

Diplomarbeit

**Langzeitveränderungen der linksventrikulären Geometrie und  
Muskelmasse nach prothetischem Aortenklappenersatz bei  
Patienten mit isolierter Aortenklappenstenose und  
erhaltener linksventrikulärer Funktion:  
Mögliche Einflüsse auf die Mortalität**

eingereicht von

**Zinaida Redžepović**

Mat.Nr.: 0213257

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinische Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Herzchirurgie  
Universitätsklinik für Chirurgie  
Graz**

unter der Anleitung von

**Univ. Prof. Dr. med. Igor Knez**

Graz, am 31.05.2011

## ***Ehrenwörtliche Erklärung***

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Diplomarbeit selbstständig verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die entnommenen Stellen aus benutzten Literaturquellen wörtlich oder inhaltlich als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31.05.2011

## **I. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei meinem Betreuer Univ. Prof. Dr. med. Igor Knez bedanken, der mich während meiner Diplomarbeit betreut und mir dieses interessante Thema überlassen hat.

Mein besonderer Dank gilt auch Herr OA Dr. Ismar Ovcina und OA Dr. Luay Salaymeh für die aufmerksame und freundliche Unterstützung bei der Erstellung meiner Diplomarbeit.

Weiterhin danke ich herzlich Ass. Dr. Pero Curcic, Ass. Dr. Sezen Özkan und Frau Manuela Zederbauer für die Hilfsbereitschaft bei meiner Arbeit.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Freund Mirsad, meiner lieben Freundin Sandra, meinem Bruder Ahmet und meiner Freundin Georgiana für die Geduld, Verständnis und geistige Unterstützung, die sie mir in dieser Zeit entgegen gebracht haben.

Schließlich möchte ich meinen Eltern für die seelische und moralische Unterstützung während meiner Diplomarbeit und des gesamten Studiums danken.

## II. Zusammenfassung

**Ziel:** Das Vorhandensein einer Aortenstenose, die zu einer Einengung des Ausflusstraktes des linken Ventrikels führt, resultiert primär in einer Zunahme der linksventrikulären myokardialen Masse durch Erhöhung des linksventrikulären Drucks. Diese myokardiale Hypertrophie geht mit einer Erhöhung der Morbidität und Mortalität einher. Das Therapieziel des operativen Klappenersatzes, ist eine Regression dieser Parameter zu erhalten. Die Erkrankung ist mit der typischen Symptomatik wie Synkope, Atemnot-Dyspnoe, Angina-Pectoris Beschwerden verbunden, zeigt aber nach Klappenersatz, welcher bei Auftreten klinischer Beschwerden indiziert ist, manchmal Persistenz dieser Symptome. Studien haben gezeigt, dass es postoperativ zu einer Veränderung der linksventrikulären Geometrie durch eine Regression der myokardialen Masse in den ersten drei postoperativen Monaten kommt. Aufgrund dieser morphologischen Feststellung sollen nun Aussagen zur Mortalität und Morbidität im Langzeitverlauf geliefert werden. Eine weitere Rückbildung der myokardialen Hypertrophie ist unter dem Einfluss der Polymorphismen des RAA-Systems zu sehen.

**Methode:** Anhanden der vorhandenen Daten, die sich aus der vorangegangenen prospektiven Studie, die in einem Zeitraum von Dezember 1996 bis Jänner 2001 statt fand, wurde diese Langzeit-Follow-up Studie bis Mai 2011 aufgebaut. Das Follow-up war zu 100% komplett. Die Mortalität der Studienpatienten wurde durch eine jährlich stattfindende Abgleichung mit dem Sterberegister des statistischen Zentralamtes erfasst.

**Ergebnisse:** Durch die erhobenen Patientendaten ergab sich bei der allgemeinen Mortalität eine 5-Jahres Überlebensrate von 76%, bei der kardial bezogenen Mortalität eine 5-Jahres Überlebensrate von 92%, bei der klappenbezogenen Mortalität eine 5-Jahres Überlebensrate von 93% und bei der nicht klappenbezogenen und nicht kardial bezogenen von 87%.

**Schlussfolgerung:**

Derzeit lassen sich keine unabhängigen Indikatoren mit Einfluss auf die definierten Mortalitäten univariat erheben.

### III. Abstract

**Aim:** Elevation in left ventricular pressure due to aortic valve stenosis leads to an increase of left ventricular muscle mass. This results in a high left ventricular hypertrophy, which correlates with higher morbidity and mortality. Therefore the main aim of the therapeutic aortic valve replacement is the regression of these parameters. The typical symptoms of aortic valve stenosis are faintness, dyspnoea and angina pectoris. These symptoms manifest aortic valve stenosis, where aortic valve replacement is indicated. Clinical studies showed, that through aortic valve replacement not only the symptoms could be treated also through remodelling of the left ventricular geometry the left ventricular muscle mass decreased. Regression of the left ventricular myocardial mass could also be observed by the influence of polymorphisms of the RAA-System.

**Method:** Following on a previous study which was conducted between December 1996 and January 2001 and long term results emphasizing on morbidity and mortality were carried out till May 2011. Follow up was 100% complete. By means of statistical assistance of the official Austrian registry of death of Austrian Statistical Institute we were able to update our mortality and the cause of death.

**Results:** The overall mortality showed a five year survival rate of 76%, the cardiac related mortality a five year overall survival of 92%, the valve related mortality showed a five year survival rate of 93% and the non cardiac and non valve related mortality showed a five year survival rate of 87%.

**Conclusion:** Univariate independent variables for defined causes of death could not be identified at present time.

# Inhaltsverzeichnis

I.	Danksagung.....	III
II.	Zusammenfassung.....	IV
III.	Abstract.....	V
1	Einleitung.....	1
1.1	Aortenklappenstenose.....	1
1.1.1	Ätiologie und Pathologie der Aortenklappenstenose.....	1
1.1.2	Pathophysiologie der Aortenstenose.....	3
1.1.3	Symptome und Klinik der Aortenklappenstenose.....	5
1.1.4	Diagnostik der Aortenklappenstenose.....	6
1.2	Therapie der Aortenklappenstenose.....	8
1.2.1	Konservative Therapie.....	8
1.2.2	Operative Therapie.....	9
1.2.3	Operationstechnik bei Aortenklappenersatz.....	13
1.2.4	Perkutane Ballonvalvulotomie.....	14
1.3	Die linksventrikuläre Myokardhypertrophie bei Aortenstenose.....	15
1.3.1	Der Genpolymorphismus und seine Auswirkungen auf die linksventrikuläre Myokardhypertrophie.....	15
1.3.1.1	Phsiologische Grundlagen des RAA-Systems.....	15
1.3.1.2	Genpolymorphismus des RAA-Systems.....	15
1.3.1.3	Wirkung der Genpolymorphismen des RAA-Sytems.....	17
	auf die linksventrikuläre Myokardhypertrophie.....	17
1.3.2	Geschlechtsbezogene Auswirkung auf die linksventrikuläre Myokardhypertrophie.....	18
1.4	Regression der Myokardhypertrophie.....	19
2	Angewandte Diagnostische Verfahren.....	20
2.1	Elektronenstrahlcomputertomographie (EBCT).....	20
2.1.1	Betriebsarten der Elektronenstrahl-CT.....	21
2.1.2	Durchführung der EBCT-Patientenuntersuchung.....	22
2.2	Polymerase-Kettenreaktion (PCR).....	23
2.2.1	Prinzip der Polymerase-Kettenreaktion.....	23
2.2.2	Elektrophorese.....	26
2.2.3	Bestimmung des ACE I/D Polymorphismus.....	28
3	Maßnahmen vor, während und nach der Herzklappenoperation.....	29
3.1	Präoperative Maßnahmen.....	29
3.2	Narkose bei der Aortenklappenstenoseoperation.....	31
3.2.1	Narkoseeinleitung.....	32
3.3	Allgemeine postoperative Maßnahmen.....	32
3.3.1	Verlauf und Überwachung.....	32
3.3.2	Künstliche Beatmung.....	33
3.3.3	Thoraxdrainage.....	34
3.3.4	Physiotherapie und Mobilisation.....	34
4	Postoperative Komplikationen.....	36
4.1	Häufige Komplikationen in der postoperativen Frühphase.....	36
4.2	Operationsletalität im Allgemeinen.....	37

4.3 Die wichtigsten Langzeitkomplikationen.....	37
5 Material und Methoden .....	39
5.1 Allgemeiner Ablauf der Studie .....	39
6 Statistische Verfahren .....	45
7 Ergebnisse .....	46
7.1. Allgemeine Mortalität (Overall mortality):.....	46
7.2 Herzbezogene Mortalität (Cardiac related mortality): .....	47
7.3 Klappenbezogene Mortalität (Valve related mortality): .....	48
7.4 Nicht-Klappenbezogene Mortalität .....	49
(Non Cardiac, non valve related mortality):.....	49
8 Diskussion und Schlussfolgerung .....	50
9 Abbildungsverzeichnis .....	53
10 Tabellenverzeichniss .....	54
11 Literaturverzeichnis.....	55
CURRICULUM VITAE .....	58



# 1 Einleitung

## 1.1 Aortenklappenstenose

### 1.1.1 Ätiologie und Pathologie der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose stellt eine Einengung der Aortenklappe dar, die eine normale Schwingungsfähigkeit der Klappe herabsetzt und so eine Behinderung des vorwärtsgerichteten Blutflusses bewirkt, was eine Entleerungsbehinderung des linken Ventrikels darstellt [1][2]. Die Aortenklappenstenose stellt zu Zeit nach Hypertonie und koronarer Herzerkrankung die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung dar [3]. Die Aortenstenose kann angeboren oder erworben sein.

Nach der Lokalisation der Strombahneinengung unterscheiden wir bei den **angeborenen Formen** eine valvuläre, supra- und eine subvalvuläre Aortenstenose [4].

