

Ursachen, Klinik, Management

Bikuspide Aortenklappe

Die bikuspidale Aortenklappe (BAV) ist der häufigste angeborene Herzfehler und betrifft 1 bis 2% der Bevölkerung. Männer sind 2- bis 3-mal so häufig betroffen wie Frauen. Es besteht ein autosomal dominanter Erbgang mit unterschiedlicher Penetranz. Die BAV ist oft mit Klappendysfunktion und Aortopathie assoziiert.

+ La valve aortique bicuspide (VAB) est la déficience cardiaque congénitale la plus fréquente et affecte 1 à 2% de la population. Les hommes sont touchés deux à trois fois plus souvent que les femmes. L'héritage suit un mode autosomique dominant avec une pénétrance variable. La VAB est souvent associée à un dysfonctionnement de la valve et à une aortopathie.

Bereits im 16. Jahrhundert erkannte Leonardo Da Vinci die Trikuspidie der Aortenklappe als optimale geometrische Struktur im Vergleich zur quadrikuspiden oder bikuspiden Klappe (1).

Morphologie

Die BAV ist charakterisiert durch partielle oder komplette Fusion zweier der drei Taschen. Dabei entstehen zwei ungleich grosse Taschen, wobei die grössere der beiden durch Fusion bedingt ist (Abb. 1).

An der Fusionsstelle findet sich eine Raphe (Verwachsungslinie). Am häufigsten (70–80%) ist die Fusion der rechts- und linkskoronaren Tasche. Die beiden Taschen sind anterior und posterior lokalisiert (BAV-AP). Weniger häufig (20%) ist eine Fusion der rechts- und nichtkoronaren Tasche. Dabei kommt es zu einer



Dr. med. Christian Steffen
Lachen

Rechts-Links-Orientierung der bikuspiden Aortenklappe (BAV-RL). Sehr selten (<3%) ist die links- und nichtkoronare Tasche fusioniert. Auch hier orientieren sich die beiden Taschen nach rechts und links (2). Es gibt verschiedene Klassifikationen (3). Die aktuelle Einteilung unterscheidet 3 Typen, je nach Orientierung und Häufigkeit (4) (Abb. 2).

Embryologie

Die Semilunar-Klappen entstehen in der 8. Embryonalwoche. Aus einem gemeinsamen Truncus arteriosus entwickeln sich zunächst Aorta und Pulmonalarterie durch Einwachsen zweier Leisten von septal und parietal. Aus einer mesenchymalen Verdickung posterior und anterior bildet sich die dritte Aorten- bzw. Pulmonalarterientasche (5) (Abb. 3 und 4).

Man vermutet, dass ein abnormaler Blutfluss während der Organogenese zu einer Verklebung zweier Taschen führt.



| TAB. 1 | Mit BAV assoziierte kardiovaskuläre Anomalien |
|--------|---|
| | Aortendilatation 50% |
| | Aortenisthmusstenose 20% |
| | Koronaranomalie |
| | Anomalie der Mitralklappe |
| | VSD, ASD |
| | Hypoplastisches Linksherzsyndrom |

| TAB. 2 | Syndrome, die mit BAV assoziiert sind |
|--------|--|
| | Turner-Syndrom 30% |
| | Loeys-Dietz-Syndrom 17% |
| | Familiäres thorakales Aortenaneurysma 3% |
| | Sinus-Valsalva-Aneurysma 15 bis 20% |
| | Shone's-Syndrom |

ABB. 2 Klassifikation der BAV (4)

