953. **55**(1): p. 1-13.
45. Gore, I., Hirst, A.E., Jr., *Dissecting aneurysm of the aorta.* Cardiovasc Clin, 1973. **5**(1): p. 239-60.
46. Götze, N., *Morphologische und morphometrische Untersuchungen der Aortenwandbei Dilatation der Aorta ascendens.* Med Diss, 2005.
47. Gsell, O., *Wandnekrosen der Aorta als selbständige Erkrankung und ihre Beziehung zur Spontanruptur.* Virchows Archiv, 1928. **270**(1): p. 1-36.
48. Guiney, T.E., Davies, M.J., Parker, D.J., Leech, G.J., Leatham, A., *The aetiology and course of isolated severe aortic regurgitation: a clinical, pathological, and echocardiographic study.* Br Heart J, 1987. **58**(4): p. 358-68.
49. Guski, S., *Vergleichende morphologische und morphometrische Untersuchungen der herznahen Aortenwand bei chronisch ischämischer Herzkrankheit, dilatativer Kardiomyopathie und nicht transplantierten Spenderherzen.* Med Diss, 2005.
50. Hahn, R.T., Roman, M.J., Mogtader, A H., Devereux, R.B., *Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves.* J Am Coll Cardiol, 1992. **19**(2): p. 283-8.
51. Hirst, A.E., Jr., Johns, V.J., Jr., Kime, S.W., Jr., *Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases.* Medicine (Baltimore), 1958. **37**(3): p. 217-79.
52. Hirst, A.E., Gore, I., *Editorial: Is cystic medionecrosis the cause of dissecting aortic aneurysm?* Circulation, 1976. **53**(6): p. 915-6.

53. Hoffman, J.I., Kaplan, S., *The incidence of congenital heart disease.* J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(12): p. 1890-900.

54. Holman, E., *The obscure physiology of poststenotic dilatation; its relation to the development of aneurysms.* J Thorac Surg, 1954. **28**(2): p. 109-33.

55. Ishii, T.A., N., *Collagen and elastin degradation by matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase in aortic dissection.* Hum Pathol, 2000. **31**(6): p. 640-6.

56. Kita, Y., Nakamura, K., Itoh, H., *Histologic and histometric study of the aortic media in dissecting aneurysm. Comparison with true aneurysm and age-matched controls.* Acta Pathol Jpn, 1990. **40**(6): p. 408-16.

57. Klima, T., Spjut, H.J., Coelho, A., Gray, A.G., Wukasch, D.C., Reul, G.J., Jr., Cooley, D.A., *The morphology of ascending aortic aneurysms.* Hum Pathol, 1983. **14**(9): p. 810-7.

58. Klotz O., S.W., *Spontaneous rupture of the aorta.* Am J Med Sci 1932. **184**: p. 455-473.

59. Knieriem, H.J., Hueber, R., *[Quantitative morphological studies of the human aorta]*. Beitr Pathol Anat, 1970. **140**(3): p. 280-97.

60. Lamas, C.C., Eykyn, S.J., *Bicuspid aortic valve--A silent danger: analysis of 50 cases of infective endocarditis.* Clin Infect Dis, 2000. **30**(2): p. 336-41.

61. Larson, E.W., Edwards, W.D., *Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases.* Am J Cardiol, 1984. **53**(6): p. 849-55.

62. Lesauskaite, V., Tanganelli, P., Sassi, C., Neri, E., Diciolla, F., Ivanoviene, L., Epistolato, M.C., Lalinga, A.V., Alessandrini, C.,Spina, D., *Smooth muscle cells of the media in the dilatative pathology of ascending thoracic aorta: morphology, immunoreactivity for osteopontin, matrix metalloproteinases, and their inhibitors.* Hum Pathol, 2001. **32**(9): p. 1003-11.

63. Lindsay, J., Jr., *Coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve and abnormal ascending aortic wall.* Am J Cardiol, 1988. **61**(1): p. 182-4.

64. Mautner, G.C., Mautner, S.L., Cannon, R.O., 3rd, Hunsberger, S.A., Roberts, W.C., *Clinical factors useful in predicting aortic valve structure in patients > 40 years of age with isolated valvular aortic stenosis.* Am J Cardiol, 1993. **72**(2): p. 194-8.

65. McKusick, V.A., *Association of congenital bicuspid aortic valve and erdheim's cystic medial necrosis.* Lancet, 1972. **1**(7758): p. 1026-7.