Die **valvuläre** Form stellt vor dem 60. Lebensjahr die häufigste Anomalie der Aortenklappe dar und es lassen sich folgende 5 Varianten der kongenitalen Aortenstenosen unterscheiden [4]:

- *Unikuspidale Aortenstenose ohne Kommissuren*: Sie besteht aus einer einzigen ringförmigen konischen Klappe mit zentraler Öffnung [3].
- *Unikuspidale Aortenstenose mit einer Kommissur*: Diese hat eine exzentrische schlitzförmige Öffnung, die vom Aortenrand bis zum Zentrum der Klappe reicht. Bei beiden Typen der unikuspidalen Aortenstenose besteht eine Stenosierung schon von der Geburt an [3].
- *Bikuspidale Aortenstenose*: Sie besteht aus zwei Klappentaschen, meistens ist die eine größer als die andere. Bei dieser Form kommt es bereits bei der Geburt zur Einengung der Aortenklappe; nur dann, wenn beide Klappentaschen infolge zu kurzer Kommissuren weitgehend immobil sind. Weiters können sich im Verlaufe des Lebens auf dem Boden einer

bikuspidalen Aortenklappe durch allmähliche Sklerosierung, Verdickung und Kalzifizierung der freien Klappenränder Aortenstenosen entwickeln, jedoch behalten die meisten während des Lebens die normale Klappenfunktion [3].

- *Trikuspidale Aortenstenose mit hypoplastischem Aortenring*: Bei normaler Klappe mit drei Taschen kann der gesamte Klappenring so hypoplastisch angelegt sein, dass er zur Stenose führt [3].
- *Trikuspidale dysplastische Aortenstenose*: Stellt die seltenste Form dar. Es kommt zur Entstehung von immobilen verdickten Taschenklappen bereits von Geburt an [3].

Die **subvalvuläre Aortenstenose** kommt als membranöse Stenose oder als ein fibromuskulärer Kanal vor. Die membranöse Stenose mit zentraler Öffnung wird durch eine bindegewebige Membran gebildet, die etwa 1-2 cm unterhalb der normalen Aortenklappe an der Muskulatur des Ausflusstraktes und am vorderen Segel der Mitralklappe ansetzt [3].

- Bei der *tunnelförmigen Stenose* kommt es durch fibromuskuläres Gewebe zur Einengung des linksventrikulären Ausflusstraktes und stellt somit die ungünstigere Form dar [3].

Die **supravalvuläre Aortenstenose** kommt sehr selten vor und kann in folgenden drei Formen erscheinen:

- Einer fibromuskulären Sanduhrstenose, die kurz oberhalb der Aortenklappe beginnt durch Intimaproliferation und Hyperplasie der Media.
- Bei der membranösen Form findet sich ein bindegewebiges ringförmiges Septum mit zentraler Öffnung.
- Bei der dritten Form kommt es zu einer generalisierten Hypoplasie der gesamten Aorta ascendens.

Bei allen 3 Formen kommt es durch hohen systolischen Druck zur Dilatation und Ektasie der Koronararterien. Diese dann vorzeitige arteriosklerotische Veränderungen aufweisen und so zu Stenosen und Verschlüssen neigen [3].

Zu den **erworbenen Formen** der Aortenklappenstenose gehören die rheumatische valvuläre Aortenstenose und die degenerativ verkalkende (atherosklerotische) Aortenstenose [3].

- Der rheumatischen Aortenstenose liegt eine A-Streptokokken-Infektion zugrunde, die Dank konsequenter Penicillinbehandlung seltener geworden ist [2][4]. Rheumatisch veränderte Klappentaschen sind verdickt, die Kommissuren sind verklebt und kalzifiziert. Die zentrale Öffnung ist relativ fixiert und mehr oder weniger insuffizient. In vielen Fällen ist die Mitralklappe mitbetroffen [2]. Die rheumatische Aortenklappenstenose manifestiert sich im mittleren Lebensabschnitt [3].
- Die degenerativ verkalkende Aortenstenose, senile Aortenstenose [2], stellt die häufigste Form der valvulären Aortenstenosen durch degenerative Veränderungen bei angeborenen Asymmetrien dar [4]. Sie manifestieren sich nach dem 60. Lebensjahr und es lassen sich häufig systolische Geräusche (*"Sklerosegeräusche"*) nachweisen [3]. Die degenerative Aortenstenose entsteht durch Narbenbildung, Fibrosierung und Kalzifikation, wobei es aber nicht zur Fusionierung der Kommissuren kommt [1][2]. Die dadurch verursachte Abnahme der Klappenbeweglichkeit erzeugt Turbulenzen, die als Ursache des systolischen Geräusches anzunehmen sind. Es scheint, dass die langjährige arterielle Hypertonie einen prädisponierenden Faktor darstellt [3]. Männer sind dabei viermal häufiger betroffen als Frauen [4].

### **1.1.2 Pathophysiologie der Aortenstenose**

- Die normale Öffnungsfläche der Aortenklappe ist 2,5 bis 3,6 cm<sup>2</sup> groß und der Umfang beträgt 7-8 cm. Wenn es zu einer Verkleinerung der Öffnungsfläche unter 1cm<sup>2</sup> kommt, wird der Blutstrom durch die Klappe deutlich behindert und der Druckgradient über der Klappe steigt an. Der Druckgradient wird aber nicht nur von der Größe der Klappenöffnungsfläche, sondern auch

entscheidend von Herzfrequenz, Schlagvolumen und damit der linksventrikulären Funktion bestimmt [3][4]. Die typischen Symptome, Angina pectoris, Synkope und Dyspnoe treten gewöhnlich erst auf, wenn die Klappenöffnungsfläche 0,5-0,7 cm<sup>2</sup> beträgt. Jedoch können diese Symptome auch früher auftreten, wenn gleichzeitig eine Aorteninsuffizienz, Mitralklappenerkrankung oder eine Koronarkrankheit vorliegen [4]. Eigentlich ist bei Gesunden ein geringer Druckgradient zwischen Ventrikel und Aorta erforderlich um das Schlagvolumen in die Aorta zu befördern (meist 2-4 mm Hg). Der primäre Anpassungsmechanismus bei einer zunehmenden Obstruktion der Ausflussbahn, wo der Druckgradient, um das Schlagvolumen aufrecht zu erhalten, stark ansteigt, liegt in der Steigerung des linksventrikulären systolischen Drucks [4]. Durch die Druckbelastung des linken Ventrikels wird die Proteinsynthese angeregt und es kommt zu einer konzentrischen Hypertrophie und so zu verminderten Dehnbarkeit des linken Ventrikels sowie zu einer Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks [4][5]. Dieser beruht meist auf einer Zunahme der Ventrikelsteife, seltener auf einer Herzinsuffizienz [4]. Im späteren Verlauf der Krankheit führt die Druckbelastung des linken Ventrikels zu Dilatation und Dekompensation und einer Abnahme des Druckgradienten [4][5]. Daher sind zur Beurteilung des Schweregrades der Stenose neben dem Druckgradienten das Herzzeitvolumen und die Klappenöffnungsfläche zu berücksichtigen [5]. Das Herzzeitvolumen ist im frühen Stadium der Krankheit normal, außer bei Patienten mit schweren Stenosen, wo es während der Belastung abnimmt. Im späteren Verlauf nimmt das Herzzeitvolumen zusammen mit dem Schlagvolumen ab, während der linke Vorhofdruck, Lungenkapillardruck, Pulmonalarteriendruck sowie rechter Vorhof- und Ventrikeldruck ansteigen. Bei der Aortenstenose spielt auch die Kontraktion des linken Vorhofs für die Füllung des linken Ventrikels auch eine besondere Rolle [4]. Durch die Erhöhung des diastolischen Druckes im linken Ventrikel steigt auch der Druck im linken Vorhof [3]. Durch die herabgesetzte Dehnbarkeit des linken Ventrikels wegen der Ventrikelsteife ist die passive Füllung des linken Ventrikels vermindert, wohingegen die aktive linksventrikuläre Füllung durch die Vorhofkontraktion gegenüber dem gesunden Herzen deutlich gesteigert ist. Diese verstärkte Vorhofkontraktion zeigt sich in der Druckkurve als ein

Anstieg der prä systolischen A-Welle. Der Verlust der Vorhofkontraktion, z.B. durch Vorhofflimmern oder AV-Dissoziation, kann zu einer klinischen Verschlechterung des Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose führen [3][4]. Bei einer Aortenstenose wird die Myokardischämie bei normaler Koronarmorphologie durch die Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfes und der Abnahme der subendokardialen Durchblutung verursacht. Der erhöhte Sauerstoffbedarf ist durch die gesteigerte Muskelmasse und den erhöhten systolischen Druck gegeben. Was die Verminderung der subendokardialen Durchblutung angeht, ist diese durch die Komprimierung der Koronararterien bedingt [4].

### **1.1.3 Symptome und Klinik der Aortenklappenstenose**

Trotz hochgradiger Aortenstenose zeigen diese Patienten typischerweise oft jahrelang einen asymptomatischen Verlauf. Wenn die Symptome auftreten, liegt meistens eine operationsbedürftige Stenose vor [4][5] [6]. Einige Jahre vor Entwicklung der schwerwiegenden Symptome kann bereits eine hartnäckige Müdigkeit und dadurch eine deutliche Leistungsminderung eintreten [3]. Die drei Leitsymptome der Aortenstenose sind: Dyspnoe, Angina pectoris und Synkopen [4]. Die Dyspnoe während Belastung tritt recht früh im Krankheitsverlauf auf und ist auf das reduzierte Schlagvolumen zurückzuführen. Kommt zur Förderinsuffizienz eine Stauungsinsuffizienz hinzu, kommen Anfälle nächtlicher paroxysmaler Dyspnoe als sogenanntes Asthma cardiale und in Spätstadien auch die Orthopnoe vor [3]. Dieses Symptom wird oft durch Angstträumen oder auch Schlaflosigkeit begleitet. Eine Angina pectoris ist mit höhergradigen Aortenstenosen vergesellschaftet. Man nimmt an, dass diese pektanginösen Beschwerden auf eine relative Koronarinsuffizienz bei vermindertem Koronarfluss und erhöhtem Füllungsdruck mit erhöhter Wandspannung und erhöhtem peripherem Koronarwiderstand zurückzuführen sind. Synkopen mit minutenlanger Bewusstlosigkeit sowie Schwindel und Schwächeanfälle können bei Patienten mit höhergradiger Aortenstenose schon bei der Anamnese erhoben werden. Die Synkopen treten meistens während oder direkt nach Abbruch einer Belastung auf. Ursache dafür ist eine verminderte zerebrale Durchblutung durch abrupte Blutdrucksenkung mit Verminderung des peripheren venösen

Rückstroms. Weitere Symptome wie rezidivierende Lungenödeme und Hämoptoe treten nur sehr selten im späteren Verlauf der Erkrankung auf. Gelegentlich kann in schweren Fällen die ausgeprägte Symptomatik einer Rechtsherzinsuffizienz mit peripheren Ödemen, Hepatomegalie, Einflusstauung, peripherer Zyanose, Polyserositis und kardialem Marasmus beobachtet werden, wo operatives Eingreifen drastischen Erfolg zeigte [3].