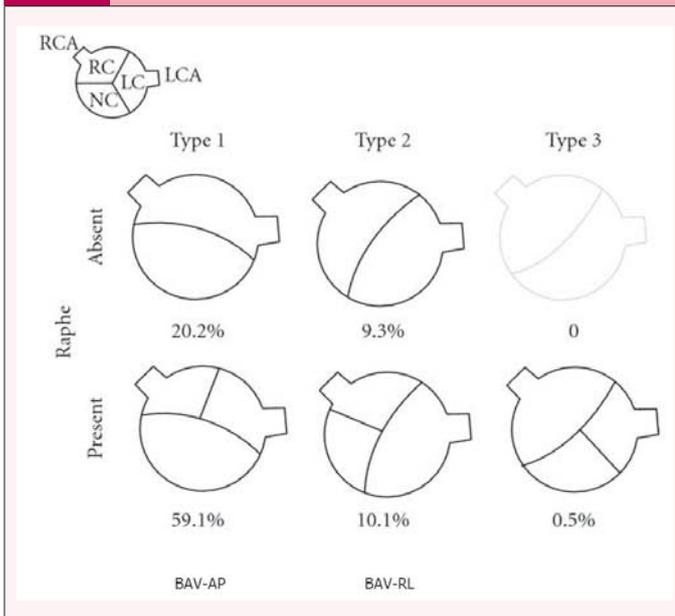


ABB. 3 Embryologische Entwicklung

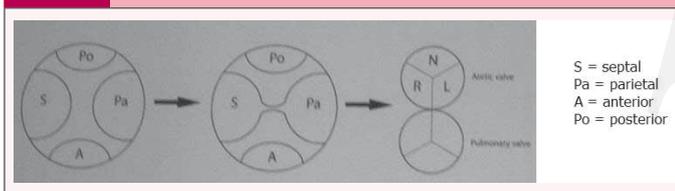
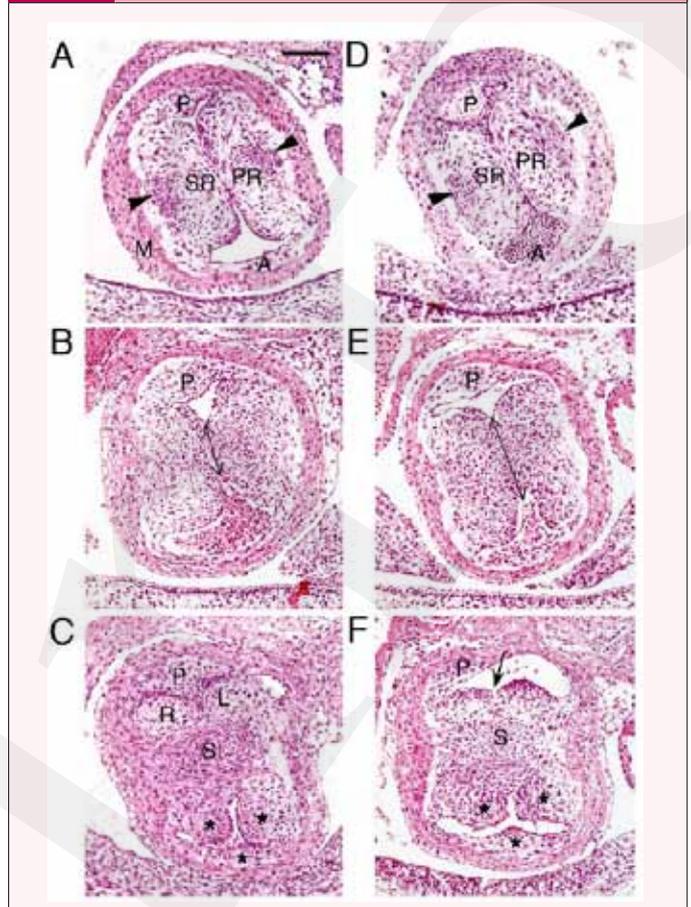


