

Diplomarbeit

**Langzeitmortalität und -morbidity nach prothetischen
Aortenklappenersatz bei Patienten mit isolierter
chronischer Aortenklappeninsuffizienz: Einfluss von
Muskelmasse und linksventrikulärer Geometrie, sowie
anderen, unabhängigen Variablen**

eingereicht von

Martin Wolf

Mat.Nr.: 0433438

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinische Abteilung für Herzchirurgie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Igor Knez

Graz, im April 2010

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, im April 2010

Martin Wolf

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mir während der Verfassung dieser Arbeit zur Seite standen und mich unterstützten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ. Prof. Dr. Igor Knez für die Betreuung und Unterstützung jeglicher Art während der gesamten Zeit unserer Zusammenarbeit.

Weiters möchte ich mich auch Herrn Univ. Prof. Dipl. Ing. Dr. techn. Peter Rehak für die statistischen Analysen danken.

Herzlich bedanke ich mich auch bei den Damen im Herzchirurgischen Sekretariat, welche stets freundlich sich für meine Anliegen Zeit nahmen.

Meinen größten Dank richte ich an meine Eltern, welche mir das Medizinstudium ermöglichten und mir immer zur Seite standen.

Zuletzt möchte ich meiner Freundin Anita danken, die es immer wieder geschafft hat mich zu motivieren.

Zusammenfassung

Einleitung: Der operative Aortenklappenersatz bei massiver aber asymptomatischer Aortenklappeninsuffizienz (Klasse IIa Operationsindikation) und die linksventrikuläre Myokardregression können negativ von den Polymorphismen des Angiotensin Converting Enzyms (ACE), besonders durch den 16 Insertion/Deletion Polymorphismus des ACE Gens, den Methionin-235-Threonin Polymorphismus des Angiotensinogen Gens und den Adenosin-1166C-Cytosin Polymorphismus des Angiotensin AT1-Rezeptor Gens, beeinflusst werden.

Materialien und Methoden: Von 1996 bis 2001 wurden 21 Patienten (Durchschnittsalter 55.1 ± 8.7 Jahre) mit erhaltener guter linksventrikulärer Funktion in die prospektive Studie aufgenommen. Die Langzeitveränderungen der linksventrikulären Geometrie wurden mittels 3D-Cardiac-CT ermittelt (präoperativ, 6, 18 und 36 Monate postoperativ). Die Kontrollen und die Medikation erfolgte gemäß einem klinischen Studienprotokoll. Zusätzlich wurde zur Genotypisierung die DNA der Patienten aus Blutproben isoliert.

Ergebnisse: Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der absoluten myokardialen Masse (LVMMabs von 294 ± 52.9 g auf 188.9 ± 55.8 g, $p < 0.00001$ *) und der myokardialen Masseindex (LVMMI von 154 ± 31.4 g/m² auf 98.8 ± 27.7 g/m², $p < 0.00001$ *). Diese Reduktion war vor allem bei Patienten unter oraler ACE-Hemmer Therapie und bei Patienten mit dem DD-Allel des Insertion/Deletion Polymorphismus des ACE-Gens zu beobachten. Trotz der Intensivierung der medikamentösen Therapie betrug die kardiale Mortalität im Langzeitverlauf 27.6% (FU endete 2009). Die Multiregressionsanalyse identifizierte von den 200 univariaten Variablen einen verspäteten Operationszeitpunkt, eine asymptomatische Extrasystole (LownIV) und eine Medikation aufgrund einer pulmonalen Erkrankung als unabhängige Risikofaktoren an einer kardialen Ursache zu versterben.

Schlussfolgerung: Eine ACE-Hemmer Therapie ist vorteilhaft für Patienten, welche einen Klappenersatz, aufgrund einer chronischen (aber asymptomatischen) Aortenklappeninsuffizienz antreten. ACE Polymorphismen können postoperative Veränderungen der linksventrikulären Geometrie positiv beeinflussen. Die Diskussion über die Klasse IIa Operationsindikation in diesem speziellen Patientengut, im Sinne einer möglichen, aber nicht zwingenden Operation hält nach wie vor an, obwohl ein verlängertes Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Operationszeitpunkt sowie weitere

kardiopulmonale Faktoren einen nachgewiesenen signifikanten Einfluss auf das kardiale Langzeitergebnis haben.

Schlagwörter: Chronische Aortenklappeninsuffizienz, Linksventrikuläre Geometrie, ACE-Polymorphismen

Abstract

Background: Following aortic valve replacement (AVR) for severe but asymptomatic aortic regurgitation (AR; class IIa indication), left ventricular myocardial mass (LVMM) regression can be negatively effected by genetic Angiotensin Converting Enzym (ACE) polymorphisms, in particular ACE 16 Insertion/Deletion, Methionin-Threonin-235-Angiotensinogen and A1166C-Subtype1-Angiotensin-Receptor-Gene polymorphisms.

Materials and Methods: From 1996 to 1999, 21 consecutive patients (mean age 55.1 ± 8.7 years) with preserved good LV function were enrolled in our prospective study. We used 3D-Cardiac-CT to assess long-term changes in left ventricular geometry (preoperatively, 6, 18 and 36 months postoperatively). All patients were controled and medicated according to a predefined clinical protocol. Their ACE genotypes (DD, ID, II) were isolated from routine blood samples.

Results: We found a significant reduction of both absolute LVMM (from 294 ± 52.9 g to 188.9 ± 55.8 g, $p < 0.00001^*$) and indexed LVMM (from 154 ± 31.4 g/m² to 98.8 ± 27.7 g/m², $p < 0.00001^*$), especially in those patients on oral ACE antagonists and DD genotype ACE ins/del. Despite of intensification of medical therapy, long-time cardiac related mortality was 27.6% (FU ended in 2009). Emerging from almost 200 univariate variables, multiregression analysis indicated delayed surgery, asymptomatic Lown IV arrhythmias and medication for obstructive pulmonary disease as independent risk factors for cardiac related death.

Conclusion: ACE antagonist treatment is highly benefical for patients undergoing AVR for chronic (but asymptomatic) aortic regurgitation. Positive postoperative changes in LV geometry might be influenced by determinated ACE polymorphisms. Nevertheless, an ongoing discussion about the sufficiency of a class IIa indication for surgery (rather a “can”, but not a “must”) in this specific patient group is necessary, whereas delay between diagnosis and intervention, as well as other cardiopulmonary factors were shown to have significant impact on long-term cardiac related outcome.

Key words: Chronic aortic regurgitation, left ventriculare geometry, ACE-polymorphism,

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Chronische Aortenklappeninsuffizienz	9
1.1.1	Ursachen der Aortenklappeninsuffizienz	9
1.1.2	Verlauf, Prognose und Komplikationen	10
1.2	Das linksventrikuläre Myokard bei chronischer Aortenklappeninsuffizienz	12
1.2.1	Die linksventrikuläre Hypertrophie bei chronischer Aortenklappeninsuffizienz 12	
1.2.1.1	Pathogenese der linksventrikulären Hypertrophie bei chronischer Aortenklappeninsuffizienz	12
1.2.1.2	Die myokardiale Hypertrophie – die mechanischen, neuronalen und endokrinen Einflussfaktoren.....	14
1.2.1.3	Intrazelluläre Proteinsynthese im Rahmen der myokardialer Hypertrophie ...	17
1.2.1.4	Genetische Faktoren und die myokardiale Masse	18
1.2.1.5	Einfluss des Geschlechts auf die linksventrikuläre Masse.....	20
1.2.2	Die Perfusion des Myokards bei chronischer Aortenklappeninsuffizienz	21
1.3	Therapie der Aortenklappeninsuffizienz	21
1.3.1	Das Management der Aortenklappeninsuffizienz	21
1.3.2	Operative Therapie	24
1.3.3	Konservative Therapie.....	25
2	Material und Methodik	27
2.1	Das Patientenkollektiv	27
2.2	Ablauf der Studie	27
2.3	Operation	28
2.3.1	Präoperatives Management und Anästhesieverfahren	28
2.3.2	Operatives Management	29
2.3.3	Postoperatives Management	30
2.4	Datenerfassung - verwendete diagnostische Verfahren zur Bestimmung der linksventrikulären Geometrie und der hämodynamischen Parameter	31
2.4.1	Elektronenstrahl-Tomographie	31
2.4.2	Echokardiographie	31
2.5	Erhobene Parameter	33

2.5.1	Parameter der linksventrikulären Geometrie	33
2.5.1.1	Primäre Parameter der linksventrikulären Geometrie	33
2.5.1.1.1	Linksventrikuläre Volumina	33
2.5.1.1.2	Absolute linksventrikuläre Masse und Masseindex	34
2.5.1.1.3	Linksventrikuläre Volumina und ihre Indizes	35
2.5.1.2	Sekundäre Parameter der linksventrikulären Geometrie	36
2.5.1.2.1	Kontrastmittelverhalten, pulmonal-aortale Transitzeit und aortale Gipfelzeit	36
2.5.1.2.2	Globale myokardiale Perfusion	37
2.5.1.2.3	Wanddicken und maximale systolische Wanddickenänderung	37
2.5.2	Parameter der linksventrikulären Hämodynamik	38
2.5.2.1	Linksventrikulärer Ausflusstrakt und effektive Klappenöffnungsfläche	38
2.5.2.2	Gradienten (ΔP_{max} und ΔP_{mean}) des linksventrikulären Ausflusstraktes	38
2.5.3	Kreatinin	39
2.5.4	Genetische Polymorphismen	40
2.6	Statistische Auswertung	40
3	Ergebnisse	41
3.1	Demographie des Patientenkollektives	41
3.2	Postoperativer Verlauf des Patientenkollektivs anhand der linksventrikulären Geometrie und Hämodynamik	43
3.3	Das Patientenkollektiv im Follow-up	46
3.3.1	Analyse des Patientenkollektivs im Jahr 2009	46
3.3.2	Univariate Analyse	48
3.3.3	Multivariate Analyse	50
3.3.4	Relatives Risiko	51
4	Diskussion	52
4.1	Patientenkollektiv	52
4.2	Ergebnisse	52
4.3	Diskussion zum Thema	53
4.4	Studienlimitation	55
4.5	Schlussfolgerung	55
5	Literaturangabe	55

1 Einleitung

1.1 Chronische Aortenklappeninsuffizienz

1.1.1 Ursachen der Aortenklappeninsuffizienz

Die Aortenklappeninsuffizienz ist eine ätiologisch heterogene Schlussunfähigkeit der Aortenklappe, welche einen Rückstrom von Blut aus der Aorta in den linken Ventrikel in der Diastole zu Folge hat. Bei der chronischen Aortenklappeninsuffizienz verursacht der Rückstrom sowohl eine Volumshypertrophie als auch eine Dilatation des linken Ventrikels (1).

Die für die diastolische Regurgitation verantwortliche Schlussunfähigkeit der Aortenklappe rührt von Veränderungen der Taschenklappen oder der umgebenden Strukturen wie der Aortenwurzel oder des Aortenrings oder von beiden her (1).

Erkrankungen, welche in erster Linie die Taschenklappen betreffen sind bikuspidale Aortenklappen und weitere angeborene Fehlbildungen der Herzklappen. Vor allem aber werden die Taschenklappen im Rahmen der atherosklerotischen oder rheumatischen Degeneration, einer infektiösen Endokarditis, einer Bindegewebserkrankung, des Antiphospholipid Syndroms und durch den Gebrauch von Anorexiemitteln affiziert. Die Klappen können auch durch Traumen gegen die Brustwand wie Dezelerationstraumen beschädigt werden (1).

Zu den Erkrankungen, welche eher den Aortenring oder die Aortenwurzel betreffen, zählen die idiopathische Aortenwurzeldilatation, die aortoannuläre Ektasie, das Marfan Syndrom, das Ehlers-Danlos Syndrom, die Osteogenesis Imperfecta, die Aortendissektion, die syphilitische Aortitis und verschiedene Bindegewebserkrankungen (1).

Gewisse Erkrankungen, wie die Spondylitis ankylosans (Mb. Bechterew), können beide Strukturen, die Taschenklappen als auch die Aortenwurzel, betreffen. Die bikuspidale Aortenklappe ist gewöhnlich als angeborene Klappenabnormalität zusätzlich mit einer Erweiterung der Aortenwurzel verbunden (1).

Die Prävalenz der Aortenklappeninsuffizienz steigt linear mit der Größe der Aortenwurzel (2). In diesem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, dass die diastolische Regurgitation unabhängig von ihrer Ätiologie für eine fortschreitende Erweiterung der Aortenwurzel verantwortlich ist und diese wiederum den Rückstrom von Blut ständig vermehrt (1).

Die rheumatische Degeneration ist die Hauptursache der Aortenklappeninsuffizienz in Entwicklungsländern, während in Westeuropa und Nordamerika die angeborenen Klappenfehler (Biskuspidale Aortenklappen) und die degenerative Erkrankungen, einschließlich der Aortoannuläre Ektasie, die führenden Ursachen sind (3).

1.1.2 Verlauf, Prognose und Komplikationen

Im Gegensatz zur akuten Aortenklappeninsuffizienz, bei welcher die mittlere Überlebenszeit nur sechs Monate beträgt, ist bei der chronischen Aortenklappeninsuffizienz ein von Jahren andauernder Verlauf die Regel (4).

Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Aortenklappeninsuffizienz haben, wenn sich der Zustand der Klappen nicht verschlechtert, eine annähernd normale Lebenserwartung (4).

Patienten mit einem mäßigen Schweregrad dieses Herzfehlers sind oft erstaunlich lange beschwerdefrei, selbst Leistungssport in technischen Disziplinen, nicht so sehr in Konditionsdisziplinen, werden kardial gut toleriert (4).

Das größte Risiko für diese Patienten ist eine bakterielle Endokarditis, welche die Situation verkompliziert, oder eine weitere Degeneration der Klappen zu erleiden, welche eine Progression der Krankheit zur Folge hat (4). Denn wenn die Klappeninsuffizienz fortschreitet, beträgt die Sterblichkeitsrate nach zehn Jahren annähernd 15% (5).

Aber auch Patienten mit einer massiven Aortenklappeninsuffizienz können für viele Jahre asymptomatisch bleiben. In über 80% der Fälle tritt die Aortenklappeninsuffizienz zwischen dem 21. und 50. Lebensjahr in Erscheinung (4).

Bezüglich der Prognose asymptomatischer Patienten mit schwerer chronischer Aortenklappeninsuffizienz und normaler linksventrikulärer Funktion zeigten verschiedene

prospektive Studien, dass die Entwicklung einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion langsam voran schreitet (0,5-3,4%/Jahr) (4).

Im Rahmen der Progression der Aortenklappeninsuffizienz werden Patienten mit einer Häufigkeit von 3,0-6,2%/Jahr symptomatisch, erleiden eine linksventrikuläre Dysfunktion oder versterben. Der plötzliche Herztod betrifft selten asymptomatische Patienten (< 0,2%/Jahr) (4) und scheint bevorzugt bei massiv dilatierten linken Ventrikeln (LV enddiastolischer Durchmesser >80mm) aufzutreten (6).

Einerseits ist es möglich, dass die linksventrikuläre Dysfunktion zuerst nur unter Anstrengung und erst im weiteren Verlauf auch unter Ruhe erscheint und schließlich die Herzinsuffizienz folgt. Andererseits können Symptome auch schon auftreten, wenn die linksventrikuläre systolische Pumpfunktion noch normal ist (5).