#### 1.1.4 Diagnostik der Aortenklappenstenose

Charakteristisch für die Aortenklappenstenose ist ein niedriger Blutdruck und eine niedrige Blutdruckamplitude als Folge eines erniedrigten Herzzeitvolumens [7]. Typisch ist der Pulsus parvus, tardus et mollis, das bedeutet das eine kleine Pulsamplitude, sowie eine langsam ansteigende Pulswelle und ein weicher Pulscharakter vorhanden sind. Es zeigt sich ebenfalls ein hebender Herzspitzenstoß, der bei linksventrikulärer Dilatation nach lateral verlagert und deutlich palpabel ist [5]. Häufig besteht bei schweren Stenosen rechts parasternal ein palpables systolisches Schwirren [3]. Die optimale Auskultation erfolgt bei nach vorn gebeugter Sitzposition [2]. Der **klassische Auskultationsbefund** bei der Aortenstenose ist ein raues spindelförmiges Systolikum mit Punctum maximum im 2. Intercostalraum rechts parasternal, das in die Karotiden fortgeleitet wird und im Sitzen verstärkt hörbar ist [2][5]. Zwischen der Lautstärke des Systolikums und der Schwere der Aortenstenose besteht kein enger Zusammenhang [3]. Vielmehr kann durch die Abnahme des Herzzeitvolumens beim Vorliegen einer sehr starken Stenose dieses Geräusch wieder leise werden oder verschwinden [3][5]. Der Beginn dieses Geräusches ist meist deutlich vom normal lauten 1. Herzton abgesetzt. Zu einem frühsystolischen Ejektionsklick kann es bei leichter Stenose kommen. Liegt jedoch eine hochgradige Stenose vor, umso weiter verlagert sich das Geräuschmaximum in die Spätsystole [3][5]. Typisch ist eine Veränderung des 2. Herztons, wobei seine physiologische Spaltung bei einer leichten Aortenstenose erhalten bleibt [3]. Je ausgeprägter die Aortenstenose ist, desto mehr verlängert sich die die Auswurfszeit des linken Ventrikels. Dadurch verspätet sich die aortale Komponente des 2. Herztons, was zu

einer paradoxen Spaltung führen kann [3]. Die aortale Komponente des 2. Herztons ist bei 90% der Patienten mit hochgradiger Aortenstenose nicht mehr hörbar, da durch die Kalzifikation die Aortenklappe an Mobilität verliert [3]. Die pulmonale Komponente des 2. Herztons kann durch das laute, lang andauernde systolische Geräusch überdeckt sein [3]. Bei einer hochgradigen Aortenstenose kann auch ein 4. Herzton (atrialer Galopp) auftreten, verursacht durch einen erhöhten Füllungsdruck im linken Ventrikel. Bei Patienten mit einer Aortenstenose tritt meistens kein arterieller Hochdruck auf, jedoch treten mit zunehmendem Alter erhöhte Werte des systolischen Blutdruckes durch den Elastizitätsverlust der arteriellen Gefäße [3].

Bei der **Elektrokardiographie** finden sich bei hochgradiger Aortenstenose häufig ein Linkstyp, Zeichen der Linksherzhypertrophie (Sokolow-Lyon-Index  $SV1 + RV5 > 3,5$  mV) sowie eine T-Negativierung und ST-Streckenhebung in I, aVL, V4-V6. Es finden sich gelegentlich auch AV-Blockierungen, wenn es zu einer Ausdehnung der Verkalkung in das intraventrikuläre Septum kommt. Bei mehr als 30% der Patienten treten häufig im Langzeitelektrokardiogramm komplexe ventrikuläre Rhythmusstörungen auf, deren Häufigkeit mit dem Ausmaß der linksventrikulären Störung steigt [5].

Die **konventionelle Röntgendiagnostik** spielt für die Früherkennung eine untergeordnete Rolle, da es am Anfang zuerst zu einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie kommt ohne Dilatation des linken Ventrikels, wodurch im Röntgenbefund keine Vergrößerung erkennbar ist, sondern es ist ein normal großes Herz mit abgerundeter Herzspitze sichtbar [5][7][8]. Der charakteristische Röntgenbefund der poststenotischen Dilatation der Aorta ascendens ist in einem prominentem Aortenbogen in der p.a. Aufnahme und der Dilatation der Aorta ascendens in der Seitenaufnahme erkennbar [7]. Unter Durchleuchtung kann eventuell eine Verkalkung der Aortenklappe sichtbar werden, was das wichtigste Röntgenzeichen darstellt [5][3][7]. Die Linksherzvergrößerung und die Lungenstauung werden im Röntgenbild erst sichtbar, wenn die Erkrankung deutlich fortgeschritten ist [5].

In der **Echokardiographie** ermöglicht das 2D-Dopplerechokardiographieverfahren eine nichtinvasive morphologische Beurteilung der Aortenklappensegel, die eine fibrotische Verdickung und Kalzifikation sowie eine verminderte Beweglichkeit und Öffnungsfähigkeit aufweisen. Durch dieses Verfahren kann man feststellen, ob die

Kontraktilität des linken Ventrikels herabgesetzt ist und ob eine linksventrikuläre Hypertrophie oder Dilatation vorliegt [3][5].

Die **Linksherzkatheteruntersuchung** mit Koronarangiographie stellt ein invasives diagnostisches Verfahren dar und ist bei Patienten, die klinische Symptome einer Aortenklappenstenose aufweisen oder bei denen ein operativer Eingriff geplant ist, indiziert. Diese Untersuchung ermöglicht die Bestimmung des Klappengradienten, Klappenöffnungsfläche, die Pumpfunktion, den Verkalkungsgrad und die Erkennung von begleitenden Klappenvitien. Angiographisch können die Lokalisation der Stenose sowie die Morphologie und Mobilität der Klappe bestimmt werden [5]. In 95% der Fälle erfolgt die Untersuchung des linken Ventrikels über eine retrograde Sondierung über die Aortenklappe [3]. Die gebräuchlichsten drei Parameter zur Druckgradientenbestimmung sind:

- **Peak-to-peak-Gradient:** Stellt die Druckdifferenz zwischen maximalem systolischem Druck im linken Ventrikel und maximalem systolischem Druck in der Aorta dar [2][3].
- **Spitzengradient (Maximaler instanter Gradient):** Stellt die maximale systolische momentane Druckdifferenz im linken Ventrikel und der Aorta ascendens [2][3].
- **Mittlerer Gradient:** Stellt die mittlere Druckdifferenz zwischen systolischem Druck im linken Ventrikel und maximalem systolischem Aortendruck. Er stellt den wichtigsten hämodynamischen Parameter dar [2][3].

## **1.2 Therapie der Aortenklappenstenose**

### **1.2.1 Konservative Therapie**

Bei Patienten mit einer Aortenstenose die asymptomatisch sind, trotz einer Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn, ist keine Therapie erforderlich. Jedoch ist bei diesen Patienten bei jeder Erkrankung und jedem chirurgischem Eingriff eine Endokarditisprophylaxe indiziert [3][4]. Diuretika sind bei Linksherzversagen indiziert,

jedoch können sie eine Hypovolämie und Hypokaliämie verursachen. Hypovolämie kann zur Reduktion Herzzeitvolumens führen und die Hypokaliämie kann Auslöser für Herzrhythmusstörungen sein [3][4]. Bei Patienten mit einem Lungenödem können Vasodilantien eine große Hilfe darstellen, jedoch muss die Gabe von ACE-Hemmern oder Nitraten bei Patienten mit einer Aortenstenose sehr vorsichtig erfolgen. Am besten wäre es die Gabe dieser Medikamente unter intensivmedizinischer Überwachung durchzuführen, weil sie eine sehr starke Hypotonie hervorrufen können [3]. Beta-Blocker sind bei Patienten indiziert, bei denen Angina pectoris das führende Symptom ist. Jedoch werden sie wegen ihrer negativen inotropen Wirkung vermieden [4]. Digitalis ist beim Auftreten von Vorhofflimmern indiziert [3]. Bei Vorhofflimmern kann eine medikamentöse oder eine elektrische Kardioversion angestrebt werden [4]. Antikoagulantien werden bei Patienten mit einer Aortenklappenstenose nur dann eingesetzt, wenn rezidivierende Thromboembolien auftreten [4]. Asymptomatische Patienten mit einer ausgeprägten Aortenstenose sollten wegen erhöhtem Synkoperisiko keine anstrengende körperliche oder sportliche Aktivitäten ausüben. Bei manchen Patienten kann die asymptomatische Krankheitsphase abrupt enden und zu einem plötzlichen Herztod führen. Solche Patienten zu identifizieren ist sehr schwierig, deshalb ist es wichtig asymptomatische Patienten aufzuklären, sich betreuen zu lassen sobald Dyspnoe, Belastungsangina oder Synkopen auftreten [3].