66. Mensah, G.A., Friesinger, G.C., *Calcific aortic valve stenosis and the congenitally bicuspid aortic valve: did Osler miss the link?* Am J Cardiol, 1996. **77**(5): p. 417-20.

67. Mills, P., Leech, G., Davies, M., Leathan, A., *The natural history of a non-stenotic bicuspid aortic valve.* Br Heart J, 1978. **40**(9): p. 951-7.

68. Moore, G.W., Hutchins, G.M., Brito, J.C., Kang, H. , *Congenital malformations of the semilunar valves.* Hum Pathol, 1980. **11**(4): p. 367-72.

69. Nakashima, Y., Shiokawa, Y., Sueishi, K., *Alterations of elastic architecture in human aortic dissecting aneurysm.* Lab Invest, 1990. **62**(6): p. 751-60.

70. Nistri, S., Sorbo, M.D., Marin, M., Palisi, M., Scognamiglio, R., Thiene, G., *Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves.* Heart, 1999. **82**(1): p. 19-22.

71. Nora, J.J., Nora, A.H., *The evolution of specific genetic and environmental counseling in congenital heart diseases*. Circulation, 1978. **57**(2): p. 205-13.

72. Olson, L.J., Subramanian, R., Edwards, W.D., *Surgical pathology of pure aortic insufficiency: a study of 225 cases.* Mayo Clin Proc, 1984. **59**(12): p. 835-41.

73. O'Malley, C.D. and J.B.d.C.M. Saunders, *Leonardo da Vinci on the human body : the anatomical, physiological, and embryological drawings of Leonardo da Vinci; with translations, emendations and a biographical introduction.* 1997. 1-512.

74. Osler, W., *The bicuspid condition of the aortic valves*. 1886, Philadelphia: Wm. J. Dornan.

75. Pachulski, R.T., Chan, K.L., *Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow up by Doppler echocardiography.* Br Heart J, 1993. **69**(3): p. 237-40.

76. Paget, J., *On obstruction of the branches of the pulmonary artery.* Med Chir Trans, 1884. **67**: p. 162-188.

77. Palombo, D., Maione, M., Cifiello, B.I., Udini, M., Maggio, D., Lupo, M. , *Matrix metalloproteinases. Their role in degenerative chronic diseases of abdominal aorta.* J Cardiovasc Surg (Torino), 1999. **40**(2): p. 257-60.

78. Passik, C.S., Ackermann, D.M., Pluth, J.R., Edwards, W.D. , *Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases.* Mayo Clin Proc, 1987. **62**(2): p. 119-23.

79. Peacock, T.B., *On malformations of the human heart with original cases*. 1981, Birmingham, Ala.: Classics of Medicine Library.

80. Peterson, M.D., Roach, R.M., Edwards, J.E., *Types of aortic stenosis in surgically removed valves.* Arch Pathol Lab Med, 1985. **109**(9): p. 829-32.

81. Pleet, A.B., Massey, E.W., Vengrow, M.E., *TIA, stroke, and the bicuspid aortic valve.* Neurology, 1981. **31**(12): p. 1540-2.

82. Riede, U.-N., *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 2. Auflage 1989, Stuttgart ; New York: Thieme. S 397. f.

83. Roberts, C.S., Roberts, W.C., *Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve.* J Am Coll Cardiol, 1991. **17**(3): p. 712-6.

84. Roberts, W.C., *The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases.* Am J Cardiol, 1970. **26**(1): p. 72-83.

85. Roberts, W.C., *Anatomically isolated aortic valvular disease. The case against its being of rheumatic etiology.* Am J Med, 1970. **49**(2): p. 151-9.

86. Roberts, W.C., *The structure of the aortic valve in clinically isolated aortic stenosis: an autopsy study of 162 patients over 15 years of age.* Circulation, 1970. **42**(1): p. 91-7.

87. Roberts, W.C., *Living with a congenitally bicuspid aortic valve.* Am J Cardiol, 1989. **64**(19): p. 1408-9.

88. Rottino, A., *Medial degeneration of the aorta.* Arch Path, 1939. **28**: p. 377-385.

89. Sabet, H.Y., Edwards, W.D., Tazelaar, H.D., Daly, R.C. , *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.

90. Sans, M., Moragas, A., *Mathematical morphologic analysis of the aortic medial structure. Biomechanical implications.* Anal Quant Cytol Histol, 1993. **15**(2): p. 93-100.