ABB. 4 Embryologische Entwicklung



Genetik

Beschrieben wird ein autosomal dominanter Erbgang, wobei der Vererbungsmechanismus komplex ist. Eine statistische Auswertung errechnet eine Vererbungswahrscheinlichkeit von 89% für isolierte BAV und 75% für Bikuspidie mit anderen vaskulären Auffälligkeiten. Meist entsteht die BAV aber spontan. Die Prävalenz bei Angehörigen 1. Grades beträgt in klinischen Studien 9% und das Risiko einer Rekurrenz 35% (6). In einer anderen Studie beträgt die Rekurrenz-Rate nur 4.6%, so dass man eher von einer Zufallserscheinung spricht (7). Bei familiärer Häufung der BAV sind diverse Mutationen bekannt, am häufigsten eine Mutation des transmembranösen NOTCH-1-Rezeptors auf Chromosom 9q. Dieser Rezeptor reguliert Transkription, Zellmigration sowie Kalziumstoffwechsel und ist für Zellbestimmung der Organogenese wichtig. Weitere Loci finden sich auf den Chromosomen 5q, 13q, 15q und 18q. Beim familiären thorakalen Aortenaneurysma ist das Alpha-Actin 2-Gen (ACTA2-Gen) auf Chromosom 10q mutiert. Andere Mutationen betreffen das Fibrillin-1- und Ubiquitin-Fusion-Degradations-1-Gen.

Assoziierte Erkrankungen

Eine BAV kann isoliert vorhanden sein, ist aber oft assoziiert mit anderen kardiovaskulären Anomalien (Tab. 1).

Patienten mit Aortenisthmusstenose haben wiederum in 50–75% eine BAV. Das Koronarsystem ist charakterisiert durch Linksdominanz, kurzen linken Hauptstamm und Abgangs anomalien. Neben isolierten Fehlentwicklungen gibt es Syndrome, bei denen eine BAV gefunden werden kann (Tab. 2).

Klinik

Die isolierte BAV wird häufig erst im frühen Erwachsenenalter entdeckt. Charakteristisch sind Ejektionsklick und Systolikum sowie die entsprechenden Untersuchungsmerkmale eines Klappenventriums.

Bildgebung

Die Echokardiographie weist eine hohe Sensitivität und Spezifität (92%/96%) zur Diagnosestellung auf (8, 9). Die Beurteilung erfolgt vor allem in der Systole mit dem Bild eines charakteristischen Fischmauls, da in der Diastole die Raphe eine Trikuspidie vortäuschen kann. Bei starken Verkalkungen ist die diagnostische Genauigkeit eingeschränkt. Ein exzentrischer Aortenklappenschluss hat nur eine 75%ige Sensitivität zur Diagnosestellung einer BAV. Da sich die Ebene der Aortenklappe während der Herzaktion aus der Schallebene bewegt, kann eine Visualisierung der Aortenklappe erschwert sein, v.a. bei quer gelagertem Herz und Aortenektasie. Hier kann die 3-dimensionale Echokardiographie helfen, die Klappe und Aortenwurzel besser zu beurteilen (10) (Abb. 5).

Folgen

Die BAV ist nicht nur Normvariante, sondern hat für die Betroffenen oft Folgen. Die Hälfte der Menschen mit BAV entwickeln Komplikationen mit einem breiten Spektrum. So kann es bereits beim Säugling zur schweren und symptomatischen AK-Stenose kommen, wobei nur 2% der Kinder eine manifeste Erkrankung haben (Tab. 3). Meist treten

die Symptome erst im 40. bis 50. Lebensjahr auf (11). 25% haben mit 44 Jahren und 40% mit 52 Jahren eine Krankheitsmanifestation.

Die Taschenorientierung ist ein schwacher Prädiktor für die Prognose (14). Die Fusion der rechts- und nichtkoronaren Tasche ist mit einer schnelleren Entwicklung eines Vitiums sowie einem 4-mal erhöhten Risiko für eine Intervention verbunden (12).

Eine andere Studie ergibt nur leichte Unterschiede im Verlauf (13).