### **1.2.2 Operative Therapie**

Bei Patienten mit schwerer Aortenstenose stellt das Auftreten von Symptomen eine dringende Indikation für die Operation dar. Das effektivste Behandlungsverfahren ist der chirurgische Aortenklappenersatz [4]. Klappenerhaltende Operationen stellen bei Kindern und jungen Erwachsenen mit einer kongenitalen Aortenklappenstenose, sofern die Morphologie der Klappe es zulässt, eine therapeutische Alternative dar [3][4]. Patienten mit leichtgradiger Stenose bedürfen keinen operativen Aortenklappenersatz [3]. Allerdings kann individuell entschieden werden, ob eine leichtgradige Klappenstenose mitoperiert werden soll, wenn eine andere Herzoperation im Falle eines Aortenaneurysmas, einer Bypass-Operation oder einer anderen Klappenoperation

durchgeführt werden soll. Jedoch sollte die Risikostratifizierung bezüglich der zu erwartenden Progressionsrate miteinbezogen werden [3]. Es ist eine schwierige Entscheidung, ob ein operativer Eingriff bei älteren Patienten mit erniedrigtem Schlagvolumen wegen linksventrikulärer Dysfunktion und einer verkleinerten Klappenöffnungsfläche der Aorta durchgeführt werden soll. „Weil bei einem Druckgradienten  $< 30$  mmHg das Operationsrisiko deutlich erhöht ist (Letalität 20%;) und der Nutzen der Operation eingeschränkt [3] Die Indikation zur Operation ist dann gerechtfertigt, wenn mittels einer Herzkatheteruntersuchung oder einem Dobutamin-Stress-Echo nachgewiesen werden kann, dass der Druckgradient über der Herzklappe unter Dobutamin ansteigt. Dann kann man annehmen, dass die systolische Ventrikeldysfunktion durch eine Aortenstenose verursacht ist und postoperativ eine Besserung der Symptome, der Ventrikelfunktion und eine Langzeitüberlebensrate zu erwarten ist [3]. Für eine Aortenklappenoperation stellt das Alter allein keine Kontraindikation dar, jedoch ist bei Patienten über 80 Jahren die postoperative Letalität erhöht [3].

#### **Indikationen für den Aortenklappenersatz [3] :**

- „Symptomatische Patienten mit schwerer Aortenstenose.“
- „Patienten mit schwerer oder mittelgradiger Aortenstenose, die sich einer Operation an den Koronararterien, Aorta ascendens oder an anderen Herzklappen unterziehen.“
- „Asymptomatische Patienten: Wegen der guten mittelfristigen Prognose bei asymptomatischer Aortenstenose sollten nur Patienten mit einer schweren Aortenstenose für eine Operation in Betracht gezogen werden. Die Indikation ist gegeben, wenn folgende Befunde vorliegen:
  - Pathologisches Belastungs- EKG
  - Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (EF $< 50\%$  )
  - Schwere Verkalkungen der Aortenklappe und rasche Progression (Vmax $> 0,3$  m/s innerhalb von 6- 12 Monaten)
  - Schwere linksventrikuläre Hypertrophie ( $>15$  mm in der Abwesenheit einer Hypertonie)
  - Schwere ventrikuläre Arrhythmie, für die kein anderer Grund als die schwere Aortenstenose indiziert werden kann.“

Eine sofortige Notoperation mit chirurgischem Aortenklappenersatz ist beim Vorliegen von Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz notwendig, da eine kardiale Reanimation beim Auftreten von Herzrhythmusstörungen oder eines Herzstillstandes fast unmöglich ist [4].

Was den Klappenersatz angeht, können folgende Klappenarten angewendet werden [4]:

- **Mechanische Klappen:**

Sie werden bei Patienten < 65 Jahren oder bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern angewendet. Es gibt Doppelflügelklappen und Kippscheibenprothesen. Den Vorteil dieser Klappen stellt ihre unbegrenzte Haltbarkeit dar. Ebenso ist das postoperative Auftreten von Klappenthrombosen, Endokarditis, paravalvulärem Leck oder Hämoptyse viel geringer. Die Patienten mit einer mechanischen Klappe bedürfen jedoch einer lebenslangen Antikoagulation mit Antikoagulantien vom Cumarintyp, mit welcher zwei Tage nach der Operation begonnen wird. Deshalb ist eine sehr gute Kooperation sowie die Selbstkontrolle des Patienten erforderlich. Ebenso besteht die Gefahr einer Thromboembolie sowie einer Antikoagulationsblutung. Die Patienten müssen deswegen Verletzungsrisiken meiden. Bei den mechanischen Klappen ist ein relativ hoher Druckgradient über der Klappe vorhanden, sodass die Patienten ein hörbares Klappengeräusch wahrnehmen [4].

Beispiele für Doppelflügelklappen, die heute verwendet werden sind Klappen vom Typ CarboMedics®, Sorin Bicarbon S® und St. Jude Medical®.



**Abb.1. Mechanische Herzklappe (Doppelflügel-Aortenklappe, Sorin Bicarbon S®, 23 mm) und Implantat-Ausweis nach Aortenklappenersatz**

- **Biologische Klappen:**

Sie werden bei Patienten > 65 Jahren eingesetzt. Bei diesen Klappen handelt es sich um nichtthrombogene Herzklappen vom Schwein, Perikardklappen vom Rind oder um Homografts von menschlichen Leichen. Ebenso unterscheiden wir bei diesen Klappen zwischen Bioprothesen mit Gerüst und gerüstfreien Bioprothesen („stentless“). Der Vorteil dieser Klappen besteht darin, dass die antithrombotische Therapie mit Antikoagulantien gewöhnlich nur für drei Monate nach dem Ersatz der Klappe erforderlich ist. Ebenso weisen biologische Herzklappen vom „stentless“ Typ eine bessere Hämodynamik auf als auch eine längere Haltbarkeit. Das Embolierisiko wurde mit dem Einsatz von Schweineklappen erheblich gesenkt. Der Nachteil dieser biologischen Herzklappen besteht darin, dass sie eine Haltbarkeit von 10-15 Jahren aufweisen und dass es infolge von Kalzifizierungen zu degenerativen Veränderungen kommt. „Die Degenerationsrate beträgt ca.10% in den ersten zehn Jahren, danach ca. 7,5% pro Jahr [4].

### 1.2.3 Operationstechnik bei Aortenklappenersatz

Als erstes wird eine mediane Sternotomie durchgeführt. Danach wird die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Es kommt zur Einführung eines Retrokardioplegiekatheters in den Koronarsinus über den rechten Vorhof für die druckgesteuerte Zufuhr der Kardioplegielösung. Nach Abklemmen und Eröffnung der Aorta ascendens erfolgt die Zufuhr der Kardioplegielösung über die Koronarostien. Der Eingriff erfolgt unter leichter systemischer Hypothermie bei 34°C.

Das Einlegen eines Vent-Katheters (saugt das Blut aus dem linken Ventrikel während des Eingriffs) über die rechte obere Lungenvene oder die Pulmonalarterien führt zur Senkung des LVEDP (linksventrikulärer enddiastolischer Druck) und Steigerung der Myokarddurchblutung. Danach kommt es zur Einstellung und Resektion der Klappe. Dabei wird eventuell eine Entkalkung des Aortenklappenringes unter Schonung des paravalvulären Gewebes und des Reizleitungssystems durchgeführt. Nach Auswahl der erforderlichen Klappengröße kommt es zum Vorlegen von teflonunterfütterten Matrzennähten und zum Einstechen der Nähte durch den Ring der Klappe. Danach wird diese heruntergeschoben und eingenäht. Weiters erfolgt die Kontrolle auf richtigen Klappensitz, paravalvuläre Lecks und Sondierbarkeit der Koronarostien. Die Aortotomie wird matratzenförmig verschlossen. Um das linke Herz sorgfältig antegrad zu entlüften muss man den Kopf des Patienten tief lagern. Dann kommt es zur Freigabe des Blutstroms über die Aorta ascendens mit weiterem Entlüften der Aorta über eine Kanüle oder Stichinfusion. Durch die Defibrillation kommt es zur Wiederherstellung der geordneten Herzaktion. Es erfolgt das vollständige Wiederaufwärmen des Patienten. Durch die TEE (Transösophageale Echokardiographie) erfolgt die Kontrolle über die Entlüftung des linken Ventrikels und die einwandfreie Funktion der Klappe. Am Ende kommt es zum Abgehen vom kardiopulmonalem Bypass. Bei Bedarf wird ein linksatrialer Katheter zur Messung des enddiastolischen Drucks und besseren Steuerung der Volumentherapie eingesetzt [4].

„Bei einer hochgradig verkalkten Aortenklappe mit enger Aortenwurzel kann der Eingriff technisch schwierig und sehr zeitaufwendig sein. Es muss sorgfältig darauf geachtet werden, dass keine Kalk- oder Klappenfragmente in den linken Ventrikel oder in die Koronarostien gelangen. Des Weiteren muss auf die Klappengröße im

Zusammenhang mit der Körperoberfläche des Patienten geachtet werden. Eine zu kleine Prothese, vornehmlich wenn es sich um eine Bioprothese handelt, führt zu hohen Klappengradienten. Andererseits kann die Implantation einer zu großen Klappe eine Obstruktion der Koronarostien verursachen oder Schwierigkeiten beim Schließen der Aortotomie. Unter Berücksichtigung der verschiedenen Kriterien besteht gelegentlich die Indikation zu Erweiterung des Aortenrings. Diese wird am einfachsten dadurch erreicht, dass die Aortotomie im rechten Schnittwinkel weitergeführt wird bis in den Aortenring, der im nichtkoronaren Drittel eingeschnitten und mit einem Patch aus Dacron oder Perikard erweitert wird. Danach kann die Implantation einer größeren Prothese erfolgen. Nach erfolgter Klappenimplantation wird die Aortotomie mit dem Erweiterungs-Patch aus Dacron oder Perikard verschlossen [3].