Patienten, welche zu Beginn der Beobachtungen schon eine linksventrikuläre Dysfunktion aufzeigten, entwickelten mit einer Häufigkeit von 25%/Jahr Symptome.

Treten Symptome am Patienten auf, ist die weitere Prognose mit einer jährlichen Mortalität von 10%/Jahr deutlich eingeschränkt. Dem symptomatischem Stadium oder der linksventrikulären Dysfunktion geht eine Phase der linksventrikulären Dilatation voraus (4).

Zusammenfassend sind als wichtige Prädiktoren für die Prognose ein vergrößerter linker Ventrikel (erhöhte linksventrikuläre endsystolische und enddiastolische Durchmesser als auch Volumen) sowie die Ejektionsfraktion zu nennen(4).

1.2 Das linksventrikuläre Myokard bei chronischer Aortenklappeninsuffizienz

1.2.1 Die linksventrikuläre Hypertrophie bei chronischer Aortenklappeninsuffizienz

1.2.1.1 Pathogenese der linksventrikulären Hypertrophie bei chronischer Aortenklappeninsuffizienz

Durch die Schlussunfähigkeit der Aortenklappe während der Diastole kommt es zu einem kontinuierlichen Rückstrom von Blut aus der Aorta in den linken Ventrikel. Dieser pathologische Vorgang führt zu einer chronischen Volumbelastung des linken Ventrikels (1).

Die Schwere der Volumbelastung entspricht also der Menge des zurückfließenden Blutes, wird als Regurgitationsvolumen bezeichnet, und ist somit direkt von der Größe der Insuffizienzfläche, der Diastolendauer und von der diastolischen Druckdifferenz zwischen Aorta und linker Kammer abhängig. Dem zu Folge verursacht ein kleines „Leck“ in der Aortenklappe nur eine geringe Volumbelastung, während ein größeres Regurgitationsvolumen eine massivere linksventrikuläre Volumbelastung als auch Kammerdilatation verursacht (1).

Die Volumbelastung, welche im Rahmen der chronischen Aortenklappeninsuffizienz, aber auch bei Mitralsuffizienz oder Anämie vorzufinden ist, erzeugt eine Verlängerung der Myozyten durch eine Replikation der Sarkomere in Serie und eine Zunahme des linksventrikulären Volumen. Diese Strukturveränderung ist als exzentrische Hypertrophie bekannt und zeigt eine Dilatation des Ventrikels mit einer gleichzeitigen Abnahme des Wanddicke – Kammerquotienten. Dadurch ist es dem Herzen möglich ein höheres Schlagvolumen auszuwerfen (1).

Gleichzeitig führt dieser kompensatorische Mechanismus wiederum zu einer linksventrikulären Druckbelastung, welche Folge des erhöhten Aortendruck ist, weil die linke Kammer nun während der Systole das physiologische Schlagvolumen als auch das regurgitierte Blutvolumen auswirft. Auf diese Druckbelastung reagiert der Ventrikel mit einer

Vergrößerung der Myozytenbreite durch parallele Addition der Sarkomere und die Wanddicke wächst im Sinne einer konzentrischen Hypertrophie (1,7).

Im Rahmen einer langsamen Progression der Aortenklappeninsuffizienz stimuliert also die kombinierte Druck- und Volumsbelastung eine konzentrische aber auch eine exzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass sich die Aortenklappeninsuffizienz von anderen Herzvitien, wie der Mitralklappeninsuffizienz, welche nur eine Volumsbelastung, ohne Druckbelastung induziert und auch über keine normale Wanddicke des linken Ventrikels verfügt, unterscheidet (8). Bei der Mitralklappeninsuffizienz entleert sich nämlich der Ventrikel aufgrund der undichten Mitralklappe auch in den linken Vorhof, sodass die Nachlast hier geringer ist als bei der Aortenklappeninsuffizienz (9).

Auch im Vergleich zur Aortenstenose, welche sich als reine Druckbelastung, ohne Volumsbelastung, auf den linken Ventrikel auswirkt, unterscheidet sich die Aortenklappeninsuffizienz.

Nach einem Jahre langem Krankheitsverlauf erreicht der Patient das chronisch kompensierte Stadium. Der exzentrisch hypertrophierte Ventrikel mit erhöhter Vorlast hat eine große Zunahme des enddiastolischen Volumen zu Folge. Weil die Funktion des Herzmuskels in diesem Stadium des Krankheitsprozesses normal erhalten ist, kann der linke Ventrikel ein sehr großes totales Schlagvolumen auswerfen. Dieses große totale Schlagvolumen ermöglicht es das Vorwärtsschlagvolumen trotz des großen Regurgitationsvolumen aufrecht zu erhalten.

Der exzentrisch vergrößerte Ventrikel ermöglicht auch, dass die Füllungsdrücke in dieser Phase niedrig sind und somit die Patienten in den meisten Fällen, sogar auch während sportlicher Aktivitäten, asymptomatisch sind (8).

Das große Schlagvolumen verursacht einen hohen systolischen Blutdruck, welcher einen Großteil der Symptome ausmacht (10).

Bei lang bestehender chronischer Aortenklappeninsuffizienz erreicht das Herz durch den kompensatorischen Prozess der Hypertrophie eine gewisse Größe und ist nicht mehr in der Lage das Schlagvolumen auszuwerfen. Die Ventrikelcompliance nimmt ab, wodurch der enddiastolische Ventrikeldruck sowie das endsystolische Ventrikelvolumen steigen und die Ejektionsfraktion und das Schlagvolumen abnehmen (8). Der Anstieg des enddiastolischen

Ventrikeldrucks hat eine Zunahme des Drucks im linken Vorhof als auch einen pulmonalen Hypertonus zu Folge (11).

1.2.1.2 Die myokardiale Hypertrophie – die mechanischen, neuronalen und endokrinen Einflussfaktoren

Kardiale Myozyten, welche einer zusätzlichen externen mechanischen Belastung ausgesetzt sind, antworten mit einer Hypertrophie der myokardialen Masse (12). Diese myokardiale Hypertrophie ist durch eine Zunahme der individuellen Zellgröße ohne Zellteilung charakterisiert und wird durch Veränderungen in der Genexpression als auch extrazellulären Matrix begleitet (13).

Generell wird der Prozess, in welchen das ventrikuläre Myokard Veränderungen in der Struktur und Funktion erfährt, als „Remodeling“ bezeichnet (14). Der genaue Ablauf liegt in der Natur des zugrunde liegenden Stimulus.

Grundlegend wird das myokardiale „Remodeling“ als ein normaler Prozess des Alterns angesehen und auch als nützlicher Adaptionsmechanismus für erhöhte körperliche Anforderungen, wie zum Beispiel im Rahmen athletischen Trainings, vermutet. Tritt nun das „Remodeling“ in Folge eines pathologischen Stimulus auf, ist es auf kurze Sicht wahrscheinlich auch als adaptive Reaktion des Myokards zu werten, welche aber langfristig trotzdem einen maladaptiven Weg einschlagen und in einer myokardialen Dysfunktion enden wird (14). Der Prozess des „Remodeling“ beinhaltet eine Menge an molekularen und zellulären Veränderungen.

Zahlreiche Studien haben die Mechanismen, welche zur Entwicklung der myokardialen Hypertrophie beitragen, erforscht und festgestellt, dass initiale Signale und unterschiedliche Konzentrationen an Wachstumsfaktoren, vasoaktiver Peptide, Proteine und Hormone mehrere Kopplungsmechanismen über transmembranöse Rezeptoren und Ionenkanäle als auch intrazellulären Signalwege nützen, um die am Ende dieser Kette stehende Proteinsynthese durch Up,- und Downregulation bestimmter Gene zu beeinflussen (15)(16).

Die mechanische Beanspruchung des Myokards durch Volums- oder Druckbelastung scheint die Hauptursache für die Entwicklung der Hypertrophie zu sein. Obwohl einige Studien auch die Beteiligung der Adrenorezeptoren an der durch Volumsbelastung hervorgerufenen

Hypertrophie aufzeigten, wird die mechanische Dehnung per se als initialer Stimulus gedeutet.

Die Hinweise für diese Vermutung wurden von in-vitro Studien, in welchen die Dehnung „untätiger“ Muskeln die Proteinsynthese erhöhte, als auch von in-vivo Studien, in welchen durch die Volumbelastung sogar denervierte Katzenherzen hypertrophierten, erbracht.

Außerdem ist zu erwähnen, dass das Dehnen von Kardiomyozyten eine Erhöhung der Proteinsynthese und spezifischer Genexpression ohne Beteiligung neuronaler und humoraler Faktoren induzierte (14).

Die Aktivität des sympathische Nervensystem, wie schon zuvor erwähnt, hat eine stimulierende Eigenschaft auf das Myokard. In vitro, konnte festgestellt werden, dass der primär sympathische Neurotransmitter Noradrenalin das Wachstum von kardialen Myozyten induziert und fetale Gene reaktiviert (14).

Ähnlich wie das Noradrenalin, hat auch das Angiotensin, neben den indirekten Auswirkungen auf das Myokard über die vaskulären und metabolischen Regulationsmechanismen, auch direkte trophische Effekte. Angiotensin erhöht die Proteinsynthese in Myozyten und die DNA-Synthese in kardialen Fibroblasten. Zusätzlich konnte in Kulturen gezeigt werden, dass Angiotensin sogar die Apoptose von Myozyten begünstigt. Die genannten Effekte können aber mittels AT1-Rezeptorblocker unterbunden werden.

Das komplette Renin-Angiotensin-System (RAS) ist auch im Myokard vertreten und gewisse Bestandteile, wie die Konzentration der Angiotensinogen mRNA und die Dichte der Angiotensin Rezeptoren, sind im Rahmen der myokardialen Hypertrophie erhöht. In-vitro Experimente zeigten, dass Myozyten unter Dehnung Angiotensin sezernieren und dadurch die Effekte am Myokard auch autokrin übermitteln (14).

Ein weiteres stark vasokonstriktorisches Peptid, welches alternierende Auswirkungen auf das myozytäre Zellwachstum als auch den Phenotyp haben kann, ist Endothelin-1. In Rattenherzen verursachte Endothelin-1 schon nach 24 Stunden ein Zellhypertrophie und induzierte die Umwandlung von Myosin-2-Leichtketten in kontraktile Einheiten. Ähnlich dem Angiotensin, kann Endothelin-1 auch in mehreren Zellen des Myokard produziert werden, wodurch Endothelin-1 und ihre Rezeptoren im Rahmen der myokardialen Hypertrophie vermehrt expremiert werden. Somit wird auch vermutet, dass Endothelin-1 als auto,- und parakrine Mediator fungiert (14).

Gian Gastone et al. konnten eine Beteiligung bestimmter Wachstumsfaktoren, vasoaktiver Peptide und Hormone an der linksventrikulären Hypertrophie bestätigen, sowie deren Auftreten in Abhängigkeit von der Art der hämodynamischen Belastung als auch der funktionellen Gegebenheiten nachweisen (15). Grundlegend zeigten ihre Messungen im Rahmen kompensierter Hypertrophien von Aortenstenosen und Aortenklappeninsuffizienzen erhöhte Konzentrationen an IGF-1 und ET-1. Diese erhöhten Formationen können rein in Abhängigkeit der vermehrten linksventrikulären Belastung gesehen werden, weil keine erhöhten Konzentrationen dieser Peptide in Patienten mit Mitralstenosen oder erhöhten Pulmonalarteriendruck nachgewiesen werden konnten.

Die Messungen zeigten auch das ET-1 nur bei Aortenstenosen erhöht war, was aus hämodynamischer Perspektive als selektiver Stimulus des Myokards auf die vermehrte Druckbelastung zu werten ist.

Im Vergleich dazu ist IGF-1 bei Aortenstenosen als auch Aortenklappeninsuffizienzen erhöht und gilt somit wahrscheinlich als nicht selektive Antwort des Myokards auf die vermehrte Arbeitsleistung.

Daraus ist zu schließen, dass unterschiedliche mechanische Kräfte selektiv die Genexpression regulieren und somit verschiedene Wachstumsfaktoren induzieren können.

IGF-1 wird vermutet, für die Erhaltung der ventrikulären Kontraktilität verantwortlich zu sein (15).

Bei Patienten mit verschlechterter ventrikulärer Kontraktilität wurden deutliche Abfälle der Konzentrationen von IGF-1 und ET-1, aber dafür ein Anstieg des Angiotensin2 gemessen. Die positive Korrelation von Angiotensin2 mit der Verschlechterung der ventrikulären Funktion untermauert die schon zuvor erwähnten Vermutungen, dass Angiotensin2 hauptsächlich für die Entwicklung der Myokardfibrose verantwortlich ist und chronisch erhöhte Angiotensin2 Konzentrationen sogar die Apoptose von Myozyten begünstigen.

Deshalb kann Angiotensin2 nicht als Wachstumsfaktor für die myokardiale Hypertrophie angesehen werden, sondern ist eher Ausdruck der kardialen Maladaptation durch die vermehrte Arbeitsleistung (15).

In diesem Rahmen ergibt sich die Bedeutung von unterschiedlichen Plasmakonzentrationen des Angiotensin2 und des Angiotensin Converting Enzyms für das linksventrikuläre Myokard und die Hypertrophieentstehung, die bei bestimmten Genotypen der ACE-Polymorphismen zu beobachten sind.

1.2.1.3 Intrazelluläre Proteinsynthese im Rahmen der myokardialer Hypertrophie

Der Hauptmechanismus für die Vermehrung der myokardialen Masse ist die Hypertrophie der einzelnen Myozyten (14), welche durch Veränderungen in der myofibrillären Proteinsynthese und Umsatzrate entsteht (17).

Die myofibrillären Proteine bestehen aus einer Gruppe von katalytischen Proteinen und Strukturproteinen, welche sich zu Myofibrillen, den sich kontrahierenden Organellen der Herzmuskelzelle zusammensetzen. Veränderungen der Herzmuskelmasse als Folge von abnormen Füllungszuständen sind auf Veränderungen der Zusammensetzung dieser Proteine in ihrer Größe und Anzahl zurückzuführen. In einem gesunden Herzen befinden sich die myofibrillären Proteine, wie auch alle anderen intrazellulären Proteine, der Herzmuskelzellen in einem dynamischen Prozess kontinuierlicher Synthese und Degradation und somit bleibt die linksventrikuläre Masse unverändert (17).

Die Entwicklung der linksventrikulären Hypertrophie ist, auf Ebene der Proteine gesehen, eine Imbalance zwischen Proteinsynthese und Degradation. Wird das Wachstum nun durch eine Erhöhung der Proteinsynthese oder durch eine Verminderung der Proteindegradation erreicht (18)?

Auf diese Fragestellung hin wurden Untersuchungen durchgeführt und als Resultat ist die auftretende Hypertrophiereaktion des linken Ventrikels aus biochemischer Sicht in zwei Phasen einzuteilen.

In der ersten Phase kommt es innerhalb einer Woche nach Induktion der aortalen Regurgitation, aufgrund einer erhöhten Gesamtprotein- und Myosin-Schwerketten-Synthese bei gleichzeitig verminderter Degradation zu einem raschen linksventrikulären Wachstum.