Am häufigsten sind AK-Stenose und Insuffizienz. Eine Aortenektasie oder ein Aortenaneurysma ist bei 45% bei Personen über 50 Jahre vorhanden (9). Eine infektiöse Endokarditis kommt in 0,3–2% vor. Die 25-Jahres-Rate einer chirurgischen Intervention beträgt 25%. Die Prognose bikuspiden und trikuspiden AK-Vitium ist vergleichbar (2). Obwohl die Morbidität nicht unerheblich ist, haben 2 Studien gezeigt, dass die Lebenserwartung bei Erwachsenen mit BAV im Alter von 30 bis 35 Jahren ohne Vitium nicht verkürzt ist (2, 14).

Bikuspide Aortenklappenstenose

Etwa 30-40% entwickeln eine AK-Stenose. Durch vermehrte mechanische Belastung kommt es zu Inflammation, Zell-Infiltration, Fibrose, Lipidablagerung und Neoangiogenese der Taschenränder. In Autopsie-Serien sind 15 bis 75% sämtlicher AK-Stenosen bikuspid. Chirurgische Register finden bei 50% der operierten AK-Stenosen eine BAV. Die Entwicklung einer AK-Stenose beginnt im 2. Lebensjahrzehnt. Kalzifikationen sind ab 40 Jahre nachweisbar. Bei Kindern wird häufig eine Fusion der rechts- und nichtkoronaren Tasche gefunden. Statine haben keinen Einfluss auf den natürlichen Verlauf.

Bikuspide Aorteninsuffizienz

Eine schwere AK-Insuffizienz kommt in 2–10% vor. Ursache ist eine myxoide Degeneration der Taschenränder mit Verdickung, Prolaps und Klappenredundanz. Andere Ursachen sind gestörte Klappengeometrie durch Dilatation der Aortenwurzel, Immobilität durch verdickte und kalzifizierte Taschen, Destruktion bei Endokarditis, Aortendissektion oder Valvuloplastie. Bei 2–6% ist ein AK-Ersatz in Folge schwerer Insuffizienz erforderlich. Eine reine AK-Insuffizienz findet sich häufiger bei jungen Patienten. Der Ersatz findet 10 Jahre früher als bei der AK-Stenose statt.

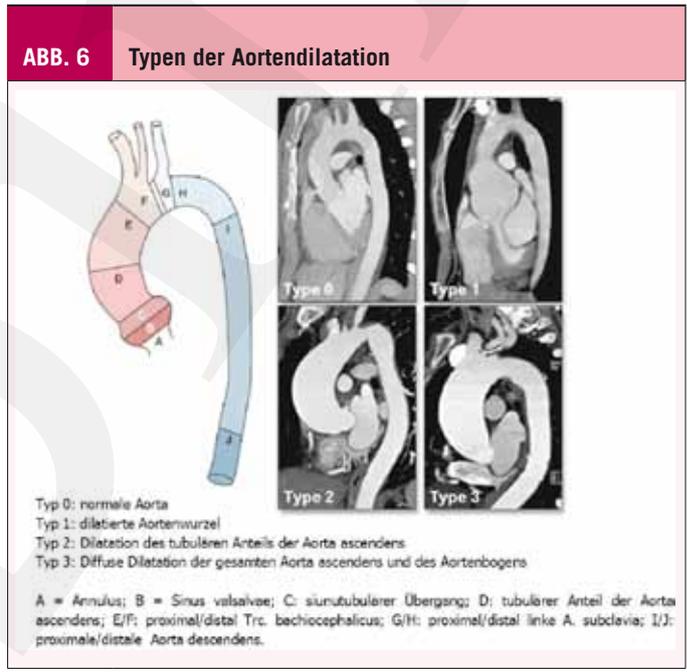
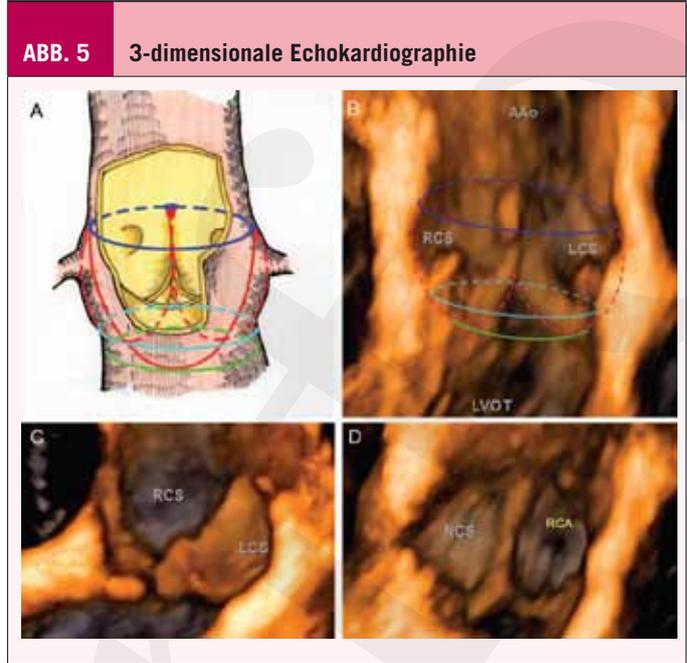
Infektiöse Endokarditis