#### **1.2.4 Perkutane Ballonvalvulotomie**

Die perkutane Ballonvalvuloplastie stellt ein Verfahren dar, womit Kommissurenverwachsungen durch Ballonvalvulotomie oder -plastie gelöst werden können. Diese Behandlung zeigt bessere Langzeitergebnisse bei Kindern und jungen Erwachsenen (<21 Jahren) mit kongenitalen oder rheumatischen Aortenklappenstenosen. Selten wird die Ballonvalvuloplastie bei älteren Patienten mit kalzifizierenden Veränderungen der Aortenklappe eingesetzt, jedoch stellt sie eine Überbrückungsmaßnahme bei Patienten mit hochgradiger instabiler Aortenklappenstenose dar, solange der geplante operative Eingriff nicht durchgeführt werden kann [4]. Durch diesen Eingriff wird eine Aortenklappendilatation erzielt, wodurch der Druckgradient akut 30-50% gesenkt werden kann und diese eine Besserung der Symptomatik ermöglicht, jedoch beträgt die Restenoserate 50% innerhalb von 6-12 Monaten. Was allerdings die Langzeitprognose betrifft, zeigen sich folgende Ergebnisse: eine Mortalitätsrate innerhalb von 30 Tagen von 14% und eine Einjahresmortalitätsrate von fast 25% [3][4].

## **1.3 Die linksventrikuläre Myokardhypertrophie bei Aortenstenose**

### **1.3.1 Der Genpolymorphismus und seine Auswirkungen auf die linksventrikuläre Myokardhypertrophie**

#### **1.3.1.1 Physiologische Grundlagen des RAA-Systems**

Physiologisch stellt das RAAS ein wichtiges Effektorsystem in der akuten Regulation der Natriumbilanz und der Wasserhomöostase als auch des peripheren arteriellen Widerstandes dar. Durch den Abfall des intravasalen Volumens z.B. bei Blutverlusten, Diuretikatherapie, Herzinsuffizienz oder durch die Verminderung des peripheren arteriellen Widerstandes z.B. durch Vasodilantien kommt es in der Niere zu einer Reninfreisetzung aus den juxtaglomerulären Zellen. Renin wandelt das Angiotensinogen in Angiotensin I um. Durch das Angiotensin-Converting-Enzym entsteht unter der Spaltung von zwei Aminosäuren aus Angiotensinogen I das Angiotensin II. Dieses bewirkt eine Vasokonstriktion, Vasopressin- und Aldosteronausschüttung als auch eine Natrium- und Wasserretention. Durch das ACE wird auch zu gleicher Zeit das vasodilatierende Bradykinin abgebaut. Die Wirkung der Angiotensine wird über Rezeptoren an der Zellmembran übermittelt. Wir unterscheiden einen AT1- und einen AT2-Rezeptor. Sie stellen G-Protein-gekoppelte Membranrezeptoren mit sieben transmembranären Proteinketten dar. Die meisten biologischen Effekte des RAAS werden über den AT1-Rezeptor des Angiotensin II ermöglicht. Die beeinflussten Zielorgane sind hierbei die Niere, die Nebenniere, das zentrale und periphere Nervensystem, das Herz und die Gefäße. Der AT2-Rezeptor ist weniger erforscht. Es scheint, dass er eher eine antiproliferative, proapoptotische und vasodilatierende Wirkung aufweist [3].

#### **1.3.1.2 Genpolymorphismus des RAA-Systems**

Beschrieben wird der Genpolymorphismus des RAAS. Die Bedeutung des Polymorphismus lautet: „1. Häufigstes Vorkommen zweier oder mehrerer Allele an

einem Genlocus. Mit Polymorphismus wird hier die genetische Vielfalt einer Population an einem Genlocus bezeichnet“ [1]. Unter dem Begriff Allel verstehen wir folgendes: „Eine von zwei oder mehreren unterschiedlichen Formen eines Gens oder einer DNA-Sequenz an einem bestimmten Ort im Genom (Lokus). Ein Individuum besitzt an jedem autosomalen Locus zwei Allele, von denen eines vom Vater und eines von der Mutter stammt“ [1].

Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) stellt eine kalziumabhängige Dipeptidylkarboxypeptidase dar. Diese kann bei verschiedenen Substraten wie Angiotensin I, Bradykinin, Angiotensin I-VII die COOH-terminale Dipeptide abspalten. Das ACE besitzt im Zentrum ein Zinkatom das für die Katalyse von großer Bedeutung ist [3].

Lokalisiert ist das ACE im Endothel verschiedener Organe, vor allem in der Endotheloberfläche der Blutgefäße, in den Makrophagen, männlichen Keimzellen und verschiedenen Körperflüssigkeiten [3][9]. Das im Plasma zirkulierende ACE stammt aus dem Endothel im Rahmen des Endothelzell-Turnovers, dort wird es durch eine Sekretase freigesetzt [3]. Das ACE stellt ein Schlüsselenzym für die Produktion des Angiotensin II und ist auf dem Chromosom 17q 23 lokalisiert [3][10]. Familienanalysen zeigten, dass die erhöhte ACE-Plasmakonzentration genetisch kontrolliert wird, und dass ein Polymorphismus des ACE-Gens durch eine erhöhte ACE-Konzentration assoziiert ist [3]. Es ergaben sich drei Genotypen durch diesen Insertions-Deletions (I/D)-Polymorphismus. Für homozygote Allele I/I und D/D und für heterozygote Allele I/D [3]. Die höchste ACE-Plasmakonzentration kommt bei dem Homozygoten Genotyp D/D, die mittlere beim Heterozygoten Genotyp I/D und die niedrigste beim Homozygoten Genotyp I/I vor [11]. Ein genetischer Polymorphismus des Angiotensin-Converting-Enzyms kann eine phänotypische Varianz der ACE-Genexprimierung verursachen. Dadurch ergebende erhöhte ACE-Konzentration konnten als Risikofaktor für koronare Herzkrankheiten (KHK), Koronararterienspasmus, Restenosen nach Stent-PCI (Percutaneous coronary intervention, Perkutane Koronarintervention), Endotheldysfunktion, Myokardhypertrophie, Schlaganfall, essentielle Hypertonie bei Männern, diabetische Nephropathie und atherosklerotische Nierenarterienstenose in Verbindung gebracht werden [3]. Erhöhte ACE-Konzentration ist auch bei Sarkoidose und anderen granulomatösen Krankheiten stark erhöht [3].

Weiters werden folgende Polymorphismen des RAAS unterschieden. Bekannt ist der Methionin/threonin 235-Polymorphismus (Met/Thr-235-Polymorphismus) des

Angiotensinogenen-Gens. Dieser Polymorphismus hat statt der Aminosäure Methionin die Aminosäure Threonin an der Position 235 [12]. In Abhängigkeit der verschiedenen Angiotensinogen-Plasmakonzentration resultiert folgendes: Individuen, die homozygot für das T-Allel sind, weisen die höchste Plasmakonzentration auf. Individuen, die homozygot für das M-Allel sind, weisen die niedrigste Konzentration des Angiotensinogens auf [13].

Ein weiterer Polymorphismus des RAAS stellt der Adenosin-1166-Cytosin-Polymorphismus (A 1166 C) des Gens des AT1-Rezeptors des Angiotensin II. Abhängig vom Genotyp, befindet sich an der Position 1166 der Nukleotidsequenz die Base Adenin oder Cytosin [14].

### **1.3.1.3 Wirkung der Genpolymorphismen des RAA-Systems auf die linksventrikuläre Myokardhypertrophie**

Welche Auswirkungen die Genpolymorphismen des RAA-Systems auf die linksventrikuläre Myokardhypertrophie ausüben, wird in den nächsten Studien beschrieben. Bei der folgenden Studie wurde auf den Einfluss des Insertions- Deletions Polymorphismus eingegangen. Sie stellten fest, dass Patienten mit homozygotem Genotyp für die Deletion D/D höhere Werte der Plasmakonzentration des ACE als auch ein erhebliches Herzgewicht nachweisen, als Patienten mit homozygoten Genotyp I/I und heterozygoten Genotyp I/D. Diese Ergebnisse sind jedoch nur bei der Patientengruppe relevant bei denen auch eine Hypertension bestand. Hingegen ergaben sich bei der Patientengruppe mit Normotonie diesbezüglich keine relevanten Differenzen. Offenbar stellt die Hypertension zuzüglich zum Genotyp D/D einen weiteren Trigger im Bezug auf die genotypischen Differenzen [15]. Hingegen berichtet die „Ohasama Studie“ über folgende Ergebnisse: Bei dieser Bevölkerungsstudie in Japan wurden 2048 Personen untersucht, wo wiederum der Zusammenhang zwischen dem Genpolymorphismus des ACE-Gens und der Hypertension erforscht werden sollte. Bei dieser Studie kam heraus, dass der Genotyp D/D des ACE-Gens keine Auswirkung

auf den Blutdruck oder eine andere Herzerkrankung bei der japanischen Population habe [15]. Wiederum zeigte eine andere Studie, dass der Genotyp D/D des ACE-Gens bei Patienten mit einer Aortenstenose, die linksventrikuläre Myokardhypertrophie verstärken kann [16]. Kontroversielle Resultate kamen bei der Ortlepp et al. Studie heraus. Hier wurde keine Verbindung zwischen dem Genpolymorphismus des RAA-Systems und der linksventrikulären Myokardhypertrophie herausgefunden [17]. Die Resultate unterscheiden sich von Studie zu Studie. Das Problem in der Beurteilung der Zusammenhänge könnten wahrscheinlich verschiedene Untersuchungsmethoden und Diagnostika sein.

### **1.3.2 Geschlechtsbezogene Auswirkung auf die linksventrikuläre Myokardhypertrophie**

Rhode et al. untersuchten vor allem Patienten mit Drucküberlastung, um festzustellen welcher Unterschied zwischen Frauen und Männern in Betracht auf die Fähigkeit der myokardialen Gewebshypertrophie besteht. Sie fanden bei der Aortenstenose einen deutlichen Unterschied zwischen Frauen und Männern hinsichtlich der Geometrie des linken Ventrikels heraus. Sie wiesen ebenfalls nach, dass bei der Aortenstenose bei Männern der Masseindex und die Masse des linken Ventrikels größer sind als bei Frauen. Hingegen stellt sich fest, dass Frauen einen größeren Masse-Volumen-Quotienten haben [18].