Diese Phase geht nach zwei bis drei Monaten in die zweite langsam progressive Wachstumsphase über. Das anschließend vorherrschende Stadium ist durch die reduzierte Rate von Proteinsynthese und -degradation gekennzeichnet. Da die Abbaurate stärker reduziert ist als die Syntheserate bleibt die Hypertrophie erhalten bzw. nimmt sogar noch weiter zu.

Anschließend stellt sich aber wieder ein Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau (Plateau) ein (18).

1.2.1.4 Genetische Faktoren und die myokardiale Masse

Der Einfluss genetischer Variationen auf das kardiovaskuläre System ist vor allem für die Polymorphismen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) beschrieben.

Im letzten Jahrzehnt wurden 3 Variationen im RAAS besonders untersucht und abgehandelt:

- *der Insertion/Deletion (I/D) Polymorphismus des ACE-Gens*
- *der M235T Polymorphismus des Angiotensinogen Gens*
- *der A1166C Polymorphismus des Angiotensin AT1-Rezeptor Gens*

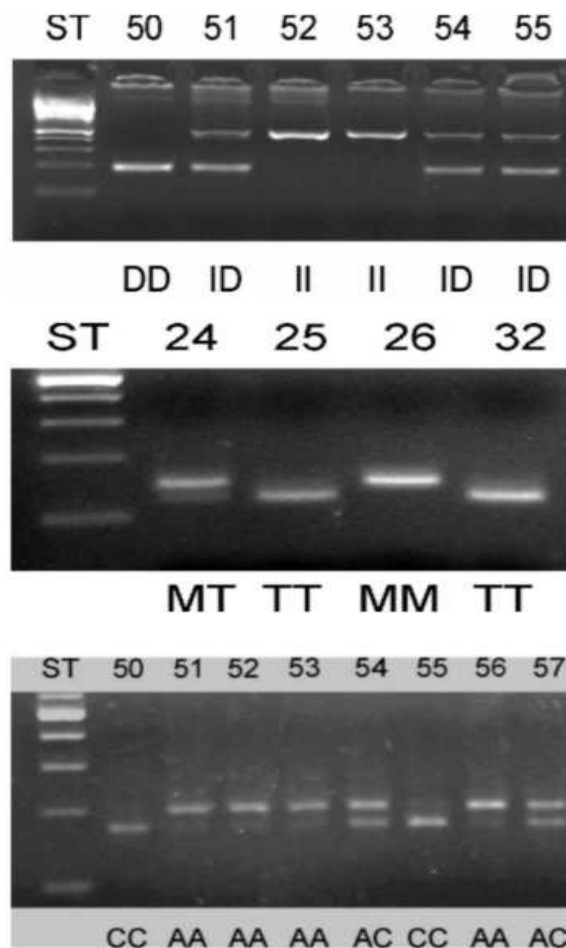


Abbildung 1: Gelelektrophorese zur Identifikation der drei Polymorphismen, Verweis an Herrn Univ.-Prof. Dr. Igor Knez (Originalbild)

Der markanteste Polymorphismus im ACE-Gen ist durch die Anwesenheit (= Insertion) oder Abwesenheit (= Deletion) eines 287 Basen langen Doppelstrangs am Intron 16 gekennzeichnet (= I/D Polymorphismus des ACE-Gens).

Es ergeben sich also drei Konstellationen dieses Polymorphismus: Homozygotie für die Insertion (II) sowie für die Deletion (DD) und Heterozygotie (ID) mit einem Allel, welches die Insertion, also die 287 lange Basenkette trägt, und einem zweitem Allel, mit der Deletion. In Abhängigkeit dieses I/D Polymorphismus wurden unterschiedlich hohe Spiegel an ACE im Plasma und im Gewebe festgestellt. Die Polymorphismen, welche eine oder beide Deletionen aufweisen, haben 25% und 50% höhere ACE-Konzentrationen als der II-Genotyp (19).

Ein weiterer mehrfach untersuchter Polymorphismus ist der M235T Polymorphismus des Angiotensinogen Gens. Es handelt sich um eine Missense Mutation, welche einen Austausch von Methionin durch Threonin an der Position 235 zu Folge hat. Die resultierenden drei Genotypen des Polymorphismus haben unterschiedliche Plasmakonzentrationen an Angiotensinogen vorzuweisen, wobei die Plasmakonzentrationen bei T235 Homozygoten um 10-20% höher sind als bei M235 Homozygoten (19).

Der Adenosin-1166-Cytosin-Polymorphismus (A1166C) betrifft das Gen des Subtyps I des Angiotensin2 Rezeptors. Bei dieser genetischen Variante kommt es zu einer Transversion von Adenosin durch Cytosin an Position 1166 der 3' unübersetzten Region des AT1-Rezeptor Gens.

Ein ausreichender Beweis, welcher einen Einfluss der Genmutation, besonders bei dem C-Allel des Polymorphismus beschreibt, konnte noch nicht erbracht werden (19).

Das Angiotensin2 ist der potentielle Mediator, mit welchem das RAAS seinen Einfluss auf das Myokard und dessen pathologischen Veränderungen sowie den daraus resultierenden kardiovaskulären Ereignissen geltend macht.

Obwohl zahlreiche Untersuchungen die möglichen Assoziationen des ACE I/D Polymorphismus mit kardiovaskulären Erkrankungen untersucht haben, herrscht ein Mangel an jenen Studien, welche den tatsächlichen Einfluss der erhöhten ACE Konzentration beim D-Allel des I/D Polymorphismus auf die Angiotensin2 Konzentration beschreiben.

Zu diesem Thema verfügbare Veröffentlichungen konnten keine Unterschiede der Plasma Angiotensin2 Spiegel zwischen dem II, ID und DD Polymorphismus.

Dasselbe Ergebnis zeigte die einzige Studie, welche den M235T Polymorphismus mit der Angiotensin2 Plasmakonzentration in Beziehung brachte (19). Auch beim A1166C Polymorphismus konnten keine genotyp-abhängigen Unterschiede der Plasmakonzentrationen an Angiotensin2 festgestellt werden.

Es stellt sich die Frage nach möglichen Mechanismen, welche die Angiotensin2 Konzentrationen von den Polymorphismen unbeeinflusst zu scheinen lassen. Denn einer 50% Erhöhung des ACE sollte theoretisch eine 50% erhöhte Angiotensin1 zu Angiotensin2 Konversion folgen.

Nur die folgenden Beobachtungen in Bezug auf die drei Polymorphismen konnten durchwegs einheitlich gemacht werden:

- die erhöhten ACE-Konzentrationen bei Trägern der D-Allele des I/D Polymorphismus des ACE Gens
- die erhöhten Angiotensinogen Konzentrationen bei Trägern der Angiotensinogen T235 Variante

Ein überzeugender Beweis für eine Beziehung zwischen der AT1 Rezeptor Dichte und/oder Funktion und der AT1 Rezeptor C Allele konnte noch nicht erbracht werden. Der Beleg einer erhöhten Angiotensin 1-2 Konversion bei erhöhten ACE Konzentrationen (wie beim ACE DD Polymorphismus) ist ebenfalls mangelnd (19,20).

1.2.1.5 Einfluss des Geschlechts auf die linksventrikuläre Masse

Es ist allgemein bekannt, dass sich kardiovaskuläre Erkrankungen bei Frauen auf anderem Weg manifestieren, als dies bei Männern der Fall ist (21). Geschlechtsbezogene Unterschiede können daher eine wichtige Rolle spielen, in welcher Weise sich der Ventrikel an eine Belastung adaptiert (22) und weiterführend auch die Therapie sowie das operative Ergebnis beeinflussen (23).

Rhode et al. untersuchte die linksventrikuläre Geometrie männlicher und weiblicher Patienten mit Aortenstenose, Aortenklappeninsuffizienz und kombinierten Herzvitien vor

Aortenklappenersatz und stellte fest, dass Männer über eine größere linksventrikuläre Masse als auch linksventrikulären Masseindex verfügen. Frauen hingegen waren geringfügig älter, hatten eine bessere linksventrikuläre Funktion, gemessen an der Ejektionsfraktion, und auch einen höheren linksventrikulären Masse/Volumen-Quotienten. Die prominentesten geschlechtsspezifischen Unterschiede des Quotienten von Masse und Volumen zeigten sich bei Patienten mit Aortenstenose, während sie bei Patienten mit kombinierten Aortenklappenitium geringer ausfielen und bei reiner Aortenklappeninsuffizienz nicht evident waren (22).

1.2.2 Die Perfusion des Myokards bei chronischer Aortenklappeninsuffizienz

Im Rahmen der myokardialen Hypertrophie steigt der Koronarfluss in Ruhe an, während der maximal erreichbare koronare Fluss gleich bleibt und es somit zu einer Reduktion der Koronarreserve kommt. Durch die Hypertrophie entstehen zusätzlich auch eine Verlängerung der Diffusionsstrecke sowie eine Minderung des koronaren Perfusionsdruckes. Diese morphologischen Veränderungen bedingen das Auftreten der sogenannten Angina pectoris als Symptom der Aortenklappeninsuffizienz.

Unmittelbar nach operativer Korrektur insuffizienter Aortenklappen, erfolgt eine Abnahme des Koronarflusses in Ruhe und eine Zunahme des Perfusionsdruckes (24).

1.3 Therapie der Aortenklappeninsuffizienz

1.3.1 Das Management der Aortenklappeninsuffizienz

Nachdem die Aortenklappeninsuffizienz durch eine physikalische Untersuchung oder Echokardiographie festgestellt worden ist, folgt als nächster Schritt die Bestimmung des Schweregrades. In den meisten Fällen wird der Echo-Doppler als diagnostisches Verfahren angewandt. In seltenen Ausnahmefällen, in welchen die Echokardiographie keine sichere Interpretation zulässt, ist der Einsatz des cardiac MRI (CMRI) notwendig. Alternativ besteht auch die Möglichkeit eine Aortographie durchzuführen (3).

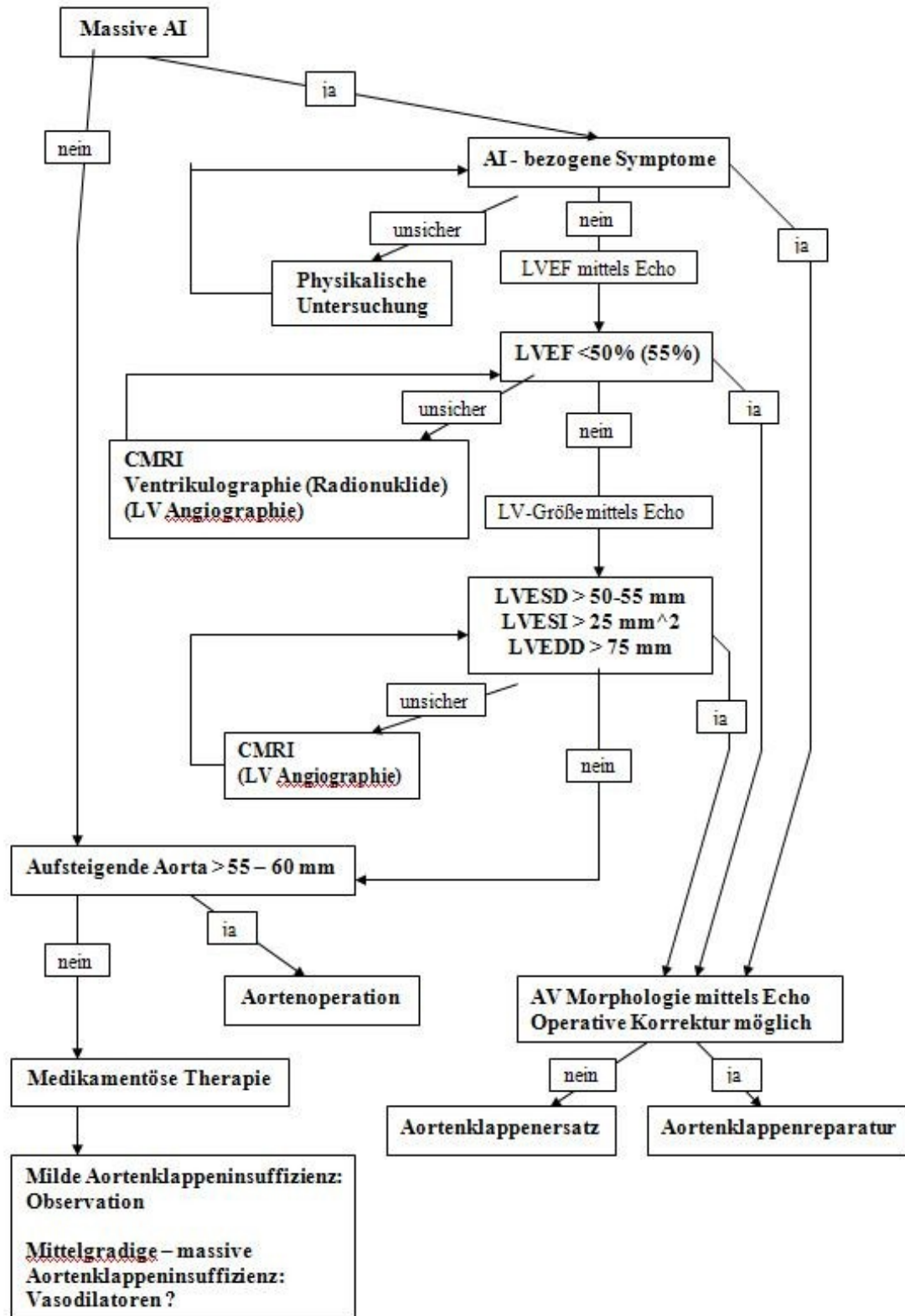


Abbildung 2: Management der Aortenklappeninsuffizienz

Im Falle einer massiven Aortenklappeninsuffizienz ist das Auftreten von Symptomen für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen entscheidend (3).

Das Auftreten von Symptomen indiziert den operativen Aortenklappenersatz (25).

Bei definitiv asymptomatischen Patienten muss im weiteren Verlauf die linksventrikuläre Funktion erfasst werden. Wenn die linksventrikuläre Funktion, definitionsgemäß Ejection fraction $<50\%$, beeinträchtigt ist, wird eine Operation empfohlen (26).

Asymptomatische Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion aber vergrößerten linken Ventrikel sollten für eine Operation in Frage kommen, um die myokardiale Funktion aufrecht zu erhalten.

Vor allem wenn der endsystolische Durchmesser ESD $>55\text{mm}$ (27) ($>50\text{ mm}$ in den European Guidelines (28)), oder der enddiastolische Durchmesser EDD $>75\text{mm}$ ($>70\text{mm}$) oder der endsystolische Index $>25\text{mm}/\text{m}^2$ überschreitet, ist eine Operation angezeigt.

Auch in Abwesenheit einer schweren Aortenklappeninsuffizienz, ist eine prophylaktische Operation, im Falle eines Aneurysma der Aortenwurzel, dessen Durchmesser 55mm überschreitet, indiziert (28).

Bei Patienten mit mild bis mäßig ausgeprägten Aortenklappeninsuffizienz ist eine jährliche Kontrolle sowie eine alle zwei Jahre durchgeführte Echokardiographie ausreichend (28).