Die Inzidenz beträgt 0,3–2% pro Jahr. Bei 25–30% sämtlicher AK-Endokarditiden ist eine BAV nachweisbar. 60% einer schweren Aorteninsuffizienz bei BAV ist Folge einer infektiösen Endokarditis. Die Prognose ist häufig schlechter als bei einer trikuspiden Aortenklappe. Obwohl die Endokarditis relativ häufig ist und einen schwereren Verlauf aufweist, wird eine Endokarditisprophylaxe nicht mehr für notwendig erachtet, sondern eine gute Zahnhygiene betont.

Aortopathie

Eine Aortendilatation kommt in 50% vor (3, 15). Man unterscheidet Typ 1 (Aortenwurzel), Typ 2 (Aorta ascendens) und Typ 3 (Aorta ascendens und Aortenbogen) (Abb. 6).

Histologisch werden ähnliche Veränderungen wie beim Marfan-Syndrom gefunden (zystische Media-Degeneration, Elastin-



Fragmentation, Zell-Apoptose, Verlust glatter Muskelzellen, höhere Spiegel an Matrix-Metalloproteasen, veränderte Protein-Kinase C, Hochregulierung des TGF-Beta) (16). Zudem wird ein Fibrillin-1-Gen-Defekt ähnlich wie beim Marfan-Syndrom beschrieben (Abb. 7). Andererseits haben 87% der Patienten mit einer bikuspiden AK-Stenose eine normale bzw. fast normale Media der Aorta.

TAB. 3 Mit BAV assoziierte Komplikationen

| |
|------------------|
| AK-Stenose |
| AK-Insuffizienz |
| Endokarditis |
| Aortendilatation |
| Aortendissektion |

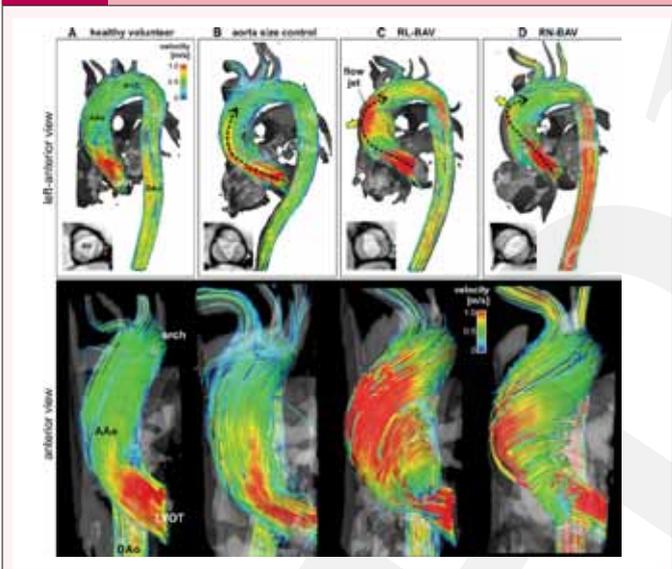
ABB. 7 Histologie



Bei einer Insuffizienz werden Veränderungen der Media häufiger, in etwa 47%, gefunden. Die Dehnbarkeit der Aortenwand ist reduziert und die Steifigkeit erhöht (17).