Ebenso ergaben Studien, dass hinsichtlich der geschlechtsbezogenen Unterschiede bei Frauen mit Aortenstenose eine höhere Prävalenz der linksventrikulären Hypertrophie bestünde als bei Männern mit einer Aortenstenose [19][20].

## **1.4 Regression der Myokardhypertrophie**

Die linksventrikuläre Myokardhypertrophie bei Aortenklappenstenose stellt ursprünglich einen günstigen Adaptationsmechanismus des Herzgewebes dar. Dieser Adaptationsmechanismus ermöglicht die Erhaltung des normalen Auswurfsvolumens, wodurch die Stenose anfangs kompensiert werden kann. Es zeigt sich jedoch, dass die linksventrikuläre Myokardhypertrophie mit einer sechs- bis achtfach erhöhten Mortalität und Morbidität einhergeht [14]. Die erhöhte Mortalität geht mit einem fortschreitenden Kontraktilitätsverlust des linken Ventrikels als auch mit einer irreversiblen Myokardschädigung einher, diese letztendlich ein Herzversagen verursachen können [21]. Deshalb ist das Anstreben des Aortenklappenersatzes eine Regression der linksventrikulären Myokardhypertrophie zu erreichen [14] und somit dem Patienten eine bessere Lebensqualität nach der Operation zu ermöglichen. In welchem Ausmaß die Regression der Veränderungen der myokardialen Masse erfolgen kann und wie lange sie dauert, wurde bei folgender Studie von Krayenbuehl et al. beschrieben. Bei dieser wurde ein Vergleich zwischen Patienten mit einer Aortenklappenstenose und Patienten mit einer Aortenklappeninsuffizienz erstellt. Es erfolgten prä- und postoperative Untersuchungen der Ultrastruktur des linken Ventrikels beider Patientengruppen. Die Ergebnisse die dabei herauskamen wurden anschließend mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Dabei zeigte sich, dass 18 Monate postoperativ der Durchmesser der Muskelfasern gegenüber den präoperativen Werten deutlich abgenommen hatte. Bei beiden Gruppen wiesen eine Verringerung der Myokardmasse auf, eine völlige Restitutio ad integrum konnte bei keinem der Patienten festgestellt werden [22].

Der Begriff Patienten-Prothese-Mismatch beschreibt einen Zustand bei dem die effektive Klappenöffnungsfläche einer normal funktionierenden Herzklappenprothese in Bezug auf die Klappengröße des Patienten zu klein ist. Diese Situation führt zu einem hohen transvalvulären Druckgradienten [23].

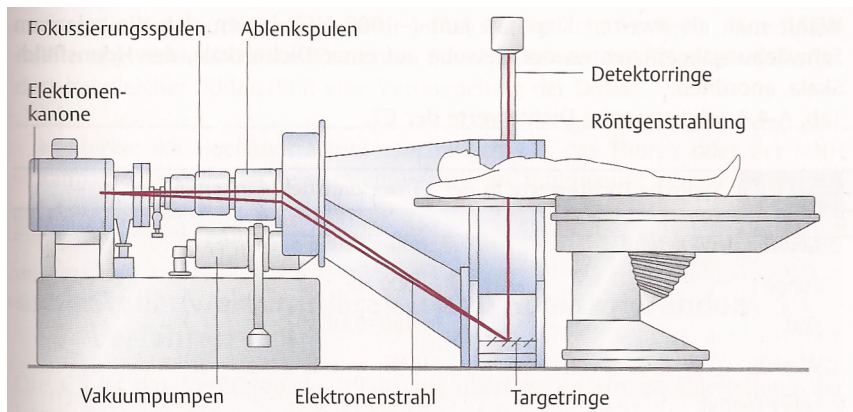
In der Studie von **Knez et. al** wurde ebenfalls die Regression der linksventrikulären Myokardhypertrophie mittels Elektronenstrahl-Tomographie (EBT) beobachtet. Bei dieser Untersuchung stellten sie einen Vergleich zwischen Patienten mit Patienten-Prothese-Mismatch und Patienten bei denen eine Aortenwurzelerweiterung vorgenommen wurde, um die passende Prothese zu implantieren. Es ergab sich anders

als primär angenommen, dass die Implantation einer zu kleinen Aortenklappenprothese eine Auswirkung auf die postoperative Veränderung der Geometrie des linken Ventrikels haben kann. Dieses ist nur der Fall, wenn ein deutlich kleinerer Index der Öffnungsfläche der Aortenklappe besteht. Innerhalb der ersten drei bis vier Monate nach Klappenersatz kam es zu einer signifikanten Regression der linksventrikulären Myokardmasse. Ebenfalls stellten in dieser Studie **Knez et. al** eine Formel zusammen, die dazu dient, um festzustellen inwieweit es zu einer Regression der Myokardmasse nach einem mechanischen Aortenklappenersatz mittels einer Doppelflügelklappe kommen kann. Dabei liegt die Genauigkeit dieser Formel bei 80% [24].

## **2 Angewandte Diagnostische Verfahren**

### ***2.1 Elektronenstrahlcomputertomographie (EBCT)***

Bei der EBCT (electron beam computer tomographie) gibt es statt der Röntgenröhre eine Elektronenkanone, welche sich am Kopf des zu untersuchenden Patienten befindet. Die Elektronenkanone beschleunigt die Elektronen bei einer Hochspannung von 120 kV in einen trichterartigen Vakuumtunnel. Diese werden dann durch elektromagnetische Spulen auf ein kreisausschnittförmiges Target von 210° Umfang abgelenkt. Dieses Target verfügt über vier getrennte Targetringe, die sich unterhalb des Patienten befinden. Die einzelnen Targetringe stellen die Anode der klassischen Röntgenröhre dar, wo die Röntgenstrahlung entsteht. Der Röntgenstrahl durchstrahlt den Patienten in Form eines 2 cm breiten Fächers. Die sich daraus ergebende Intensitätsverteilung wird in einem Detektorhalbkreis, der sich auf der gegenüberliegenden Seite befindet, gemessen. Diese Detektorsignale dienen der Bildverarbeitung. Das Problem der Wärmeabfuhr wie bei der herkömmlichen Röntgenröhre besteht durch die großflächige Verteilung der Target-Anode nicht mehr, sodass relativ rasche Aufnahmewiederholungen gemacht werden können [7].



**Abb.2. Elektronenstrahl-CT [7]**

### 2.1.1 Betriebsarten der Elektronstrahl-CT

Folgende drei Betriebsarten werden angewendet:

- Bei dem Einzelschichtbetrieb (Single Slice Mode, SSM) wird nur der eine von vier Targetringen verwendet. Zur Aufbereitung der Daten wird mit dem Targetring mit der höchsten Auflösung gearbeitet. Bei der Bildverarbeitung können verschiedene Schichtdicken benutzt werden (1,5 mm; 3 mm; 6 mm; oder 10 mm). Mit der Einzelschichtbetriebsart lassen sich Kalzifikationen der Koronararterien nachweisen. Ebenfalls kann sie zur Darstellung der Herzhöhlen angewendet werden [25].
- Der Continuous Volume Mode (Continuous Volume Scanning, CVS) ermöglicht, wie bei der Spiral-Computertomographie, durch einen kontinuierlichen vorwärtsbewegenden Patiententisch eine kontinuierliche Erfassung der Messdaten, welche als so genannter Volumendatensatz aufgenommen werden. Die Schichtdicke ist dabei variabel und von der Kollimation und der Geschwindigkeit des Tischvorschubes abhängig [7][25].

- Der Mehrschichtbetrieb (Mult Slice Mode, MSM) erfasst die Röntgenstrahlung an beiden Detektorringen getrennt, wobei die Schichtdicke von 8 mm bei diesem Bildgebungsverfahren nicht verändert werden kann. Was den Multi Slice Mode betrifft können wir folgende Arten der Bildaufnahme unterscheiden: den „Cine (Movie) Mode“ oder den „Flow Mode“. Beide sind abhängig vom EKG, bezogen auf die Schaltung des Targets. Der Cine (Movie) Mode ermöglicht in allen Phasen des Herzzyklus die Darstellung des schlagenden Herzens. Beim Flow Mode werden die Bildaufnahmen immer zum Zeitpunkt des RR-Intervalls gemacht. Bei diesem Modus wird die Kontrastmittelpassage durch das Herz bestimmt. So werden die Kontrastmitteldynamik und die myokardiale Perfusion ermittelt [25].

### **2.1.2 Durchführung der EBCT-Patientenuntersuchung**

In der Regel verläuft die Untersuchung des Patienten vorerst nativ in Rückenlage und in mittlerer Inspirationstiefe und später mit Kontrastmittelinjektion. Das Kontrastmittel wird mittels Perfusor mit einem Flow von 3 bis 5 ml/s appliziert [26].