1.3.2 Operative Therapie

<u>Operationsindikationen bei Aortenklappeninsuffizienz</u>	
	Klasse
<u>Massive Aortenklappeninsuffizienz</u>	
Symptomatische Patienten (Dyspnoe ,NYHA II, III, IV oder AP)	IB
Asymptomatische Patienten mit LVEF <50% in Ruhe	IB
Patienten mit CABG, Operation der aufsteigenden Aorta oder einer anderen Klappe	IC
Asymptomatische Patienten mit einer LVEF >50% im Ruhezustand und massiver LV Dilatation:	
EDV >70mm oder	IIaC
ESD >50mm (oder >25mm/m ² BSA)	IIaC
<u>Unabhängig vom Schweregrad der Aortenklappeninsuffizienz</u>	
Patienten mit einer Erkrankung der Aortenwurzel und maximalen aortalen Durchmesser von:	
>45 mm bei Patienten mit Marfan Syndrom	IC
>50 mm bei Patienten mit bikuspiden Klappen	IIaC
>55 mm bei anderen Patienten	IIaC

Tabelle 1: Operationsindikationen der Aortenklappeninsuffizienz (ESC-Guidelines)

Trotz der eindeutig definierten Indikationen (Tabelle 1) für die chirurgische Therapie der Aortenklappeninsuffizienz wird der Zeitpunkt teilweise kontrovers diskutiert.

Ein frühzeitig durchgeführter Aortenklappenersatz bedeutet für einen Großteil der Patienten mit minimaler Verschlechterung der linksventrikulären Funktion nur ein geringes Risiko sowie eine postoperative Verbesserung der Symptome.

Das Abwarten der operativen Korrektur führt zu einer Dilatation des Ventrikels und einer Verschlechterung der systolischen Funktion, was mit einem erhöhten perioperativen Risiko einhergeht. Die chirurgische Therapie verliert an Benefit, weil die verschlechterte linksventrikuläre Funktion zu diesem Zeitpunkt irreversibel ist.

Der Aortenklappenersatz wird bereits bei asymptomatischen Patienten, vor allem wenn eine Progredienz des enddiastolischen Volumens zu vermerken ist, empfohlen (25,29).

1.3.3 Konservative Therapie

Die konservative Therapie beruht auf der Gabe von vasodilatierenden Medikamenten, mit dem Ziel das Vorwärtsschlagvolumen zu verbessern und das Regurgitationsvolumen zu vermindern. Diese Maßnahmen sollen eine Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Volumens, der Wandspannung und der Nachlast zu Folge haben, damit die linksventrikuläre systolische Funktion erhalten bleibt und die Reduktion der linksventrikulären Masse eintreten kann (27).

Grundsätzlich gibt es drei potentielle Anwendungsgebiete für vasoaktive Medikamente auf dem Gebiet der schweren chronischen Aorteninsuffizienz:

- 1.) Die Behandlung von Patienten mit massiver Aortenklappeninsuffizienz, welche Symptome und/oder eine linksventrikuläre Dysfunktion aufweisen und aufgrund zusätzlicher kardialer oder nichtkardialer Faktoren für eine Operation nicht geeignet sind.
- 2.) Die Verbesserung der hämodynamischen Situation bei Patienten mit Symptomen einer schweren Herzinsuffizienz und einer massiven linksventrikulären als kurzfristige Therapie zur Überrückung zum Aortenklappenersatz.
- 3.) Die Verlängerung des kompensierten Stadiums asymptomatischer Patienten, welche zwar über volumenbelastete linke Ventrikel aber über normale systolische Funktion verfügen (27).

Vor allem auf diesem Gebiet ist der therapeutische Vorteil des Einsatzes von Vasodilatoren zum Erhalt der systolischen Funktion umstritten.

Scognamiglio et al. verglichen in einer Studie Nifedipin und Digoxin und stellten fest, dass Probanden, welche mit Nifedipin therapiert wurden weniger Symptome und linksventrikuläre Dysfunktionen entwickelten und zusätzlich nach sechs Jahren sich nur 15% einem operativen Aortenklappenersatz unterziehen mussten, als die 34% der Digoxin-Gruppe (30). Ähnliche Erfolge wurden auch von ACE-Hemmern und anderen Vasodilatoren berichtet.

Diese vermeintlichen positiven Auswirkungen konnten von Evangelista et al. nicht bestätigt werden. In ihrer Nifedipin und Enalapril vergleichenden placebokontrollierten Studie an 95 asymptomatischen Patienten mit schwerer Aortenklappeninsuffizienz gelang es nicht zu zeigen, dass Vasodilatoren das Regurgitationsvolumen sowie die linksventrikuläre Größe verringern, die Notwendigkeit der Operation aufgeschoben, noch eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion erzielt werden konnte (31).

2 Material und Methodik

2.1 Das Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus allen Patienten, welche sich im Zeitraum von Dezember 1996 bis Jänner 2001 an der klinischen Abteilung für Herzchirurgie im Landeskrankenhaus Graz einen operativen Aortenklappenersatz unterzogen und keine der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten.

Ausschlusskriterien:

- bekannte Kontrastmittelallergie
- Aortenstenose (valvulär)
- mit Aortenstenose kombinierte Aortenklappeninsuffizienz
- diagnostizierte Aortenklappeninsuffizienz in Kombination mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpleistung (EF < 50%)
- akute Endokarditis
- Notwendigkeit assoziierter operativer Eingriffe der Aorta ascendens
- zusätzliche Eingriffe an Mitral- oder Trikuspidalklappe
- Reoperation

Somit wurden 21 Patienten mit isolierter chronischer Aortenklappeninsuffizienz in die Untersuchung aufgenommen.

2.2 Ablauf der Studie

Die 21 Patienten mit isolierter chronischer Aortenklappeninsuffizienz wurden präoperativ und zu drei postoperativen Zeitpunkten kardiochirurgisch untersucht.

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik (Zeitpunkt T0) wurde bei jedem Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG), eine transthorakale Doppler-Echokardiographie, ein Thorax-Röntgen, eine Herzkatheteruntersuchung (Koronarangiographie und Ventrikulographie) und eine Elektronenstrahl-Tomographie (EBT-Aufnahmen) sowie Ultraschalluntersuchungen der

Karotiden veranlasst. Ziel dieser umfassenden Untersuchungen war in erster Linie die Ermittlung der Parameter der linksventrikulären Geometrie und Hämodynamik sowie auch die Feststellung angeborener und erworbener, operationsabhängiger und- unabhängiger Risikofaktoren.

Postoperativ wurden zu drei festgelegten Zeitpunkten (T1 = 3-4 Monate postoperativ, T2 = 16-20 Monate postoperativ, T3 = 24-30 Monate postoperativ) die Parameter der linksventrikulären Geometrie und Hämodynamik der 21 Patienten mittels Doppler-Echokardiographie und Elektronenstrahl-Tomographie zur Verlaufskontrolle bestimmt.

2009 erfolgte die erneute Kontaktaufnahme mit den Patienten und ihren Hausärzten. Auf diese Weise gelang es, die 21 Krankengeschichten weiterzuführen, beziehungsweise zu vervollständigen. Durch die Hilfe der Hausärzte konnten die Todesursachen (kardial oder nicht kardial bedingt) der verstorbenen Patienten eruiert werden. Da der Ablauf der Studie gemäß dem durch die Ethikkommission der Karl-Frazens-Universität Graz genehmigten Studienprotokoll (Protokollnummer 07-070/B ex 96/97) erfolgte, wurde die erneute Kontaktaufnahme zu den Patienten durch Herrn Univ. Prof. Dr. Igor Knez persönlich in den klinischen Sprechstunden durchgeführt. Jährliche Kontrollen bezüglich Mortalität wurden entsprechend der jährlichen Überspielung der Patientendaten über ein Qualitätskontrollsystem mit dem österreichischen statistischen Zentralamt abgeglichen. Die Daten wurden bezüglich Namen und Herkunft verschlüsselt und unter der Kontrolle von Herrn Univ. Prof. Dr. Igor Knez so an den Verfasser der Diplomarbeit bzw. an Herrn Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Peter Rehak zur statischen Verarbeitung anonym weitergereicht.

2.3 Operation

2.3.1 Präoperatives Management und Anästhesieverfahren

Als Prämedikation erhielten die Patienten 2 mg Flunitrazepam. Zur Narkoseeinleitung wurden Etomidat 300 mg/kg Körpergewicht und Fentanyl 10 µg/kg Körpergewicht sowie 0,3mg/kg Körpergewicht Pancuroniumbromid als Muskelrelaxans verabreicht.

Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit Isofluran, wobei Fentanyl in Bolusdosen zwischen 50 und 100 µg bis 0,5 % des Atemzugsvolumens beigefügt wurden.

Intraoperativ umfasste das Monitoring des Patienten eine Elektrokardiographie (EKG), arterielle, zentralvenöse und pulmonalarterielle Blutdruckmessungen, eine Kapnometrie und eine Pulsoxymetrie.

2.3.2 Operatives Management

Für die Durchführung des operativen Aortenklappenersatzes standen sechs Chirurgen der klinischen Abteilung für Herzchirurgie an der Universitätsklinik Graz zu Verfügung, welche den Patienten durch Zufallsprinzip zugeteilt wurden. Die klinischen Ergebnisse der Operationen wurden für die Qualitätskontrolle mit dem Programm Data Ease® Version 4.53, Data Ease® International Incorporation, USA analysiert. Knez et al. verglich in Untersuchungen 1000 Klappenersatzoperationen an der klinischen Abteilung für Herzchirurgie an der Universitätsklinik Graz seit dem Jahr 1989 und konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen den klinischen Ergebnissen der einzelnen Chirurgen feststellen (32).

Der kardiopulmonale Bypass wurde mittels Membranoxygenator unter mäßiger systemischer Hypothermie (32°) des Patienten durchgeführt. Zur Myokardprotektion wurde nach aortaler Klemmung eine St. Thomas-Kardioplegielösung (500-800 ml) antegrad in die Ostien der Koronararterien instilliert und mittels topischer Kühlung aufrechterhalten.

Die Beurteilung der Pathomorphologie der exzidierten Aortenklappe erfolgte intraoperativ makroskopisch und umfasste postoperativ makro- und histopathologische Untersuchungsmethoden.

Als Prothese für den Aortenklappenersatz wurde die mechanischen Doppelflügelklappen vom Typ der CarboMedics® Prosthetic Heart Valve (Sulzer CarboMedics® Inc., Austin, Texas, USA), gelegentlich auch die Top-Hat-Variante dieses Klappentyps, implantiert.



Abbildung 3: Mechanische Doppelflügelklappe vom Typ der CarboMedics® Prosthetic Heart Valve (Sulzer CarboMedics® Inc., Austin, Texas, USA) Originalbild Verweis an Herrn Univ. Prof. Dr. Igor Knez (Originalbild)

Bei der Implantation der mechanischen Klappen verwendeten die sechs Chirurgen gemäß dem Studienprotokoll, jene Klappenprothesen mit größtmöglichem Durchmesser, ohne den anatomischen Klappenansatzring zu dilatieren oder chirurgisch zu erweitern.

Zur Fixierung der mechanischen Klappe am Klappenanulus wurden widerlagerarmierten Ti-Cron 2.0 – Matratzennähten (Sherwood-Davis & Geck, St. Louis, MO, USA) verwendet und durch Rotation in situ zum Septum orientiert.

2.3.3 Postoperatives Management

Innerhalb der ersten 12 Stunden postoperativ wurde eine Heparintherapie bis zum Anstieg der partiellen Thromboplastinzeit auf das 1,7 bis 2,2-fache ihres Kontrollwertes eingeleitet. Überlappend wurde in den ersten 48 Stunden eine orale Antikoagulation verabreicht, bis die Prothrombinzeit (INR) sich auf 16-20% einpendelte. Bei Entlassung standen die Patienten unter permanenter Warfarintherapie.

2.4 Datenerfassung - verwendete diagnostische Verfahren zur Bestimmung der linksventrikulären Geometrie und der hämodynamischen Parameter

2.4.1 Elektronenstrahl-Tomographie

Die Elektronenstrahltomographie zeichnet sich als exakteste Methode zur Bestimmung der linksventrikulären myokardialen Volumina und Massen aus. Die hohe Präzision, der EBT ermittelten Volumina und Massen, wird durch die rasche Geschwindigkeit der Bildgebung, der räumlich guten Auflösung und der vernachlässigbar geringen Interobserver- und Intraobserver-Variabilität gewährleistet und ist in mehreren autoptischen Studien nachgewiesen (32-34) worden.

Durchführung der Elektronenstrahl-Tomographie

Die Durchführung der Elektronenstrahl-Tomographie erfolgte zu den Zeitpunkten T0, T1, T2, T3 mit dem EKG-getriggertem EBT-Gerät Imatron® C-150 L (Imatron® Inc. San Francisco, Kalifornien, USA).

Der Untersuchungsvorgang wurde nach den speziellen Bestimmungen, eines für Untersuchungen des Herzens entwickelten Studienprotokolls der Radiologischen Universitätsklinik Graz, durchgeführt.

Die Effektivdosis eines gesamten Untersuchungsdurchlaufs betrug für jeden Patienten 9 Millisievert. Zur Kontrastierung gewisser Aufnahmen erfolgte die intravenöse Applikation eines nichtionischen Kontrastmittels in der Menge (Visapaque® der Firma Nycomed Austria Ges.m.b.H Linz, Oberösterreich) von 200 – 230 Milliliter

2.4.2 Echokardiographie

Zur Beurteilung der linksventrikulären Morphologie als auch ihrer funktionellen und hämodynamischen Gegebenheiten bieten sich die Echokardiographie sowie die Linksherzkatheteruntersuchung als anerkannte Diagnostika an. In der vorliegenden Arbeit wurde die Echokardiographie der Linksherzkatheteruntersuchung, welche sich aufgrund ihrer Invasivität nicht für wiederholte Untersuchungsvorgänge eignete, vorgezogen. In diesem

Zusammenhang ist anzumerken, dass die Echokardiographie nur ein Hilfsdiagnostikum darstellte und nur zur Bestimmung der hämodynamischen Parameter verwendet wurde.

Durchführung der Ultraschalluntersuchung

Die Durchführung der Ultraschalluntersuchungen erfolgte zu den Zeitpunkten T0, T1, T2, T3 im Anschluss an die Elektronenstrahl-Tomographie-Untersuchung von zwei unabhängigen Kardiologen.

Als Untersuchungsgerät für die Echokardiographie diente das Ultraschallgerät GE Vingmed 800R mit 3,25 MHz Schallkopf (General Electric® Ultrasound Europe, Horten, Norwegen).

Im Rahmen der echokardiographischen Untersuchung wird der linke Ventrikel in zwei Schnittebenen eingeteilt. Der sogenannte „short axis view“ Kurzachsenschnitt ist ein Querschnitt durch das Herz und zur Flussrichtung des Blutes. Der Längsachsenschnitt (long axis view) ist ein parallel zum Blutstrom gerichtete Schnittebene und somit die Seitenansicht.

Es folgte die echokardiographische Bestimmung des linksventrikulären Ausflusstraktes mittels M-Mode-Technik, anschließend die Berechnung der Querfläche des linksventrikulären Ausflusstraktes sowie der effektiven Klappenöffnungsfläche. Zur Feststellung der Spitzengeschwindigkeit wurde der cw-Doppler herangezogen.