Durch neue Methoden wie dynamische 4-D-Kernspin-Tomographie können hämodynamische Faktoren bei der Entwicklung des Aorta-ascendens-Aneurysmas nachgewiesen werden (11). Aufgrund eingeschränkter Taschenbeweglichkeit kommt es zu einem exzentrischen Jet auf die Aortenwand mit entsprechender Dilatation. Pathogmonomisch ist ein spiralförmiges Flussmuster. Die Fusion der rechts- und links-koronaren Tasche führt zu Turbulenzen im Uhrzeigersinn und zu einer Dilatation der Aortenwurzel, die Fusion der rechts- und nichtkoronaren Tasche dagegen zu Turbulenzen gegen den Uhrzeigersinn mit vermehrter Wandbelastung der Aorta ascendens und des Aortenbogens (18, 19) (Abb. 8). Die Aortenwurzel-Dilatation ist häufig elliptisch, betrifft mehr Männer und ist öfters assoziiert mit einer Aortenklappeninsuffizienz. Aortenkomplikationen treten in 15 Jahren bei 14% mit einem Durchmesser < 40 mm, bei 19% 40–44 mm und bei 47% > 45 mm auf. Nach einem AK-Ersatz benötigen 30% aufgrund zunehmender Aortendilatation im Verlauf einen erneuten Eingriff. Beschrieben wird ein 10-mal erhöhtes Risiko einer Dissektion (Inzidenz gesamt 1.5%, > 50 Jahre 17.4%). Bei 21 Patienten, die während 10 Jahre aufgrund einer AK-Insuffizienz kontrolliert wurden, kam es zu 2 Dissektionen (10%). Patienten mit BAV und Dissektion haben einen grösseren Aorten-Durchmesser im Vergleich zu Patienten ohne BAV oder mit Marfan-Syndrom (5.6 cm vs. 4.97 cm vs. 4.83 cm). Das Grössenwachstum bei degenerativer Aortendilatation beträgt 0.2 mm/Jahr, bei BAV 0.42 mm/Jahr und beim Marfan-Syndrom 0.49 mm/Jahr. Andererseits haben nur 57% der Patienten mit BAV ein Grössenwachstum vs. 80% der Marfan-Patienten.

ABB. 8 Hämodynamische Faktoren des Aorta-ascendens-Aneurysmas



Die Grenzen zum Aorta-ascendens-Ersatz wurden einige Zeit ähnlich gehandhabt wie beim Marfan-Syndrom. Obwohl der Aortendurchmesser bei Patienten mit BAV häufig grösser ist, scheint eine Dissektion nach neueren Daten aber nicht so ein Problem darzustellen wie beim Marfan-Syndrom. Trotz schnellerem Grössenwachstum kommt es bei BAV zu einer ähnlichen Rate von Aorten-Komplikationen wie bei der trikuspiden Aortenklappe. Bei einer AK-Stenose ist das Risiko einer Dissektion aber erhöht (20) (Tab. 4). Demnach hat das Aortenaneurysma bei der BAV trotz grösserem Aortendurchmesser und schnellerem Wachstum eine ähnliche Rate aortaler Komplikationen