## 2.2 Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

### 2.2.1 Prinzip der Polymerase-Kettenreaktion

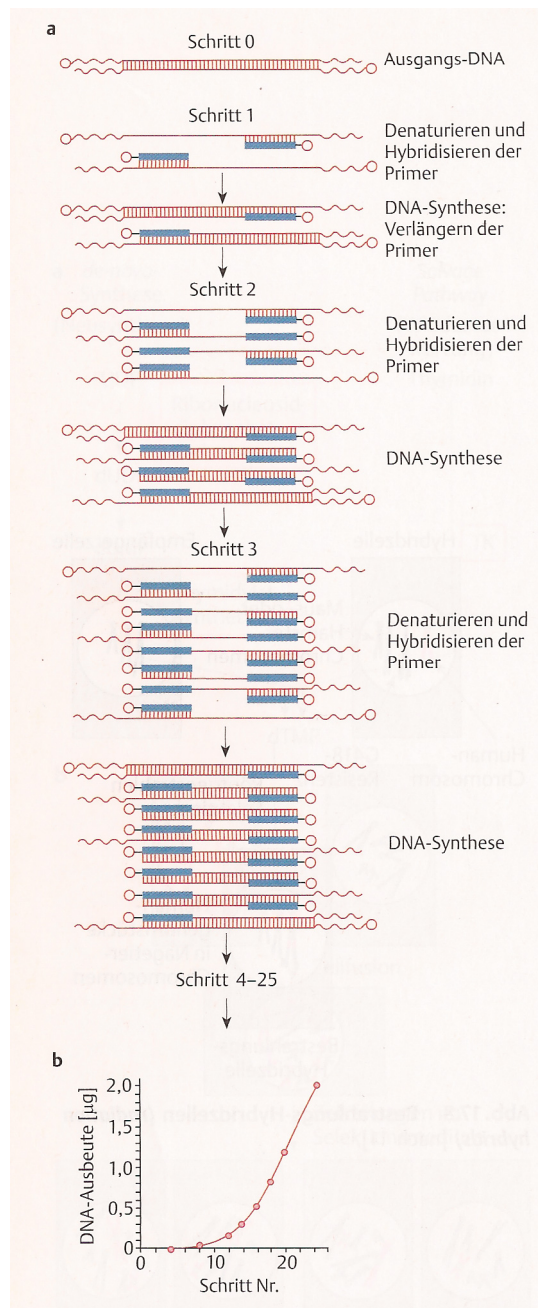
Für viele Fragestellungen der heutigen molekularen Genetik, stellt die PCR (polymerase chain reaction) eine unentbehrliche Methode dar. Die PCR ermöglicht durch einfachste Handhabung den Nachweis und die Vermehrung kleinster Mengen spezifischer DNA-Sequenzen.

Damit die PCR durchgeführt werden kann, benötigt man:

- **DNA-Polymerase:** ein Enzym, welches Nucleotide an die 3'-OH-Primer-Enden heftet und komplementäre DNA-Sequenzen synthetisiert. In Verwendung ist die thermostabile DNA-Polymerase aus Bakterien, diese kommen in heißen Quellen vor. Die Taq-Polymerase von *Thermus aquaticus* stellt einen Prototyp dieser DNA-Polymerasen dar [27].
- **Deoxynucleosid- Triphosphate:** die Vorläufer der DNA-Bausteine müssen in ausreichender Menge vorhanden sein (als dNTPs- Desoxyribonucleosidtriphosphate, ein Gemisch aus dATP- Desoxyadenosintriphosphat; dGTP-Desoxyguanosintriphosphat; dCTP- Desoxycytidintriphosphat ; dTTP-Desoxythymidintriphosphat) [27].
- **Magnesium- und Natrium- oder Kaliumsalze:** müssen in Konzentrationen und bei pH-Werten vorhanden sein, die für die DNA-Polymerase optimal sind. Die passenden pH-Werte liegen bei einem pH von 7,5 bei 30 bis 37 °C und typischen Konzentrationen der Salze von 5-10 mM für MgCl<sub>2</sub> und von 50-100 mM für KCl.
- Eine wichtige Voraussetzung der PCR besteht darin, dass die DNA als Einzelstrang vorhanden sein muss, wobei ein DNA-Strang den anderen überragen muss. In diesem Falle werden an das 3'-OH-Ende des kürzeren Stranges neue Nucleotide angeheftet. Dabei bestimmt die Sequenz des Einzelstranges die Reihenfolge der Nucleotide und das 3'-OH-Ende stellt dabei

den Startpunkt (Primer) der Reaktion dar. Die DNA-Synthese läuft dabei immer in 5`-3`-Richtung [27][28].

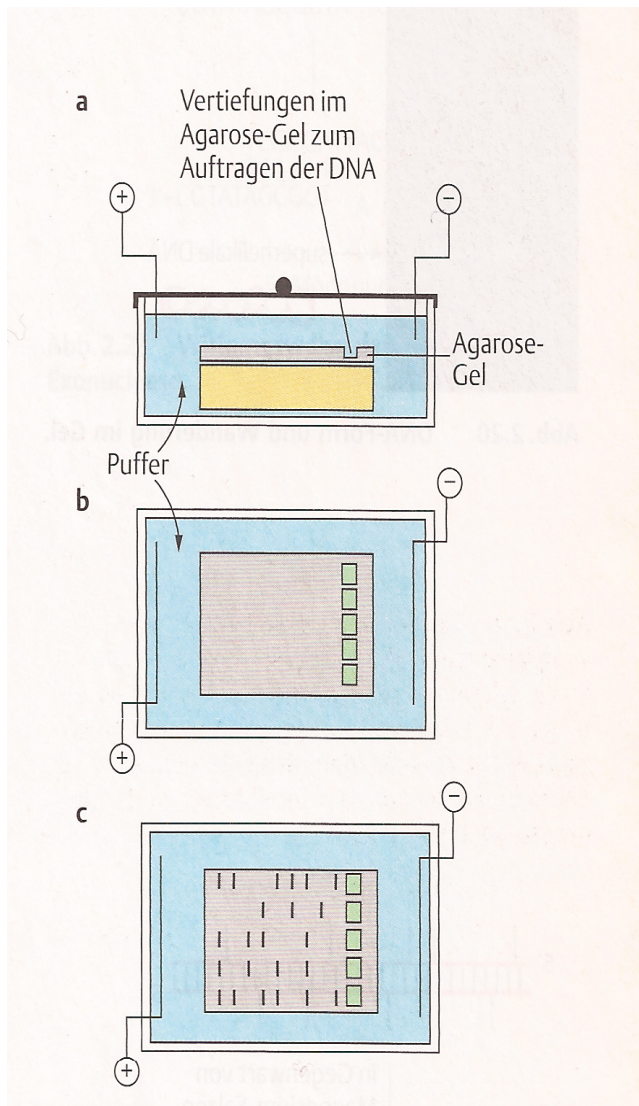
Das Prinzip der PCR stellt eine enzymatische Vermehrung von einem DNA-Abschnitt zwischen zwei Oligonucleotid-Primern, welche mit komplementären DNA-Strängen gegenläufig verbunden sind. Voraussetzung für eine PCR ist die Information über die Nucleotidsequenz beidseits des DNA-Abschnittes und auch ob geeignete Oligonucleotide verfügbar sind. Die PCR läuft in der Praxis in drei Schritten ab. Die Menge der amplifizierten DNA, die erzeugt werden kann, ist unbegrenzt, und hängt nur von der Anzahl der Wiederholung dieser Schritte ab [29]. Beim ersten Schritt kommt es zu Denaturierung der Ausgangs-DNA. Dann werden unter Hybridisierungsbedingungen bei etwa 70° C die Primer dazugegeben. Durch die DNA-Polymerase werden an die 3`-OH-Primer-Enden Nucleotide angeheftet, wodurch komplementäre DNA-Sequenz synthetisiert werden. Diese DNA-Syntheseprodukte werden dann bei 94 °C denaturiert. Es wird eine erneute Denaturierung und Hybridisierung von Oligonucleotid-Primern und DNA-Strangsynthese durchgeführt. Weiters werden die Zyklen Denaturierung, Hybridisierung und der DNA-Synthese 25-mal, wenn notwendig noch mehrmals wiederholt. Dieser Vorgang stellt eine Kettenreaktion dar, bei der es zu einer millionenfachen Amplifizierung von kleinsten Mengen einer DNA-Sequenz kommen kann [27].



**Abb.3. Polymerase-Kettenreaktion (PCR) [27]**

### **2.2.2 Elektrophorese**

Die Gel-Elektrophorese stellt eine der wichtigsten Verfahren um PCR-Produkte zu erkennen. Die Elektrophorese wird in Agarose- oder Polyacrylamid-Gelen durchgeführt, von deren Konzentration hängt die Trennung der DNA-Fragmente in verschiedene Größenklassen ab. DNA-Fragmente von 1000 bis 15 000 Basenpaaren lassen sich in Gelen mit 0,5% Agarose am besten trennen. Wiederum lassen sich DNA-Fragmente aus 100 bis 2000 Basenpaaren in 1-2% Agarose-Gelen auftrennen. Die Gel-Elektrophorese bei DNA-Stücken in der Größenklassen über 15000 Basenpaaren durch Pulsfeld-Gel-Elektrophorese, wohingegen bei kleinsten DNA-Fragmente die kleiner als 100 bis 200 Basenpaare sind die Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese eingesetzt wird. Außerdem sind für die Elektrophorese die Größe der DNA, die Stromstärke und die Pufferbedingungen sehr wichtig [27].



**Abb.4. Durchführung der Agarose-Gel-Elektrophorese [27]**

- a) Ein Agarose-Gel in einem Plastikgefäß eingetaucht in einen geeigneten Puffer
- b) Am Anfang enthält das Gel Vertiefungen zur Eintragung des zu trennenden Gemisches von DNA-Fragmenten
- c) Wanderung der negativ geladenen DNA auf den positiven Pol, nach Anlegung des elektrischen Feldes. Die getrennten DNA-Banden leuchten durch das Anfärben mit Ethidiumbromid im ultravioletten Licht hell auf.

### 2.2.3 Bestimmung des ACE I/D Polymorphismus

Bei der Studie von **Kim et. al** wurde die Genomische DNA aus den Leukozyten des peripheren Blutes entnommen. Zur Analyse des ACE I/D Polymorphismus wurde bei der PCR als Vorwärtsprimer 5'-GCCCTGCAGGTGTCTGCAGC-3' und als Rückwärtsprimer 5'-TGCCCATAACAGGTCTTCATA-3' verwendet. Um die PCR-Produkte zu erkennen, wurde eine Gel-Elektrophorese durchgeführt. Die DNA-Fragmente wurden in einem 2,8% Agarose-Gel aufgetrennt. Nach der Wanderungsrichtung im elektrischen Feld und der Dicke der Banden ergab sich für eine Insertion des ACE-Gens eine Bande mit Fragmenten aus 559 Basenpaaren und für die Deletion des ACE-Gens ergab sich eine Bande mit Fragmenten aus 272 Basenpaaren. Die Durchführung der PCR verlief unter der Verwendung der Taq-Polymerase[12].