Die an der Aortenklappenprothese gemessenen Geschwindigkeiten wurden zur Berechnung gemäß dem im Kapitel 2.5.2.1 beschriebenen Verfahren, herangezogen.

2.5 Erhobene Parameter

2.5.1 Parameter der linksventrikulären Geometrie

Die Parameter der linksventrikulären Geometrie wurden mittels Elektronenstrahl-Tomographie gemessen und in primäre und sekundäre Parameter der linksventrikulären Geometrie eingeteilt.

2.5.1.1 Primäre Parameter der linksventrikulären Geometrie

2.5.1.1.1 Linksventrikuläre Volumina

Mathematische Modelle wie das kubische Regressionsmodell nach Woythaler oder das hemisphärische Zylindermodell nach Wyatt, beinhalten die Annäherung der geometrischen Form des Ventrikels an räumliche Figuren, deren Volumenformeln bekannt sind. Daher können sie zwar zur Berechnung von linksventrikulären Volumina herangezogen werden, doch kommt es oft zu Ungenauigkeiten der Resultate. Besonders strukturelle Unregelmäßigkeiten des Ventrikels, wie eine linksventrikuläre Dilatation oder aneurysmatische Erweiterungen, führen zu starken Abweichungen bei der Erfassung des Ventrikelvolumens (33).

Die Lösung dieses Problems war die Entwicklung von Formeln, um die Modelle umgehen zu können. Allen voran geht die Simpson-Formel mit ihren modifizierten Variationen, welche komplexe mathematische Korrekturgleichungen aufweisen (35,36).

Bei Anwendung der Simpson-Formel werden die Durchmesser des Ventrikels von der Basis bis zum Apex in Schichten in gewissen Abständen vermessen. Mit Hilfe der Ellipsenformel wird anschließend die Fläche einer Schicht berechnet. Die Fläche multipliziert mit den bekannten Schichtdicken ergeben Scheiben, welche summiert als Ergebnis das Volumen des Ventrikels aufzeigen.

In dieser Studie diente eine auf den Simpson-Modellen aufbauende, vereinfachte Formel zur Berechnung der linksventrikulären Volumina als auch der absoluten linksventrikulären Masse, welche lediglich die Bestimmung eines äußeren und inneren longitudinalen (LD, Id)

sowie transversalen Durchmesser (TD, td) aus den Tomographiebildern in der Systole (sys) und der Diastole (dias) erforderte (32).

$$DV = \pi / 6 \cdot LD_{dias} \cdot TD^2_{dias}$$

$$SV = \pi / 6 \cdot LD_{sys} \cdot TD^2_{sys}$$

$$EDV = \pi / 6 \cdot ld_{sys} \cdot td^2_{dias}$$

$$ESV = \pi / 6 \cdot ld_{sys} \cdot td^2_{sys}$$

Äußere Durchmesser: LD_{sys} , LD_{dias} , TD_{sys} , TD_{dias} ,

Innere Durchmesser: ld_{sys} , ld_{dias} , td_{sys} , td_{dias}

Auf diese Weise konnten das endsystolische und –diastolische innere Volumen als primäre Parameter der linksventrikulären Geometrie, aus statistischer Perspektive mit gleichem Ergebnis, aber vereinfacht errechnet werden, als die aufwendige Simpson-Formel, auf der sie aufbauen. Es wurden in diesem Rahmen das systolische und diastolische Volumen für die Berechnung der linksventrikulären Masse mitbestimmt.

2.5.1.1.2 Absolute linksventrikuläre Masse und Masseindex

Die linksventrikuläre Masse erweist sich als geeigneter Parameter zur Feststellung des natürlichen Verlaufs einer Herzklappenerkrankung, sowie zur Kontrolle des Effektes einer therapeutischen Intervention (33).

Zur Erfassung der linksventrikulären Masse werden die Durchmesser des linken Ventrikels enddiastolischen und endsystolisch mit und ohne Myokard vermessen und anschließend die Volumina des gesamten Ventrikels (einschließlich der Myokardwand) sowie die reine linksventrikuläre Kavität errechnet. Nach Subtraktion der beiden Volumina erhält man das Volumen des Myokards.

Das spezifische Gewicht des myokardialen Gewebes beträgt $1,05\text{g/m}^3$ und ergibt nach Multiplikation des Myokardvolumens die gesuchte absolute linksventrikuläre myokardiale Masse (LVMMabs) (32).

$$LVMM_{abs} = 1,05 \cdot (DV - EDV) + 1,05 \cdot (SV - ESV) \cdot 0,5$$

Der linksventrikuläre Massenindex stellt die Beziehung der myokardialen Masse zur Körperoberfläche dar, wobei die absolute linksventrikuläre Masse durch die Körperoberfläche (BSA = body surface area) dividiert wird. Der Index erleichtert die Beurteilung der linksventrikulären Geometrie. Die Körperoberfläche kann aus Normogrammen abgelesen werden.

$$\text{LVMMI} = \text{LVMMabs}/\text{BSA}$$

2.5.1.1.3 Linksventrikuläre Volumina und ihre Indizes

Die globale systolische linksventrikuläre Pumpfunktion wird von folgenden vier Parameter beschrieben: Schlagvolumen, Herzzeitvolumen und endsystolisches sowie diastolisches Volumen.

Das normale enddiastolische Volumen beträgt 105 ± 5 ml, von welchem in der Systole das Schlagvolumen (SV) von 70 ± 5 ml ausgeworfen wird (diese ausgeworfene Volumen als prozentueller Anteil des gesamten endsystolischen linksventrikulären Volumen wird als Ejektionsfraktion (EF) bezeichnet), sodass endsystolisch immer ein gewisses Restvolumen, im Normalfall 30 ± 5 ml im Ventrikel zurückbleibt.

$$\text{SV} = \text{EDV} - \text{ESV}$$

Das Herzzeitvolumen (HZV) ergibt sich aus dem Schlagvolumen und der Herzfrequenz einer Minute und liegt bei $5 \pm 0,5$ l/min.

$$\text{HZV} = \text{SV} \cdot \text{HF}$$

Analog zum Massenindex können folgende Indizes der linksventrikulären Volumina auf die Körperoberfläche bezogen, errechnet werden:

- *enddiastolischer Volumenindex*
- *endsystolischer Volumenindex*
- *Schlagvolumenindex*

Der Index ist das Ergebnis der Division der jeweils entsprechende Werte durch die Körperoberfläche (BSA) in cm^2 , welche standardisierten Tabellen zu entnehmen sind.

Es wurde auch ein Index von linksventrikulärer Masse zu enddiastolischem Volumen (Index LVMM/EDV) erfasst, dessen Normalwert $1,25 \pm 0,1$ g/ml beträgt.

2.5.1.2 Sekundäre Parameter der linksventrikulären Geometrie

2.5.1.2.1 Kontrastmittelverhalten, pulmonal-aortale Transitzeit und aortale Gipfelzeit

Die hämodynamischen Eigenschaften eines Kontrastmittels gleichen nach Applikation ins menschliche Gefäßsystem jenen des Blutes (37). Durchfließt das Kontrastmittel das Gefäßsystem eines sogenannten Single Input-/ Single Output-Organ, verlässt annähernd die selbe Menge an Kontrastmittel das Organ wie es zuvor betreten hat. Nur ein vernachlässigbar geringer Anteil geht aufgrund der Diffusion in das Interstitium verloren. Dieses Kontrastmittelverhalten aufgrund des beschriebenen Kreislaufs in einem Gefäßsystem entspricht in der vorliegenden Arbeit dem Lungenkreislauf.

Die Transitzeit ist jene Zeit, die ein Kontrastmittel benötigt um einen, durch zwei definierten Punkten (Ein- und Austrittspunkt) bestimmten Abschnitt eines Gefäßsystem zu durchfließen. Da die Kontrastmittelmoleküle beim Durchwandern des Gefäßsystems unterschiedliche Geschwindigkeiten und Wegstrecken aufweisen, und daher auch zu unterschiedlichen Zeiten das Gefäßsystem verlassen, erhält man nicht nur einen Wert für die Transitzeit. Das Ergebnis des Gesamtverhaltens aller Kontrastmittelmoleküle äußert sich daher an einem definierten Messpunkt als Konzentrationsverteilungskurve der Transitzeiten.

Bei der pulmonal-aortale Transitzeit werden als Messpunkte der Truncus pulmonalis zu Beginn und die Aorta am Ende des Gefäßsystems gewählt. Somit entspricht sie dem Zeitintervall zwischen den Gipfelzeiten der beiden Messpunkte und ist zugleich ein Maß für die mittlere Flussgeschwindigkeit.

Als Gipfelzeit bezeichnet man das Zeitintervall zwischen dem Moment der Kontrastmittelinjektion bis hin zu jenem Zeitpunkt, an welchem das erste Kontrastmittelmaximum an einem der beiden Messorte erreicht wird. Da der zweite

Messpunkt in der Aorta liegt, wird die bis dahin vergangene Zeit als aortale Gipfelzeit bezeichnet und dauert bei normaler linksventrikulärer Pumpfunktion 15 ± 2 Sekunden.

Die pulmonal-aortale Transitzeit und aortale Gipfelzeit entsprechen in der vorliegenden Arbeit den Flussgeschwindigkeiten im großen und kleinen Kreislauf.

2.5.1.2.2 Globale myokardiale Perfusion

Zur Quantifizierung der Myokardperfusion werden Bilder im Mehrschichtmodus in Kurzachsenschnitt aufgenommen und die interessierenden Regionen im Myokard markiert. Nach Bestimmung von Zeit-Dichte-Kurven dieser Regionen kann schließlich die myokardiale Perfusion mittels der Perfusionsgleichung nach Miles errechnet werden (38).

Unter physiologischen Bedingungen wird das Myokard mit 75 ± 10 ml/100g/min durchblutet.

2.5.1.2.3 Wanddicken und maximale systolische Wanddickenänderung

Der strukturelle Aufbau des Myokards ist durch longitudinal und zirkulär sowie schräg orientierte Kardiomyozyten gekennzeichnet. Die Verkürzung der longitudinal und zirkulär angeordneten Muskelfasern führt in der Systole zu einer Verdickung des Myokards (39).

Diese morphologische Veränderung in der Austreibungsphase eignet sich zur Bewertung der myokardialen Kontraktion und der linksventrikulären Funktion (40).

Im Kurz- als auch im Längsachsenschnitt werden alle Schnittebene ausgehend vom Mittelpunkt des Herzens hin zum Endokard und Epikard im Winkelabstand von 30° in Segmente geteilt und deren Distanz endsystolisch und enddiastolisch gemessen. Die Differenz der beiden Entfernungen gibt die absolute Wanddickenänderung an. Durch Differenzierung der systolischen Wanddickenzunahme aller Segmente resultiert die maximale systolische Wanddickenänderung.

2.5.2 Parameter der linksventrikulären Hämodynamik

Die Bestimmung der Parameter der linksventrikulären Hämodynamik erfolgte mittels Echokardiographie.

2.5.2.1 Linksventrikulärer Ausflusstrakt und effektive Klappenöffnungsfläche

Die Bestimmung der effektiven Klappenöffnungsfläche (effective orifice area, EOA) einer prothetischen Klappe kann durch Umformen der folgenden Gleichung¹ in Gleichung², auf dem Kontinuitätsprinzip beruhend, errechnet werden:

$$\boxed{A1 \cdot v1 = A2 \cdot v2} \quad \rightarrow \quad \boxed{EOA = VR \cdot LVOT}$$

v1: subvalvuläre (= linksventrikuläre Ausflusstrakt) mittlere Flussgeschwindigkeit

v2: die mittlere Flussgeschwindigkeit unmittelbar oberhalb der Aortenklappe

A1: LVOT

A2: EOA

Der bei der Umformung resultierende Quotient $v1/v2$ wird als Geschwindigkeitsquotient (VR, velocity ratio) bezeichnet.

A1 ist die Querfläche des linksventrikulären Ausflusstraktes (=left ventricular outflow tract, LVOT, subvalvuläre Querfläche). Unter der Annahme, dass der Aortenring eine kreisrunde Struktur ist, wird dessen Durchmesser echokardiographisch bestimmt und anschließend in die Formel für eine Kreisfläche eingesetzt.

Die Bestimmung der Flussgeschwindigkeiten v1 und v2 erfolgte durch Doppler-Echokardiographie.

A2 entspricht der gesuchten (effektiven) Öffnungsfläche der Klappe (EOA).

2.5.2.2 Gradienten (ΔP_{max} und ΔP_{mean}) des linksventrikulären Ausflusstraktes

Stenosen führen zu Verminderungen der Querschnittsfläche eines Gefäßes wodurch die Druckenergie des Blutflusses aufgrund ihrer Umwandlung in kinetische Energie abnimmt. Das Blut wird beschleunigt und es kommt zu einem Druckverlust hinter der Verengung. Die

Geschwindigkeitsdifferenz vor und hinter einer Stenose oder Klappe steht in Zusammenhang mit dem Druckunterschied, in der vorliegenden Arbeit als transvalvulärer Druckgradient zu deuten, welcher mittels der Bernoulli-Gleichung berechnet werden kann.

$$\Delta p = \frac{1}{2} \cdot \rho \cdot (v_2^2 - v_1^2)$$

Δp : transvalvuläre Druckgradient

ρ : spezifische Dichte von Blut

v_1 : prästenotisch oder subvalvuläre Geschwindigkeit

v_2 : poststenotisch

Der Druckgradient ändert sich aufgrund des pulsatilen Blutflusses und den dadurch schwankenden Geschwindigkeiten kontinuierlich.

Aus diesem Grund wurde der Spitzengradient ΔP_{max} definiert, welcher durch die höchste Druckdifferenz während der Herzaktion kennzeichnet.

Der mittlere Druckgradient ΔP_{mean} ist der mittlere Druck über die Dauer der vollständigen Herzaktion

Der Blutstrom erreicht oberhalb der Aortenklappe so hohe Geschwindigkeiten, welche nur mittels continuous wave-Doppler genau bestimmt werden können. Um dann den Druckgradienten zu bestimmen, muss die modifizierte Bernoulli-Gleichung benutzt werden.

2.5.3 Kreatinin

Zur Beurteilung der Funktionalität des großen und kleinen Kreislaufs erwies sich Kreatinin als ein geeigneter klinischer Parameter. Es konnte eine Korrelation zwischen Mortalität beziehungsweise Morbidität nach operativen Aortenklappenersatz und dem postoperativen Kreatininwert festgestellt werden. Aus diesem Grund steht uns Kreatinin zur Abschätzung der Situation des Herz-Kreislauf-Systems prä-, peri- und postoperativ zu Verfügung und lässt auch eine Beurteilung des postoperativen Ergebnisses zu. Beträgt das Serumkreatinin präoperativ $>200\mu\text{mol/l}$ steigt der Scorewert um zwei Punkte im European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) an (41).

Kreatinin wird bis zu einem Wert von 1,1 mg/dl als normal definiert.

2.5.4 Genetische Polymorphismen

Um einen möglichen Einfluss genetischer Variationen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems auf die Regression der linksventrikulären Masse feststellen und analysieren zu können, wurden die Polymorphismen unserer Probanden mit reiner Aorteninsuffizienz bestimmt.