91. Sans-Coma, V., Fernández, B., Durán, A.C., Thiene, G., Arqué , J.M., Munoz- Chàpuli, R., Cardo, M., *Fusion of valve cushions as a key factor in the formation of congenital bicuspid aortic valves in Syrian hamsters.* The Anatomical record, 1996. **244**(4): p. 490-8.

92. Sariola, H., Viljanen, T., Luosto, R., *Histological pattern and changes in extracellular matrix in aortic dissections.* J Clin Pathol, 1986. **39**(10): p. 1074-81.

93. Schlatmann, T.J., Becker, A.E., *Pathogenesis of dissecting aneurysm of aorta. Comparative histopathologic study of significance of medial changes.* Am J Cardiol, 1977. **39**(1): p. 21-6.

94. Schlatmann, T.J., Becker, A.E., *Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm.* Am J Cardiol, 1977. **39**(1): p. 13-20.

95. Sorger, K., *[On changes of the vasa vasorum in medionecrosis aortae]*. Virchows Arch A Pathol Pathol Anat, 1968. **345**(2): p. 107-20.

96. Stehbens, W.E., *Structural and architectural changes during arterial development and the role of hemodynamics.* Acta Anat (Basel), 1996. **157**(4): p. 261-74.

97. Stephan, P.J., Henry, A.C., 3rd, Hebeler, R.F., Jr., Whiddon, L., Roberts, W.C., *Comparison of age, gender, number of aortic valve cusps, concomitant coronary artery bypass grafting, and magnitude of left ventricular-systemic arterial peak systolic gradient in adults having aortic valve replacement for isolated aortic valve stenosis.* Am J Cardiol, 1997. **79**(2): p. 166-72.

98. Subramanian, R., Olson, L.J., Edwards, W.D. , *Surgical pathology of pure aortic stenosis: a study of 374 cases.* Mayo Clin Proc, 1984. **59**(10): p. 683-90.

99. Tirrito, S.J., Kerut, E.K., *How not to miss a bicuspid aortic valve in the echocardiography laboratory.* Echocardiography, 2005. **22**(1): p. 53-5.

100. Turina, J., Turina, M., Krayenbuhl, H.P., *[Significance of the bicuspid aortic valve in the incidence of aortic valve defects in adults]*. Schweiz Med Wochenschr, 1986. **116**(44): p. 1518-23.

101. Turri, M., Thiene, G., Bortolotti, U., Milano, A., Mazzucco, A., Gallucci, V. , *Surgical pathology of aortic valve disease. A study based on 602 specimens.* Eur J Cardiothorac Surg, 1990. **4**(10): p. 556-60.

102. Wagner, K., *Histomorphometrische Untersuchungen der Tunica media aortae bei Marfan-Syndrom und Typ-A-Dissektion.* Med Diss, 2001.

103. Weise, W., *Medianekrosen, eine Untersuchung am laufenden Sektionsmaterial.* Beitr Pathol Anat, 1934. **93**: p. 238-278.

104. Wellman, W.E., Edwards, J.E., *Thickness of the media of the thoracic aorta in relation to age.* Arch Pathol (Chic), 1950. **50**(2): p. 183-8.

105. Wiernicki, I., Gutowski, P., Ciechanowski, K., Millo, B., Wieczorek, P., Cnotliwy, M., Michalak, T., Hamera, T., Piatek, J., *Abdominal aortic aneurysm: association between haptoglobin phenotypes, elastase activity, and neutrophil count in the peripheral blood.* Vasc Surg, 2001. **35**(5): p. 345-50; discussion 351.

106. Yamashita, A., Noma, T., Nakazawa, A., Saito, S., Fujioka, K., Zempo, N., Esato, K., *Enhanced expression of matrix metalloproteinase-9 in abdominal aortic aneurysms.* World J Surg, 2001. **25**(3): p. 259-65.

107. Yotsumoto, G., Moriyama, Y., Toyohira, H., Shimokawa, S., Iguro, Y., Watanabe, S., Masuda, H., Hisatomi, K., Taira, A. , *Congenital bicuspid aortic valve: analysis of 63 surgical cases.* J Heart Valve Dis, 1998. **7**(5): p. 500-3.