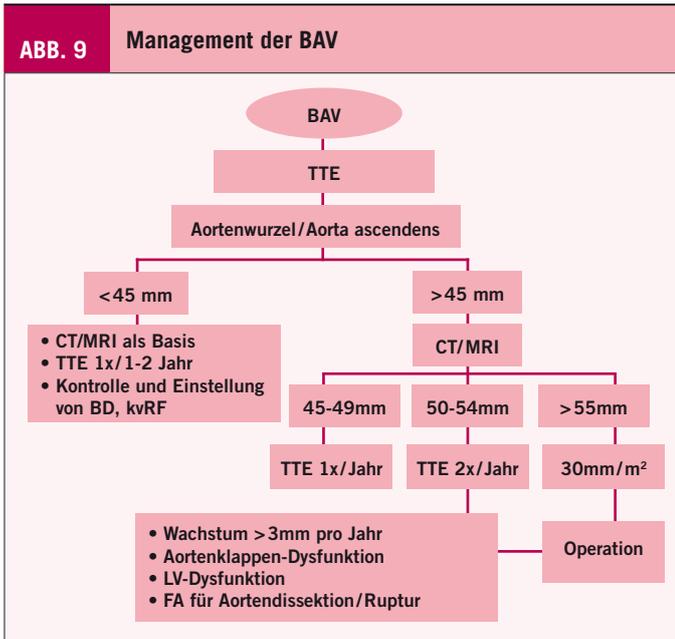
TAB. 4 Aortale Komplikationen

| Event | BAV | TAV | p Value | Odds Ratio (95% CI) |
|--|----------|-------------|-----------------------|---------------------------|
| Aortic dissection | 4 (5.7%) | 38 (8.4%) | 0.4382 | 0.6587 (0.2276 to 1.9060) |
| Aortic rupture | 2 (2.9%) | 15 (3.3%) | 0.8373 | 0.8549 (0.1913 to 3.8214) |
| Aortic rupture or dissection | 6 (8.6%) | 47 (10.4%) | 0.6338 | 0.8059 (0.3310 to 1.9617) |
| Aortic rupture, dissection, or mortality | 6 (8.6%) | 116 (25.7%) | 0.0016 ^a | 0.2707 (0.1142 to 0.6418) |
| Death before operation | 0 (0.0%) | 78 (17.3%) | 0.0002 ^a | N/A |
| Death | 3 (4.3%) | 137 (30.4%) | < 0.0001 ^a | 0.1026 (0.0317 to 0.3320) |
| Aortic size at rupture (mean, cm) | 5.24 | 5.35 | 0.4394 | |

^a Statistically significant at the $p < 0.05$ level.

BAV = bicuspid aortic valve; CI = confidence interval; TAV = tricuspid aortic valve.

ABB. 9 Management der BAV



wie bei trikuspider Aortenklappe. Genetische Disposition, Klappenphänotyp und Klappendysfunktion wie Stenose, Alter, Hypertonie und assoziierte Malformationen bestimmen den Verlauf der Aortopathie.

Management

Die bikuspidale AK-Stenose und Insuffizienz wird wie ein trikuspidales AK-Vitium behandelt. Bei Kindern kann eine Valvuloplastie durchgeführt werden.

Aufgrund neuerer Daten empfiehlt die Europäische Gesellschaft für Kardiologie ESC 2014 ein Aorta-ascendens-Ersatz ab einem Durchmesser über 5.0 cm (21). Die Amerikanische Gesellschaft für Kardiologie ACC/AHA sieht 2014 die Indikation für eine Operation erst ab 5.5 cm; bei positiver FA, Wachstum >0.5 cm/Jahr auch ab 5.0 cm (22). Die Grenzen beziehen sich gleichermaßen auf Aortenwurzel und Aorta ascendens. Bei ovalem Durchmesser wird der grösste Wert verwendet. An die Körperoberflächen adjustierte Indizes sind nicht etabliert. Nach Synthese der bisherigen Erkenntnisse wird folgendes Vorgehen empfohlen (23) (Abb. 9).