Focus der Bestimmungsverfahren lag auf jenen Genotypen, welche unterschiedliche Plasmakonzentrationen an ACE und Angiotensin hervorrufen; der I/D Polymorphismus des ACE-Gens und der A1166C-Polymorphismus des Subtyps 1 des Angiotensin-Rezeptor-Gens. Zur Bestimmung wurde venöses Blut in EDTA-Röhrchen entnommen, daraus die DNA isoliert, mittels PCR (Polymerasekettenreaktion) vervielfältigt und schließlich in der Gel-Elektrophorese auf zweiprozentigem Agarose-Gel aufgetrennt. Das Ergebnis wurde mittels Western Blot visualisiert und abgelesen.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit dem NCSS 2007 Software Paket (NCSS Statistical Software, Kaysville, UT, USA) ausgeführt.

Die erhobenen Parameter der Patienten wurden einerseits in qualitative und kategorische und andererseits in quantitative Variablen eingeteilt. Unter qualitativen Variablen werden präoperative Medikationen oder kombiniert durchgeführte Operationen eingeordnet. Zu kategorischen Variablen zählt man Eigenschaften, sodass entsprechend dieser Variabel das untersuchte Patientenkollektiv in Kategorien unterteilt werden kann (NYHA-Klassen, Euroscore).

Quantitative Variablen sind zum Beispiel: die linksventrikuläre Masse oder die Volumina.

Folgende Methoden wurden für die statistische Auswertung verwendet:

- 1.) Kaplan Meier log Ranktest und Cox Regression
- 2.) Deskriptive (explorative) Statistik
- 3.) Varianzanalyse (ANOVA) für den Zeitverlauf der quantitativen Variablen

3 Ergebnisse

3.1 Demographie des Patientenkollektives

Demographie der Patienten n = 21		
Demographische Variablen	Mittelwert	min. - max.
präoperativ		
Alter	55,1 +/- 8,7	42,0 - 75,0
Größe (cm)	175,0 +/- 7,4	161,0 - 191,0
Gewicht (kg)	78,0 +/- 12,8	56,0 - 105,0
Körperoberfläche (m ²)	1,93 +/- 0,17	1,58 - 2,29
Kreatinin präoperativ (mg/dl)	1,22 +/- 0,21	0,9 - 1,7
geometrische Klappenöffnungsfläche (cm²)		
geometrische Klappenöffnungsfläche (cm ²)	2,93 +/- 0,54	2,07 - 3,98
effektive Klappenöffnungsfläche (cm²)		
effektive Klappenöffnungsfläche (cm ²)	1,93 +/- 8,59	1,55 - 2,9
Index der geom. Klappenöffnungsfläche (cm²/m²)		
Index der geom. Klappenöffnungsfläche (cm ² /m ²)	1,5 +/- 5,63	1,19 - 2,15
Index der effek. Klappenöffnungsfläche (cm²/m²)		
Index der effek. Klappenöffnungsfläche (cm ² /m ²)	1,0 +/- 0,18	0,79 - 1,55
intraoperativ		
kardiopulmonale Bypasszeit (min)	80,52 +/- 21,17	53,0 - 134,0
aortale Klemmzeit	57,23 +/- 11,37	35,0 - 72,0
Beatmungsdauer	6,76 +/- 2,6	4,0 - 15,0
postoperativ		
maximaler postoperativer Druckgradient (mmHg)	31,09 +/- 15,14	14,0 - 65,0
mittlerer postoperativer Druckgradient (mmHg)	17,85 +/- 9,09	7,0 - 38,0

Tabelle 2: Demographische Variablen des Patientenkollektivs

Herzkatheteruntersuchung der Patienten n = 21		
Variablen	Mittelwert	min. - max.
systolischer Aortendruck (mmHg)	145,8 +/- 12,46	122,0 - 175,0
diastolischer Aortendruck (mmHg)	61,21 +/- 15,79	30,0 - 85,0
systolischer Pulmonalarteriendruck (mmHg)	33,42 +/- 13,07	19,0 - 76,0
mittlerer Pulmonalarteriendruck (mmHg)	21,57 +/- 9,56	12,0 - 48,0
diastolischer Pulmonalarteriendruck (mmHg)	13,66 +/- 7,56	6,0 - 35,0
Pulmonalvenenwiderstand (Wood Units)	2,45 +/- 1,37	0,94 - 6,5
Totaler pulmonaler Gefäßwiderstand (Wood Units)	5,86 +/- 2,44	2,36 - 10,93
Herzzeitvolumen (l/min)	4,8 +/- 1,13	2,71 - 7,0
Herzzeitvolumenindex (l/min/m ²)	2,48 +/- 0,55	1,38 - 3,75

Tabelle 3: Patientendaten der Herzkatheteruntersuchung

3.2 Postoperativer Verlauf des Patientenkollektivs anhand der linksventrikulären Geometrie und Hämodynamik

<u>Primäre Parameter der linksventrikulären Geometrie</u>				
	T0	T1	T2	T3
EDV (ml)	245,9 ± 76,5	156,2 ± 66,1	138,6 ± 58,7	140,5 ± 58,8
EDV Index (ml/m ²)	129,3 ± 41,5	82,1 ± 34,7	73,4 ± 32,0	74,5 ± 32,2
ESV (ml)	112,7 ± 68,9	63,7 ± 61,3	57,1 ± 52,4	54,9 ± 46,0
ESV Index (ml/m ²)	59,4 ± 37,0	33,6 ± 32,8	30,2 ± 27,7	29,0 ± 24,9
SV (ml)	133,2 ± 57,0	92,6 ± 25,6	81,5 ± 20,3	85,7 ± 21,9
SV Index (ml/m ²)	69,9 ± 28,7	48,5 ± 13,3	43,2 ± 12,2	45,5 ± 12,9
LVMMabs (g)	294, 2 ± 52,9	204,9 ± 62,2	188,1 ± 49,1	188,9 ± 55,8
LVMMabs/EDVIndex (ml/m ²)	1,29 ± 0,43	1,40 ± 0,43	1,50 ± 0,69	1,47 ± 0,56
LVMM Index (g/m ²)	154,7 ± 31,4	107,2 ± 31,7	98,5 ± 26,1	98,8 ± 27,7
LVMMabs - Abnahme (g)	-	89,3 ± 70,2	131, 0 ± 91,8	105,3 ± 63,7
<u>Sekundäre Parameter der linksventrikulären Geometrie</u>				
Pulmonale TZ (s)	10,6 ± 4,66	8,95 ± 2,80	8,98 ± 2,14	9,08 ± 2,48
Aortale GZ (s)	20,1 ± 6,6	19,0 ± 4,8	18,3 ± 3,5	18,8 ± 3,9
Perfusion myokardial (ml/100g/min)	67,6 ± 17,3	69,9 ± 20,5	73,6 ± 16,5	68,2 ± 16,8
Wanddickenänderung (mm/100ms)	2,31 ± 0,92	2,70 ± 0,92	2,69 ± 0,82	2,58 ± 0,88
<u>Parameter der linksventrikulären Hämodynamik</u>				
ΔPmax	-	21,9 ± 8,3	21,7 ± 8,9	19,5 ± 8,0
ΔPmean	-	13,81 ± 5,20	14,13 ± 5,78	12,74 ± 5,18

Tabelle 4: Primäre und sekundäre Parameter der linksventrikulären Geometrie und Hämodynamik

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie über den postoperativen Verlauf der Patienten zeigen eine starke Regression der Parameter für die linksventrikuläre myokardiale Masse und Volumen, für welche auch Signifikanz angenommen werden kann. Die Werte weisen darauf hin, dass der größte Anteil der Regression in den ersten drei Monaten nach dem operativen Aortenklappenersatz statt fand. Im folgenden Zeitraum der Beobachtung trat ein konstanter Zustand des linken Ventrikels ein.

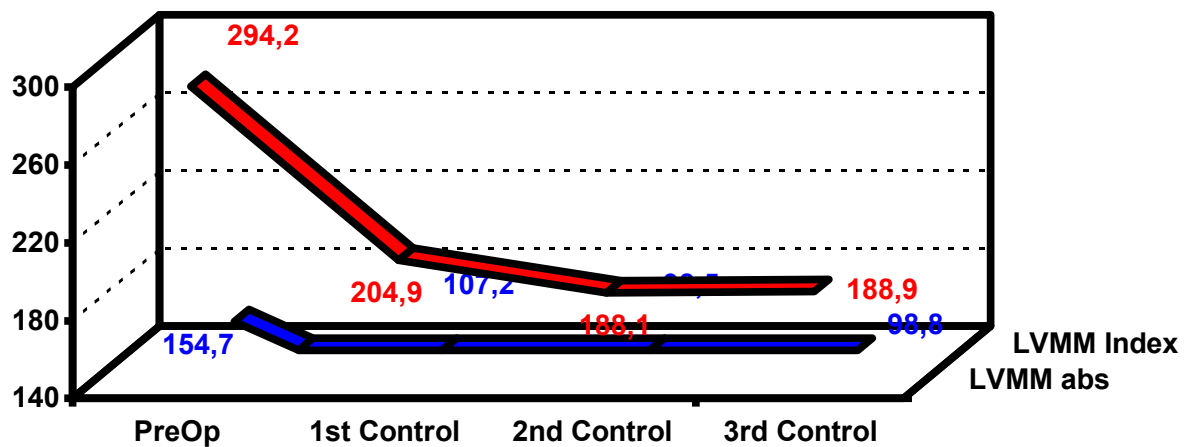


Tabelle 5: Verlauf der linksventrikulären Masse und des linksventrikulären Masseindex

Interessant ist, dass die Regression generell inkomplett war, wobei die linksventrikuläre Masse dem Normbereich weit entfernt blieb.

Für eine anscheinende Besserung der Kreislauffunktion wies der postoperative Abfall des Kreatinins hin. Kreatinin wird zur Einschätzung des Herz-Kreislauf-Systems als signifikant angesehen.

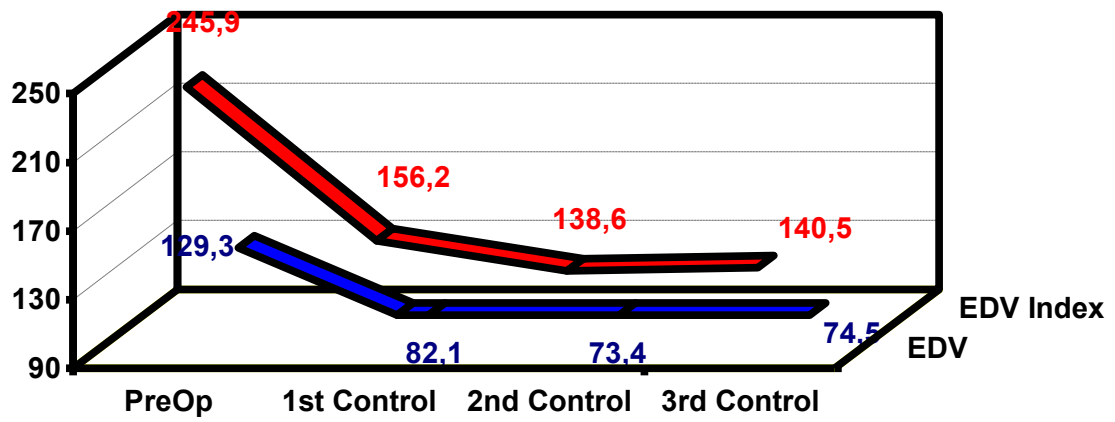


Tabelle 6: Verlauf des enddiastolischen Volumens und des enddiastolischen Volumenindex

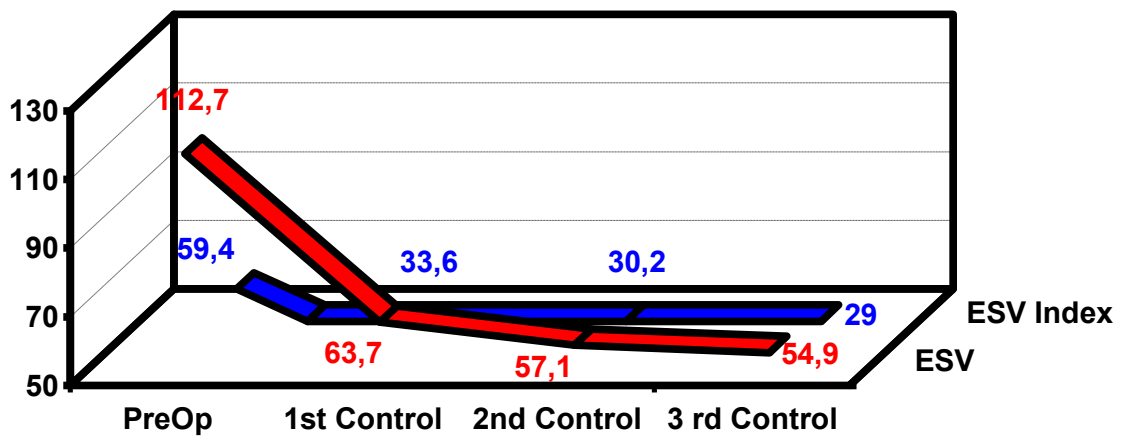


Tabelle 7: Verlauf des endsystolischen Volumen und des endsystolischen Volumenindex

3.3 Das Patientenkollektiv im Follow-up

3.3.1 Analyse des Patientenkollektivs im Jahr 2009

Patienteneigenschaften

	Geschlecht		NYHA				EuroSCORE 5		Age>50		Age>60	
	♂	♀	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>
lebt	13	2	1	4	7	3	3	12	5	10	2	13
tot	5	1	0	1	3	2	2	4	6	0	2	4
	18	3	1	5	10	5	5	16	11	10	4	17

Polymorphismen

	ACE I/D		AGTR1_A1166C		AGT_Met235Thr	
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>
lebt	10	5	4	11	4	11
tot	5	1	5	1	0	6
	15	6	9	12	4	17

Lungenerkrankungen und Therapien

	COPD		Asthma		Gerinnungsmedikation		Cardiotone Therapie	
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>
lebt	3	12	0	15	3	12	12	3
tot	1	5	2	4	2	4	5	1
	4	17	2	19	5	16	17	4

Intraoperativ

	Diameter				CPBP_90min		Rhythmus_pre		Rhythmus_post		Nachblutung	
	<u>21</u>	<u>23</u>	<u>25</u>	<u>27</u>	\leq	\geq	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>
lebt	3	5	5	2	4	11	13	2	14	1	1	14
tot	0	3	3	0	2	4	4	2	5	1	0	6
	3	8	8	2	6	15	17	4	19	2	1	20

Intraoperative Pathologien

	Myxoid		Hyalinisierung		Bikuspide Aortenklappe	
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>
lebt	6	9	4	11	5	10
tot	3	3	2	4	0	6
	9	12	6	15	5	16

Postoperative Ereignisse

	Synkope		Embolie		Dekompensation		LownIV	
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>
lebt	2	13	1	14	2	13	1	14
tot	1	5	0	6	2	4	2	4
	3	18	1	20	4	17	3	18

Erlangte 20% Muskelregression zu den jeweiligen Termin

	Good_1		Good_2		Good_3	
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>
lebt	12	3	11	4	13	2
tot	2	4	6	0	4	2
	14	7	17	4	17	4

Beachtenswert ist, dass in diesem seltenen Patientenkollektiv mit relativ asymptomatischer chronischer isolierter Aortenklappeninsuffizienz und Klasse 2a Operationsindikation, dennoch nach elektiven Aortenklappenersatz 6 Patienten verstarben.