9. Anhang

I. Tabellenverzeichnis

Seite

Tab. 1:	Minimales, maximales und mittleres Lebensalter mit Standardabweichung	17
Tab. 2:	Zusammensetzung der untersuchten Patienten	20
Tab. 3:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Mediamessungen	31
Tab. 4:	Test bei unabhängigen Stichproben zur Signifikanzberechnung der Mediamessungen	32
Tab. 5:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Fibrosemessungen	34
Tab. 6:	Test bei unabhängigen Stichproben zur Signifikanzberechnung der Fibrosemessungen	35
Tab. 7:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Vergleichsmessungen der EL	37
Tab. 8:	Test bei unabhängigen Stichproben zur Signifikanzberechnung der Vermessungen der EL	38
Tab. 9:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Vergleichsmessungen der ILR	40
Tab. 10:	Test bei unabhängigen Stichproben zur Signifikanzberechnung der Vermessungen der ILR	41
Tab. 11:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Vergleichsmessungen der KÖF	43
Tab. 12:	Test bei unabhängigen Stichproben zur Signifikanzberechnung von Vergleichsmessungen der KÖF	44
Tab. 13:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Vergleichsmessungen des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe	46
Tab. 14:	Test bei unabhängigen Stichproben zur Signifikanzberechnung von Vergleichsmessungen des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe	47
Tab. 15:	Absolute und prozentuelle Häufigkeiten zu den konventionellen histologischen Bewertungen der Aortenwände	58
Tab. 16:	Korrelationskoeffizienten zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und der Mediadicke im Überblick	62
Tab. 17:	Korrelationskoeffizienten zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und der Mediadicke im Überblick	66

Tab. 18: Korrelationskoeffizienten zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt im Überblick 70
Tab. 19: Korrelationskoeffizienten zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt im Überblick 74

II. Abbildungsverzeichnis

Seite

Abb. 1:	A) Trikuspide Aortenklappe B) Bikuspide Aortenklappe mit horizontaler Anordnung der Kommissuren C) Bikuspide Aortenklappe mit anterior-posteriorer Anordnung der Kommissuren	8
Abb. 2:	Bikuspide, hochgradig kalzifizierte Aortenklappe[1]	9
Abb. 3:	Thorakale Computertomographie mit Kontrastmittel, Ao-Asc-Dilatation	10
Abb. 4:	Thorakale Computertomographie mit Kontrastmittel, Aortendissektion	11
Abb. 5:	Transösophageale Echokardiographie mit Nachweis einer bikuspiden Aortenklappe	12
Abb. 6:	Anzahl der Patienten nach Geschlecht und Geschlechtsverhältnis	15
Abb. 7:	Mittleres Lebensalter	16
Abb. 8:	Anzahl der Patienten	18
Abb. 9a-d:	Vermessung der Gesamtstärke der Media	26
Abb. 10a-c:	Vermessung der Stärke der elastischen Lamellen und des interlamellären Raumes	27
Abb. 11a-c:	Vermessung des relativen Gehaltes kollagenen Bindegewebes in der Media	28
Abb. 12:	Mittlere Mediadicke in µm bei den Vergleichsgruppen	31
Abb. 13:	Mittlerer Fibrosegehalt in Prozent bei den Vergleichsgruppen	34
Abb. 14:	Darstellung der elastischen Lamellen in µm	37
Abb. 15:	Darstellung der interlamellären Räume in µm	40
Abb. 16:	Darstellung der Klappenöffnungsfläche in cm^2	43
Abb. 17:	Darstellung des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe in mmHg	46
Abb. 18:	Diagramm zur Bewertung der Intima	48
Abb. 19:	Diagramm zur Bewertung der Morphologie der elastischen Lamellen	49
Abb. 20:	Diagramm zur Bewertung der Dicke der elastischen Lamellen	50
Abb. 21:	Diagramm zur Bewertung der interlamellären Räume	51
Abb. 22:	Diagramm zur Bewertung der Fragmentationen elastischer Lamellen	52
Abb. 23:	Diagramm zur Bewertung der Vesikel	53
Abb. 24:	Diagramm zur Bewertung der Medianekrosen	54
Abb. 25:	Diagramm zur Bewertung des Kollagengehalts	55
Abb. 26:	Diagramm zur Bewertung des Vorkommens von Narben	56