Eine Endokarditis-Prophylaxe ist nicht mehr obligat. Empfohlen wird eine gute Zahnhygiene. Die Echokardiographie ist die primäre Untersuchungsmethode für Diagnose und Verlauf. Eine Kontrolle erfolgt je nach Befund alle 1 bis 3 Jahre. Bei Familienangehörigen 1. Grades empfiehlt man einen Screening.

Bei Aortendilatation sollte ein CT oder MRI durchgeführt werden zur Beurteilung der gesamten Aorta thoracalis. Bei guter Korrelation sind echokardiographische Verlaufskontrollen ausreichend. Der Zeitpunkt einer Aorten-Ersatz-Operation (50 vs. 55 mm) sollte individualisiert werden unter Berücksichtigung von Grössenwachstum, Klappendysfunktion, Lebensstil, Komorbidität und Familienanamnese. Der BD sollte gut mit Betablocker oder AT2-Rezeptoren-Blocker eingestellt werden.

Dr. med. Christian Steffen

FA Innere Medizin / Kardiologie FMH
Spital Lachen AG, 8853 Lachen
christian.steffen@spital-lachen.ch

Literatur:

- Royal Collection, Queen Elisabeth II
- Tzemos N. JAMA. 2008; 300(11): 1317-1325
- Kang J-W. JACC: Cardiovas. Imaging 2013; 6/2: 150-61
- Demir M. Intech 2013:335-352
- Fernandez B. JACC Cardiology 2009; 54: 2312-8
- Cripe L. JACC 2004;44:138-43
- Robledo-Carmona J. International Journal of Cardiology 2013; 168: 3443-3449
- Lewin M.B. Circulation 2005; 111:832-834
- Siu S.C. JACC 2010; 55:2789-800
- Muraru D. EHJ – Cardiovascular Imaging; 2012: 1-15
- Michelena H. Circulation 2014; 129: 2691-2704
- Fernandes SM. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2211-4
- Kang JW. J Am Coll Cardiol Img. 2013; 6(2): 150-161
- Michelena HI. Circulation 2008; 117: 2776-84
- Della Corte A. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:1749-57
- Russo C. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 136: 937-42
- Biner S. JACC 2009;24:2288-95
- Bisell MM. Circ Cardiovasc Imaging 2013; 6: 499-507
- Mahadevia R. Circulation. 2014;129:673-682
- Davies R. Ann Thorac Surg 2007; 83: 1338-44
- 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases, European Heart Journal 2014; 8: 1-62
- 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease, J Am Coll Cardiol. 2014; 63: 57-185 (22).
- Evangelista A.M. Heart 2014; 100: 909-15

Take-Home Message

- ◆ Die BAV kommt bei 1–2% aller Menschen vor und unterliegt einem komplexen Erbgang
- ◆ 50% der Träger entwickeln ein AK-Vitium im 50. Lebensjahrzehnt
- ◆ Die 25-Jahres-Rate einer chirurgischen Intervention beträgt 25%
- ◆ Bei 50% sämtlicher AK-Operationen liegt eine BAV zugrunde. 50% haben eine Aortendilatation, 10% eine Aortendissektion, 0.5% eine Endokarditis
- ◆ Ein Aorten-Ersatz wird ab einem Durchmesser von 50 mm empfohlen
- ◆ Eine Endokarditis-Prophylaxe ist nicht mehr obligat

Message à retenir

- ◆ La VAB se produit dans 1-2% de toutes les personnes et elle est soumise à un schéma complexe de l'héritage
- ◆ 50% des porteurs développent un vitium aortique dans la 50^e décennie de leur vie
- ◆ Le taux d'intervention chirurgicale de 25 ans est de 25%
- ◆ Dans 50% de toutes les opérations pour des vices aortiques une VAB est à la base. 50% ont une dilatation aortique, 10% une dissection aortique, 0,5% une endocardite
- ◆ Le remplacement de l'aorte est recommandé à partir d'un diamètre de 50 mm
- ◆ La prophylaxie de l'endocardite n'est plus obligatoire