3.3.2 Univariate Analyse

Kategorischen Variablen

Independent	Prob		Independent	Prob	
B1 AGTR1_A1166C=1	0,0034	KM	B1 Gerinnungsmedikation=1	0,4812	Cox
B1 AgeGT55=1	0,0201	KM	B1 Rhythmus_post=1	0,5068	Cox
B1 Creat>1,1	0,0879	Cox	B1 Sex=1	0,5580	Cox
B1 Good_1=1	0,1061	Cox	B1 Good_3=1	0,5671	Cox
B1 LownIV=1	0,1254	Cox	B1 Nachblutung=1	0,5684	KM
B1 Asthma=1	0,1527	Cox	B1 Good_1_2=1	0,5684	KM
B1 Good_2=1	0,1845	KM	B1 DM_GT23=1	0,7171	Cox
B1 pulmonaler_HT=1	0,2308	Cox	B1 ACE_I_D=1	0,7426	Cox
B1 AgeGT60=1	0,2346	Cox	B1 Cardiotone_Therapie=1	0,7600	Cox
B1 AGT_Met235Thr=1	0,2427	KM	B1 Euroscore__5=1	0,7978	Cox
B1 Moderate_mismatch=1	0,2431	Cox	B1 Synkope=1	0,8013	Cox
B1 Bikuspidale_AoV=1	0,2545	KM	B1 CPBP_90=1	0,8206	Cox
B1 Dekomp=1	0,2685	Cox	B1 COPD=1	0,8388	Cox
B1 Rhythmus_pre=1	0,2777	Cox	B1 NYHA_GT3=1	0,8761	Cox
B1 Myxoid=1	0,3272	Cox	B1 Hyalinisierung=1	0,9559	Cox
B1 arterieller_HT=1	0,4153	Cox			

Tabelle 8: Univariate Analyse der kategorischen Variablen

In der univariaten Analyse der kategorischen Variablen zeigten sich der A1166C-Genpolymorphismus und ein Alter >55 als signifikante Einflussfaktoren.

Numerische Variablen

Independent	Prob		Independent	Prob	
B1 BSA	0,0076	Cox	B1 MaxPG_post	0,5988	Cox
B1 Creatinin_pre	0,0121	Cox	B1 MeanPG_post	0,6033	Cox
B1 Age	0,0545	Cox	B1 PAPdia_HK	0,6634	Cox
B1 LVMM_1_0_r	0,1592	Cox	B1 AoGZ	0,6708	Cox
B1 Area_effi	0,1780	Cox	B1 LVMM_EDV	0,7478	Cox
B1 LVMM	0,2146	Cox	B1 CPBP	0,7556	Cox
B1 Perf	0,2309	Cox	B1 PAPmean_HK	0,8115	Cox
B1 LVMM_2_0	0,2314	Cox	B1 ESVi	0,8160	Cox
B1 AOPsys_HK	0,2499	Cox	B1 Area_eff	0,8402	Cox
B1 LVMM_2_0_r	0,2650	Cox	B1 SVi	0,8662	Cox
B1 PTR_HK	0,2903	Cox	B1 Crossclamp	0,8794	Cox
B1 Areai	0,3029	Cox	B1 LVMMi	0,8822	Cox
B1 LVMM_1_0	0,3156	Cox	B1 EDVi	0,9288	Cox
B1 LVMM_3_0_r	0,3243	Cox	B1 PulmTZ	0,9437	Cox
B1 Beatmung	0,4187	Cox	B1 AOPdia_HK	0,9705	Cox
B1 PVR_HK	0,4588	Cox	B1 Area	0,9823	Cox
B1 CO_HK	0,5289	Cox	B1 PAPsys_HK	0,9923	Cox
B1 LVMM_3_0	0,5905	Cox	B1 deltaWD	0,9938	Cox
B1 CI_HK	0,5919	Cox			

Tabelle 9: Univariate Analyse der numerischen Variablen

In der univariaten Analyse der numerischen Variablen zeigten sich die Körperoberfläche (BSA) und ein präoperativ erhöhtes Kreatinin als signifikante Einflussfaktoren.

3.3.3 Multivariate Analyse

Variablen in der Gleichung

		B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
								Untere	Obere
Schritt 1	asthma	-3,630	2,363	2,359	1	,125	,027	,000	2,723
	good_1	1,550	2,498	,385	1	,535	4,713	,035	630,700
	lowniv	-2,889	2,611	1,225	1	,268	,056	,000	9,279
	creagtl1	-,155	1,885	,007	1	,934	,856	,021	34,439
	bsa	12,795	6,048	4,476	1	,034	360275,374	2,563	5,064E10
Schritt 4	asthma	-3,162	1,427	4,915	1	,027	,042	,003	,693
	bsa	12,446	4,530	7,547	1	,006	254121,360	35,378	1,825E9

Tabelle 10: Multivariate Analyse Modell 1

Variablen in der Gleichung

		B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
								Untere	Obere
Schritt 1	asthma	-3,630	2,363	2,359	1	,125	,027	,000	2,723
	good_1	1,550	2,498	,385	1	,535	4,713	,035	630,700
	lowniv	-2,889	2,611	1,225	1	,268	,056	,000	9,279
	creagtl1	-,155	1,885	,007	1	,934	,856	,021	34,439
	bsa	12,795	6,048	4,476	1	,034	360275,374	2,563	5,064E10
Schritt 3	asthma	-4,102	1,942	4,463	1	,035	,017	,000	,743
	lowniv	-1,640	1,118	2,152	1	,142	,194	,022	1,735
	bsa	14,238	6,047	5,543	1	,019	1525130,749	10,857	2,142E11

Tabelle 11: Multivariate Analyse Modell 2

In der multivariaten Analyse zeigten vor allem in diesen beiden Modellen Asthma und BSA Signifikanz in Bezug auf das Ereignis postoperativ an einer kardialen Ursache zu versterben.

3.3.4 Relatives Risiko

Independent Variable	Regression Coefficient (B)	Standard Error of B	Risk Ratio Exp(B)	Lower 95,0% C.L. of Exp(B)	Upper 95,0% C.L. of Exp(B)
B1 (Asthma=1)	0,385041	1,281961	1,4697	0,1191	18,1313
B2 (creagt11=1)	1,943831	1,295761	6,9855	0,5511	88,5418
B3 (Good_1=1)	-1,508994	1,190099	0,2211	0,0215	2,2786
B4 (LownIV=1)	1,945362	1,151048	6,9962	0,733	66,7781

Tabelle 12: Relatives Risiko

Patienten, die präoperativ einen erhöhten Kreatininwert oder eine Extrasystole im EKG aufwiesen, zeigten ein leicht erhöhtes relatives Risiko im postoperativen Beobachtungszeitraum zu versterben. Aber bei Patienten, bei welchen sich bis zum ersten Untersuchungszeitpunkt die myokardiale Masse um 20% vermindert hatte, wurde ein geringeres relatives Risiko in Bezug auf die Mortalität festgestellt.

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv in der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit umfasst 21 Patienten mit isolierter chronischer Aortenklappeninsuffizienz.

Diese geringe Größe der Patientenzahl ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass die Prävalenz der isolierten Aortenklappeninsuffizienz in der Gesamtbevölkerung gering ist, während eine mit einem anderem Herzvittium, in erster Linie mit Aortenklappenstenose, kombinierte Aortenklappeninsuffizienz häufiger vorkommt.

Um ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium, sowie dessen Einfluss auf die linksventrikuläre Geometrie auszuschließen, wurden nur Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion (Ejektionsfraktion $\geq 50\%$) für die wissenschaftliche Arbeit auserwählt.

Unter den 21 Patienten konnte kein Patienten-Prothesen Mismatch nachgewiesen werden, welches entsteht wenn eine Klappenprothese mit einem zu geringen Durchmesser bezogen auf die Körperoberfläche implantiert wird und dadurch der Regressionsvorgang negativ beeinflusst wird. Knez et al. konnte in einer Studie diese Annahme im Falle von Aortenstenosen bestätigen (42). Für Aorteninsuffizienzen liegen derartige Untersuchungen noch nicht vor, aber ein ähnliches Ergebnis ist zu erwarten.

4.2 Ergebnisse

Bei den im Rahmen unserer Untersuchung durchgeführten elektiven Aortenklappenersatz betrug die perioperative Mortalität des Patientenkollektives null Prozent.

Im Langzeitverlauf bis zum Jahr 2009 verstarben aber sechs der Patienten trotz exakter Führung (Kontrollen, Medikation) an einer kardialen Ursache.

Die statistische Auswertung des Patientenkollektives in Bezug auf die Mortalität im postoperativen Langzeitverlauf lässt in der univariaten Analyse folgende vier Faktoren als signifikant erachten:

- 1.) A1166C-Genpolymorphismus
- 2.) Alter >55
- 3.) Körperoberfläche (BSA)
- 4.) präoperativ erhöhtes Kreatinin

In der multivariaten Analyse konnten sich diese Einflussfaktoren, mit Ausnahme der Körperoberfläche nicht durchsetzen. Zusätzlich zur Körperoberfläche zeigt aber Asthma in der multivariaten Analyse Signifikanz im postoperativen Beobachtungszeitraum an einer kardialen Ursache zu versterben.

Die statistische Analyse wies auch auf ein leicht erhöhtes relatives Risiko, bei Patienten mit präoperativ erhöhten Kreatininwerten oder Extrasystolen im EKG, an einem kardialen Ereignis zu versterben. In diesem Zusammenhang konnte bei Patienten, bei welchen sich bis zum ersten Untersuchungszeitpunkt die myokardiale Masse um 20% vermindert hatte, ein nur minimal erhöhtes relatives Risiko in Bezug auf die postoperative Mortalität festgestellt werden.

4.3 Diskussion zum Thema

Die chronische Aortenklappeninsuffizienz ist im Allgemeinen mit einer günstigen Prognose behaftet. Die leicht- bis mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz wird von einer annähernd normalen Lebenserwartung begleitet, aber auch massive Aortenklappeninsuffizienzen können über Jahre lang hinweg asymptomatisch bleiben. Fünf Jahre nach Erstdiagnose der Aortenklappeninsuffizienz leben noch 75% der Patienten und 50% noch nach weiteren fünf Jahren (43). Treten aber Symptome im Laufe der Zeit auf, verschlechtert sich der Zustand der Patienten rapide. Ohne therapeutische Intervention sterben die Patienten innerhalb von 5 Jahren nach dem Auftreten von Angina und 2 Jahren nach der Entwicklung einer Herzinsuffizienz.

Einzigster Ausweg ist dann der prothetische Aortenklappenersatz, welcher in dieser Phase des Krankheitsverlaufes allgemein anerkannt und indiziert ist. Hingegen bereitet aber die lange asymptomatische Krankheitsphase ein klinisches Problem bei der operativen

Indikationsstellung (43). Genau in diesem Zeitraum vermutet man die Verschlechterung der linksventrikulären Funktion, welche sich nachteilig auf die postoperative Phase auswirkt. Daher blieb es eine schwierige Entscheidung einen symptomlosen Patienten einen Aortenklappenersatz mit einem kleinen aber definitiven perioperativen Risiko anzuraten.

Bonow et al. sahen zu Beginn der 80er Jahre von einem „prophylaktischen“ Aortenklappenersatz um die linksventrikuläre Funktion in asymptomatischen Patienten mit guter linksventrikulärer Funktion zu erhalten ab (44). Von den 77 in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten wurden nur 12 im Beobachtungszeitraum symptomatisch und mussten operiert werden. Keiner der Operierten starb perioperativ noch im postoperativen Beobachtungszeitraum von zirka vier Jahren. Wenn der Aortenklappenersatz bis zum Eintreten von Symptomen hinausgezögert wird, ist das postoperative Ergebnis noch immer zufriedenstellend (44).

Seit den 80er Jahren untersuchten zahlreiche Forschungsgruppen den natürlichen Verlauf der symptomatischen und asymptomatischen Aortenklappeninsuffizienz (43). Asymptomatische Patienten, welche in den Beobachtungszeiträumen Symptome entwickelten wurden operiert. So wurden im Laufe der Zeit immer mehr präoperative Parameter der linksventrikulären Geometrie (ESD, EDD, $\% \Delta D$, EF) entlarvt, welche als Prädiktoren für den asymptomatischen Verlauf der Aortenklappeninsuffizienz bezüglich dem Auftreten von Symptomen und linksventrikulärer Dysfunktion galten (6,43,45). Somit wurden neben dem Alter, der linksventrikuläre endsystolische und enddiastolische Durchmesser als auch Volumen und die Ejektionsfraktion als wichtige Prädiktoren für die Prognose bestimmt (44). In einer Multivarianzanalyse von Bonow et al. zeigte sich der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser von $>50\text{mm}$ bzw. von $>25\text{mm/m}^2$ Körperoberfläche als Prädiktor für eine ungünstige Prognose mit einer jährlichen Entwicklung von Symptomen, linksventrikulärer Dysfunktion oder Tod von ungefähr 20% (6). Daran angelehnt wurden Richtlinien zur Therapie der Aortenklappeninsuffizienz vorgelegt.

Bis heute bleiben die asymptomatischen Patienten im Rahmen einer Aortenklappeninsuffizienz ein kontroverses Thema, aber es ist anerkannt, dass bei asymptomatischen Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion der Aortenklappenersatz als Klasse I Operationsindikation gilt. Hingegen wird bei asymptomatischen Patienten mit einer normalen Ejektionsfraktion aber einer massiven

linksventrikulären Dilatation der Aortenklappenersatz im Rahmen einer Klasse IIa Operationsindikation ausgesprochen (27).

Auch die Patienten der vorliegenden Untersuchung fallen in diese Patientengruppe hinein und unterzogen sich einem elektiven Aortenklappenersatz gemäß den ACC/AHA Richtlinien von 1998 (seit 1998 ist die Klasse IIa Operationsindikation unverändert). Berücksichtigt man die aus der multivariaten Analyse als signifikant hervorgehenden Faktoren Körperoberfläche und Asthma, ist die Frage zu stellen, ob diese Patienten trotz Vorgabe der Richtlinien nicht zu spät operiert worden sind.

4.4 Studienlimitation

Es handelt sich um kleines, sehr seltenes Patientenkollektiv von Patienten mit isolierter chronischer Aortenklappeninsuffizienz.

4.5 Schlussfolgerung

Bei Patienten mit isolierter chronischer Aortenklappeninsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Funktion wurde postoperativ eine inkomplette Regression der myokardialen Masse und Volumina festgestellt.

Die Ursache für diese postoperativen Veränderungen der linksventrikulären Architektur konnte noch nicht gefunden werden, doch konnte ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium als alleinige Ursache ausgeschlossen werden, weil nur Patienten mit einer EF>50% in diese Untersuchung aufgenommen wurden.

Im Langzeitverlauf konnte festgestellt werden, dass bei Patienten, bei welchen sich die myokardiale Masse postoperativ bis zum ersten Untersuchungszeitpunkt um 20% vermindert hatte, ein vermindertes relatives Risiko zeigte an einer kardialen Ursache zu versterben.