Abb. 27: Diagramm zur Bewertung der Adventitia 57
Abb. 28: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und der Mediadicke bei allen Patienten unabhängig von der Klappenmorphologie und der Weite der Aorta ascendens 59
Abb. 29: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und der Mediadicke bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens 60
Abb. 30: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und der Mediadicke bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens 60
Abb. 31: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und der Mediadicke bei Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie 61
Abb. 32: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und der Mediadicke bei Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie 61
Abb. 33: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und der Mediadicke bei allen Patienten unabhängig von der Klappenmorphologie und der Weite der Aorta ascendens 63
Abb. 34: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und der Mediadicke bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens 63
Abb. 35: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und der Mediadicke bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens 64
Abb. 36: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und der Mediadicke bei Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie 64
Abb. 37: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und der Mediadicke bei Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie 65
Abb. 38: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei allen Patienten unabhängig

von der Klappenmorphologie und der Weite der Aorta ascendens 67
Abb. 39: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens 67
Abb. 40: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weiter der Aorta ascendens 68
Abb. 41: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie 68
Abb. 42: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen der Öffnungsfläche der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie 69
Abb. 43: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei allen Patienten unabhängig von der Klappenmorphologie und der Weite der Aorta ascendens 71
Abb. 44: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens 71
Abb. 45: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe unabhängig von der Weite der Aorta ascendens 72
Abb. 46: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie 72
Abb. 47: Punktdiagramm der Korrelationsprüfung zwischen dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und dem relativen Fibrosegehalt bei Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens unabhängig von der Klappenmorphologie 73

III. Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

IV. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Ulrich Wolf, geboren am 15.03.1962 in Kassel, wohnhaft Ginsterheide 60 in 14532 Kleinmachnow, an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.) „Histologische und histomorphometrische Untersuchungen der Wand der Aorta ascendens bei Zuständen von Klappenersatz infolge bikuspider Aortenklappe unter Berücksichtigung echokardiographischer Parameter“ laut der mir bekannten Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät Charité von mir selbständig angefertigt und ausschließlich die angegebenen Hilfsmittel und Literaturquellen benutzt wurden. Die Arbeit wurde ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst und stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar.

Ein Promotionsverfahren an anderer Stelle wurde von mir nicht beantragt.

Kleinmachnow, den 12.10.2008

.....

Ulrich Wolf

V. Danksagung

Herrn Professor Dr. Rudolf Meyer, dem Leiter der Abteilung Herzpathologie des Deutschen Herzzentrums Berlin (Direktor: Professor Dr. med. Dr. hc. mult. R. Hetzer) bin ich für die Bereitstellung des Themas und die mir jederzeit gewährte freundliche Unterstützung - insbesondere im Hinblick auf die Bewertung der Aortenwandpräparate - zu außerordentlichem Dank verpflichtet.

Die Arbeit wurde ausschließlich an Gewebsschnitten von Aortenwandpräparaten aus dem Sana-Herzzentrum Cottbus durchgeführt, für die ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Joachim Knörig bedanken möchte. Herrn Dr. med. Volker Herwig, ebenfalls vom Sana-Herzzentrum Cottbus, danke ich für die zuvorkommende Bereitstellung der echokardiographischen Befunde.

Frau Rahmstorf und Herrn Rau aus dem Sekretariat von Professor Meyer und Frau Klinger aus dem Sekretariat von Professor Knörig danke ich für die sehr freundliche organisatorische Unterstützung.

Frau Fricke, Frau Schmitzer, Frau Czerlinski und Frau Thormann aus dem Histolabor standen mir jederzeit hilfsbereit zur Seite, wofür ich mich herzlich bedanken möchte.

Mein Dank gilt des Weiteren Frau Weber aus der Graphikabteilung des DHZB, die mir bei der Erstellung einiger Abbildungen eine große Hilfe war.

Herrn OA Dr. Baumgärtel aus dem Radiologischen Institut des St. Josefs-Krankenhauses Potsdam danke ich für die Bereitstellung der thorakalen CT-Aufnahmen.

Meinem Freund Dr. Hendrik Schneider bin ich für die kritische Durchsicht des Manuskripts und ergänzende Hinweise dankbar.

Ganz besonderer Dank gilt hier zuletzt und doch ganz vorne meiner wunderbaren Frau Carola und meinen ebenso wunderbaren Kindern Aaron und Lea, die mir in vielerlei Hinsicht eine große Hilfe waren (und sind) und mir darüber hinaus jederzeit vor Augen führen, was wirklich wichtig ist im Leben.