5 Literaturangabe

- (1) Bekeredjian R, Grayburn PA. Valvular heart disease: aortic regurgitation. *Circulation* 2005 Jul 5;112(1):125-134.
- (2) Ertl G, Kochsiek K, Krämer G editors. *Krankheiten des Herzens und des Kreislaufs*. 4th ed. München: Urban & Schwarzenberg; 1998.
- (3) Maurer G. Aortic regurgitation. *Heart* 2006 Jul;92(7):994-1000.
- (4) H. Roskamm, H. Reindell. *Herzkrankheiten*. 5. ed.: Springer; 2007.
- (5) Rapaport E. Natural history of aortic and mitral valve disease. *Am.J.Cardiol.* 1975 Feb;35(2):221-227.
- (6) Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991 Oct;84(4):1625-1635.
- (7) Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000 Jul 25;102(4):470-479.
- (8) Topol EJ. *Textbook of cardiovascular medicine*. 3rd ed.: Lippincott Williams&Wilkins; 2007.
- (9) Ross J,Jr. Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Prog.Cardiovasc.Dis.* 1976 Jan-Feb;18(4):255-264.
- (10) Wisenbaugh T, Spann JF, Carabello BA. Differences in myocardial performance and load between patients with similar amounts of chronic aortic versus chronic mitral regurgitation. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1984 Apr;3(4):916-923.
- (11) Herold G. *Innere Medizin*. 2007th ed.: Vertragsfreie Veröffentlichung, jährlich aktualisiert.
- (12) Yamazaki T, Yazaki Y. Molecular basis of cardiac hypertrophy. *Z.Kardiol.* 2000 Jan;89(1):1-6.
- (13) Lijnen P, Petrov V. Renin-angiotensin system, hypertrophy and gene expression in cardiac myocytes. *J.Mol.Cell.Cardiol.* 1999 May;31(5):949-970.
- (14) Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am.J.Cardiol.* 1997 Dec 4;80(11A):15L-25L.
- (15) Serneri GG, Modesti PA, Boddi M, Cecioni I, Paniccia R, Coppo M, et al. Cardiac growth factors in human hypertrophy. Relations with myocardial contractility and wall stress. *Circ.Res.* 1999 Jul 9;85(1):57-67.
- (16) Hefti MA, Harder BA, Eppenberger HM, Schaub MC. Signaling pathways in cardiac myocyte hypertrophy. *J.Mol.Cell.Cardiol.* 1997 Nov;29(11):2873-2892.

- (17) Samarel AM. Hemodynamic overload and the regulation of myofibrillar protein degradation. *Circulation* 1993 Apr;87(4):1418-1420.
- (18) Magid NM, Borer JS, Young MS, Wallerson DC, DeMonteiro C. Suppression of protein degradation in progressive cardiac hypertrophy of chronic aortic regurgitation. *Circulation* 1993 Apr;87(4):1249-1257.
- (19) Danser AH, Schunkert H. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: potential mechanisms for their association with cardiovascular diseases. *Eur.J.Pharmacol.* 2000 Dec 27;410(2-3):303-316.
- (20) Wang JG, Staessen JA. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system: relevance for susceptibility to cardiovascular disease. *Eur.J.Pharmacol.* 2000 Dec 27;410(2-3):289-302.
- (21) Jacobs AK, Eckel RH. Evaluating and managing cardiovascular disease in women: understanding a woman's heart. *Circulation* 2005 Feb 1;111(4):383-384.
- (22) Rohde LE, Zhi G, Aranki SF, Beckel NE, Lee RT, Reimold SC. Gender-associated differences in left ventricular geometry in patients with aortic valve disease and effect of distinct overload subsets. *Am.J.Cardiol.* 1997 Aug 15;80(4):475-480.
- (23) Luchner A, Brockel U, Muscholl M, Hense HW, Doring A, Riegger GA, et al. Gender-specific differences of cardiac remodeling in subjects with left ventricular dysfunction: a population-based study. *Cardiovasc.Res.* 2002 Feb 15;53(3):720-727.
- (24) Tamborini G, Barbier P, Doria E, Bortone F, Sisillo E, Susini G, et al. Coronary flow and left ventricular diastolic function in aortic regurgitation. *Coron.Artery Dis.* 1995 Aug;6(8):635-643.
- (25) Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1997 Sep;30(3):746-752.
- (26) Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002 Nov 19;106(21):2687-2693.
- (27) American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease), Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2006 Aug 1;48(3):e1-148.

- (28) Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur.Heart J.* 2007 Jan;28(2):230-268.
- (29) Gaasch WH, Sundaram M, Meyer TE. Managing asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation. *Chest* 1997 Jun;111(6):1702-1709.
- (30) Scognamiglio R, Rahimtoola SH, Fasoli G, Nistri S, Dalla Volta S. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. *N.Engl.J.Med.* 1994 Sep 15;331(11):689-694.
- (31) Evangelista A, Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Long-term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. *N.Engl.J.Med.* 2005 Sep 29;353(13):1342-1349.
- (32) Knez I, Rienmuller R, Maier R, Rehak P, Schrottner B, Machler H, et al. Left ventricular architecture after valve replacement due to critical aortic stenosis: an approach to dis-/qualify the myth of valve prosthesis-patient mismatch? *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2001 Jun;19(6):797-805.
- (33) Boudoulas H. Determination of left ventricular mass in clinical practice. *J.Heart Valve Dis.* 1997 May;6(3):222-227.
- (34) Roig E, Georgiou D, Chomka EV, Wolfkiel C, LoGalbo-Zak C, Rich S, et al. Reproducibility of left ventricular myocardial volume and mass measurements by ultrafast computed tomography. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1991 Oct;18(4):990-996.
- (35) Rihal CS, Nishimura RA, Rumberger JA, Tajik AJ. Quantitative echocardiography: a comparison with ultrafast computed tomography in patients with chronic aortic regurgitation. *J.Heart Valve Dis.* 1994 Jul;3(4):417-424.
- (36) Schiller NB, Botvinick EH. Noninvasive quantitation of the left heart by echocardiography and scintigraphy. *Cardiovasc.Clin.* 1986;17(1):45-93.
- (37) ZIERLER KL. Equations for Measuring Blood Flow by External Monitoring of Radioisotopes. *Circ.Res.* 1965 Apr;16:309-321.
- (38) Rienmuller R, Kern R, Baumgartner C, Hackel B. Electron beam computerized tomography (EBCT) of the heart. *Radiologe* 1997 May;37(5):410-416.
- (39) Dumesnil JG, Shoucri RM, Laurenceau JL, Turcot J. A mathematical model of the dynamic geometry of the intact left ventricle and its application to clinical data. *Circulation* 1979 May;59(5):1024-1034.
- (40) Gould KL, Kennedy JW, Frimer M, Pollack GH, Dodge HT. Analysis of wall dynamics and directional components of left ventricular contraction in man. *Am.J.Cardiol.* 1976 Sep;38(3):322-331.
- (41) Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 1999 Jul;16(1):9-13.

(42) Knez I, Renner W, Maier R, Rehak P, Rienmuller R, Pilsl M, et al. Angiotensin-converting enzyme polymorphisms and their potential impact on left ventricular myocardial geometry after aortic valve surgery. *J.Heart Valve Dis.* 2003 Nov;12(6):687-695.

(43) O'Rourke RA, Crawford MH. Timing of valve replacement in patients with chronic aortic regurgitation. *Circulation* 1980 Mar;61(3):493-495.

(44) Bonow RO, Rosing DR, McIntosh CL, Jones M, Maron BJ, Lan KK, et al. The natural history of asymptomatic patients with aortic regurgitation and normal left ventricular function. *Circulation* 1983 Sep;68(3):509-517.

(45) Henry WL, Bonow RO, Rosing DR, Epstein SE. Observations on the optimum time for operative intervention for aortic regurgitation. II. Serial echocardiographic evaluation of asymptomatic patients. *Circulation* 1980 Mar;61(3):484-492.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gelelektrophorese zur Identifikation der drei Polymorphismen, Verweis an Herrn Univ.-Prof. Dr. Igor Knez (Originalbild).....	18
Abbildung 2: Management der Aortenklappeninsuffizienz.....	22
Abbildung 3: Mechanische Doppelflügelklappe vom Typ der CarboMedics® Prosthetic Heart Valve (Sulzer CarboMedics® Inc., Austin, Texas, USA) Originalbild Verweis an Herrn Univ. Prof. Dr. Igor Knez (Originalbild).....	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Operationsindikationen der Aortenklappeninsuffizienz (ESC-Guidelines)	24
Tabelle 2: Demographische Variablen des Patientenkollektivs	41
Tabelle 3: Patientendaten der Herzkatheteruntersuchung	42
Tabelle 4: Primäre und sekundäre Parameter der linksventrikulären Geometrie und Hämodynamik	43
Tabelle 5: Verlauf der linksventrikulären Masse und des linksventrikulären Masseindex	44
Tabelle 6: Verlauf des enddiastolischen Volumens und des enddiastolischen Volumenindex	45
Tabelle 7: Verlauf des endsystolischen Volumen und des endsystolischen Volumenindex	45
Tabelle 8: Univariate Analyse der kategorischen Variablen	48
Tabelle 9: Univariate Analyse der numerischen Variablen	49
Tabelle 10: Multivariate Analyse Modell 1	50
Tabelle 11: Multivariate Analyse Modell 2	50
Tabelle 12: Relatives Risiko	51

Glossar und Abkürzungen

LV	linksventrikulär
RAS	Renin-Angiotensin-System
AT1	Angiotensin I
IGF-1	Insuline like growth factor 1
ET-1	Endothelin-1
ACE	Angiotensin Converting Enzym
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
EF	Ejektionsfraktion
EBT	Elektronenstrahl-Tomographie
INR	International Normalized Ratio
DV	diastolische Volumen
EDV	enddiastolisches Volumen
SV	systolisches Volumen
ESV	endsystolisches Volumen
LD _{sys}	äußerer longitudinaler Durchmesser in der Systole
LD _{dias}	äußerer longitudinaler Durchmesser in der Diastole
TD _{sys}	äußerer transversaler Durchmesser in der Systole
TD _{dias}	äußerer transversaler Durchmesser in der Diastole
ld _{sys}	innerer longitudinaler Durchmesser in der Systole
ld _{dias}	innerer longitudinaler Durchmesser in der Diastole
td _{sys}	innerer transversaler Durchmesser in der Systole
td _{dias}	innerer transversaler Durchmesser in der Diastole
LVM _{Mabs}	absolute linksventrikuläre myokardiale Masse
LVM _{MI}	linksventrikulärer Masseindex
BSA	body surface area
HZV	Herzzeitvolumen
HF	Herzfrequenz
EOA	effective orifice area
VR	velocity ratio
LVOT	left ventricular outflow tract
ΔP_{max}	Spitzengradient des linksventrikulären Ausflusstraktes
ΔP_{mean}	mittlere Druckgradient des linksventrikulären Ausflusstraktes

I/D Polymorphismus	Insertion/Deletion Polymorphismus
PCR	Polymerasekettenreaktion
TZ	Transitzeit
GZ	Gipfelzeit
NYHA	New York Heart Association
AGTR1_A1166C	Adenosin-1166-Cytosin-Polymorphismus des Gen für den Subtyps I des Angiotensin2 Rezeptors
AGT_Met235Thr	M235T Polymorphismus des Angiotensinogen Gens
COPD	chronische obstruktive Lungenerkrankung
CPBP_90min	kardiopulmonale Bypasszeit (90 Minuten)
Rhythmus_pre	präoperativer Rhythmus
Rhythmus_post	postoperativer Rhythmus
LownIV	Extrasystole
Good_1	20% Muskelregression bis zur 1. postoperativen Untersuchung
Good_2	20% Muskelregression bis zur 2. postoperativen Untersuchung
Good_3	20% Muskelregression bis zur 3. postoperativen Untersuchung
COX	Cox Regression
KM	Kaplan Meier log Ranktest
Creat	Kreatinin
pulmonaler_HT	pulmonaler Hypertonus
AgeGT60	Alter 60 Jahre
Moderate_mismatch	Klappenprothese zu groß in Relation zu Körperoberfläche
Bikuspide_AoV	Bikuspide Aortenklappe
Dekomp	kardiale Dekompensation
arterieller_HT	arterieller Hypertonus
DM_GT23	Klappenprothesendurchmesser 23cm
Area_effi	Index der effektiven Klappenöffnungsfläche
Perf	Perfusion
AOPsys_HK	systolischer Aortendruck in der Herzkatheteruntersuchung
Areai	Klappenöffnungsflächenindex
CO_HK	Herzminutenvolumen in der Herzkatheteruntersuchung
CI_HK	Herzvolumenindex in der Herzkatheteruntersuchung
MaxPG_post	Spitzengradient des linksventrikulären Ausflusstraktes postoperativ

MeanPG_post	mittlere Druckgradient des linksventrikulären Ausflusstraktes postoperativ
PAPdia_HK	diastolischer Pulmonalarteriendruck in der Herzkatheteruntersuchung
AoGZ	aortale Gipfelzeit
ESVi	endsystolischer Volumenindex
Svi	Schlagvolumenindex
Area_eff	effektive Klappenöffnungsfläche
Crossclamp	Abklemmung der Aorta
EDVi	enddiastolischer Volumenindex
PulmTZ	pulmonale Transitzeit
AOPdia_HK	diastolischer Aortendruck in der Herzkatheteruntersuchung
PAPsys_HK	systolischer Pulmonalarteriendruck in der Herzkatheteruntersuchung
deltaWD	Wanddickenänderung

Lebenslauf

Martin Wolf

Alte Landstraße 8, 8661 Wartberg

martin.wolf@stud.medunigraz.at

- » geboren am 02. Juni 1984 in Leoben
- » österreichischer Staatsbürger

Schulbildung

- » 1990 - 1991 Vorschule Kindberg
- » 1991 - 1995 Volksschule Kindberg
- » 1995 - 1999 Unterstufe des BG/BRG Kapfenberg
- » 1999 - 2003 Oberstufe des BG/BRG Kapfenberg
- » Juni 2003 Ablegung der Reife- und Diplomprüfung

- » Oktober 2003 - Mai 2004 Grundwehrdienst

Universitäre Ausbildung

- » seit Oktober 2004 Student der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
- » Juli 2005 Abschluss 1. Abschnitt des Diplomstudiums Humanmedizin
- » Mai 2009 Abschluss 2. Abschnitt des Diplomstudiums Humanmedizin

Famulaturen

- » Februar 2006: 2 Wochen LKH Mürzzuschlag Chirurgie
- » September 2006: 3 Wochen LKH Mürzzuschlag Chirurgie
- » August 2007: 3 Wochen LKH Mürzzuschlag Innere Medizin
- » Februar 2008: 3 Wochen LKH Bruck an der Mur Neurologie
- » August-September 2008: 5 Wochen LKH Mürzzuschlag Innere Medizin

Vertiefende Ausbildung (spezielle Studienmodule)

- » Klinisch topographische Anatomie der Extremitäten
- » Klinisch topographische Anatomie der Eingeweide
- » Biochemie des menschlichen Bindegewebe
- » Case-based learning in Klinik und Praxis

Ehrenamtliche Tätigkeit (Rotes Kreuz)

- » Rettungssanitäter