## **3 Maßnahmen vor, während und nach der Herzklappenoperation**

### **3.1 Präoperative Maßnahmen**

Die Altersgrenze der Patienten wurde weiter ins höhere Alter verschoben, dank der Erfolge der Herzchirurgie. Die Anzahl der älteren und multimorbiden Patienten ist gestiegen. Das Erkennen von Risikopatienten und die Wahl des Operationszeitpunktes stellen eine wichtige Aufgabe der präoperativen Diagnostik dar und sind von großer prognostischer Bedeutung. Vor der Operation sollte der Patient genaustens über das Ziel, die zu erwartenden Operationsergebnisse als auch über die Risiken aufgeklärt werden. Folgende Risikofaktoren sind bekannt [3]:

- Art und Schweregrad der zugrunde liegenden Erkrankung, besonders der Schweregrad der linksventrikulären Funktionsminderung
- Das Alter des Patienten
- Die Dringlichkeit der Operation
- Erfahrung des chirurgischen Teams mit der im individuellen Fall geplanten Operation
- Vorangegangene Herzoperationen, chronische (dialysepflichtige) Niereninsuffizienz, Diabetes, Herzinfarkt innerhalb der letzten drei Wochen, vorangegangene PTCA (Perkutane transluminale coronare Angioplastie), NYHA (New York Heart Association)-Klasse IV, aktive Endokarditis, pulmonale Hypertonie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, periphere Gefäßerkrankung
- Das Geschlecht (Frauen haben ein etwas höheres Risiko)
- Die geringe Körpergröße

Die Patienten sollten ebenso gut darüber informiert werden, dass die Erhaltung der Operationsergebnisse eine Zusammenarbeit mit dem Hausarzt, dem Kardiologen und dem kardiologischen Zentrum benötigt. Vor der Operation sollten die Patienten

mit den Beatmungsgeräten und der Intensivstation vertraut gemacht werden. Sehr wichtig ist es, ihnen die Atmungstechnik beizubringen.

Von großer Bedeutung ist, dass die Patienten vor der Operation sehr aktiv sind. Auch in schweren Fällen sollte die Bettruhe vermieden werden. So können eine negative Stickstoffbilanz, ein niedriges Plasmavolumen und eine Prädisposition für Embolien verhindert werden [3].

Was das Körpergewicht betrifft, neigen adipöse Patienten zu postoperativen Ventilationstörungen, thrombembolischen Komplikationen und Wundheilstörungen. Gegenüber der erhöhten Sepsisrate bei Übergewicht stellt die kardiale Kachexie einen schwerwiegenderen Risikofaktor für die postoperativ erhöhte Mortalität und Morbidität dar [3].

Im Falle des Nikotinabusus ist es besonders wichtig, die Patienten darüber aufzuklären etwa 8 Wochen vor der Operation mit dem Rauchen aufzuhören. Nikotin führt zu erhöhter Bronchialsekretion und Bronchospasmus. Postoperativ können sehr gehäuft Atelektasen auftreten [3].

Unmittelbar vor der Operation sollten folgende Untersuchungen vorgenommen werden [3]:

- Allgemeine internistische Untersuchung
- Neurologischer Befund: Eine fachneurologische Untersuchung ist entbehrlich. bei unauffälliger Anamnese, normalem neurologischen Befund und fehlenden Strömungsgeräuschen über den Halsarterien
- HNO Befund bei Vitienpatienten
- Zahnärztliche Untersuchung: Bei Patienten mit kongenitalen oder erworbenen Vitien sollten infektiöse Herde im Bereich der Zähne präoperativ unter Beachtung der bakteriellen Endokarditisprophylaxe saniert werden.
- Lungenfunktionsanalyse und Blutgase
- Hämatologische Untersuchungen: Blutgruppenserologie, Kälteagglutinine, Gerinnungs- und Blutungszeit, Thrombinzeit, Prothrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Antithrombinzeit III, Fibrinogen, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzahl, Leukozyten und Differenzialblutbild.
- Blutchemische Untersuchungen: Kreatinin, einschließlich Kreatininclearance, Harnstoff, Elektrolyte, Transaminasen, CK, CK-MB, Serumeiweiß mit Elektrophorese, Serumlipide, Blutzucker, Harnsäure, ASL-Titer, CRP, TSH

- HIV-Test
- Urinanalyse
- Hämokulttest
- Gastroskopie
- Schilddrüsendiagnostik

### **3.2 Narkose bei der Aortenklappenstenoseoperation**

Bei der Narkoseeinleitung sollte vor allem dem Patienten mit schwerwiegender Aortenklappenstenose große Achtung geschenkt werden. Diese reagieren auf Anästhetika sehr empfindlich, weil sie durch ihre gefäßdilatierende und negativ-inotrope Wirkung die Myokardfunktion schwerwiegend beeinträchtigen können [4]. Die hämodynamischen Ziele bei der Aortenklappenoperation sind folgende [4]:

- Die Herzfrequenz sollte 50-70/Minute betragen, da Bradykardien zur Myokardischämie und Tachykardien zu Blutdruckabfall führen können.
- Der linksventrikuläre Füllungsdruck sollte eher hoch gehalten werden. Eine Senkung der Nachlast sollte man vermeiden.
- Aufrechterhaltung der Myokardkontraktilität
- Extreme Schwankungen des peripheren Widerstands sollte vermieden werden.
- Erhaltung des pulmonalen Gefäßwiderstand im Normbereich

### **3.2.1 Narkoseeinleitung**

Zur Narkoseeinleitung erhielten die Patienten, die in dieser Studie beobachtet wurden, entsprechend der hausüblichen Praxis 2 mg Flunitrazepam als Prämedikation und nachfolgend Etomidate 300 mg/kg KG (Körpergewicht) als auch 10 µg/kg KG Fentanyl. Pancuroniumbromid wurde als Muskelrelaxans verwendet und in einer Dosierung von 0,3 µg/kg Körpergewicht verabreicht. Was die Narkose selbst angeht, geschah diese unter Isofluran, wobei zwischen 50 und 100 µg Fentanyl als Bolusdosierung dem Atemzugsvolumen (0,5 Prozent) dazugegeben wurde.

Während der Operation setzte sich das intraoperative Monitoring aus einer EKG-Überwachung, einer Messung des arteriellen Blutdrucks, des zentralen Venendrucks, des pulmonalarteriellen Blutdrucks sowie der Pulsoxymetrie und Kapnographie[24][30].

## **3.3 Allgemeine postoperative Maßnahmen**

### **3.3.1 Verlauf und Überwachung**

Die Patienten kommen nach der Operation für ein bis zwei Tage auf die chirurgische Intensivstation. Gleich postoperativ und für die weiteren drei Tage werden EKG und ein Thoraxröntgenaufnahme angefertigt. Ebenso werden folgende Messwerte kontinuierlich überprüft [3]:

- Elektrolyte
- Kreatinin
- Harnstoff
- Hämatokrit
- Kardiale Enzyme
- Flüssigkeitsbilanz
- Diurese

- arterielle Blutgase
- Laktat
- Temperatur
- arterieller Druck mittels direkter Messung
- zentraler Venendruck
- kontinuierliche EKG-Überwachung

### 3.3.2 Künstliche Beatmung

Die Patienten werden im Durchschnitt sechs bis acht Stunden postoperativ intubiert und beatmet. Eine frühzeitige Extubation (< 6 Stunden nach der Operation) wird angestrebt [3]:

„**Extubationskriterien** nach Atamann 1992“ :

Ausreichende Hämodynamik:

- Systolischer Blutdruck > 80 mmHG
- PCP und RA-Druck < 20 mmHg
- Herzminutenvolumenindex > 2,5 l/min/m<sup>2</sup>
- Urinausscheidung > 0,5 ml/kg KG/h
- Keine neuen oder unkontrollierten Arrhythmien

Adäquate respiratorische Funktion:

- paO<sub>2</sub> > 100 mmHg bei Ventilation mit 60%igem Sauerstoff
- paCO<sub>2</sub> < 45 mmHg
- Stabiler pH > 7,37
- Vitalkapazität > 10 ml/kg KG
- Maximaler inspiratorischer Druck > - 20-30 cm H<sub>2</sub>O
- Hämatokrit > 25-30%
- FEV<sub>1</sub> > 10 cc/kg KG, spontane Atemfrequenz < 25

Metabolischer Status:

- Temperatur > 36°C
- Serumkalium > 3,5 mmol/l
- Kein starkes Zittern

Zufriedenstellende Hämostase:

- Thoraxdrainage < 2 ml/kg KG/h
- Normaler Gerinnungsstatus

Neurologischer Status:

- Ausreichende Patientenkooperation
- Keine bedeutende neuromuskuläre Funktionsstörung

### **3.3.3 Thoraxdrainage**

In den ersten Stunden ist mit einem Blutverlust bis zu 200 ml/h aus den Thoraxdrainagen zu rechnen. In der Regel kommt es nach dem ersten postoperativen Tag zu einem Rückgang des Sekretflusses in den Thoraxdrainagen auf weniger als 50 ml/h, sodass diese herausgezogen werden können [3].

### **3.3.4 Physiotherapie und Mobilisation**

Zur Prophylaxe von thromboembolischen Komplikationen, wird bereits am ersten postoperativen Tag mit der Mobilisation des Patienten begonnen. Zur Verbesserung der Lungenfunktion werden Atemübungen durchgeführt. In der Regel ist der Patient am dritten postoperativen Tag in der Lage 50 m mit Unterstützung zu gehen. Diese Gehstrecke wird täglich um 50-100 m unter Kontrolle der Pulsfrequenz gesteigert.

Die Verlegung des Patienten auf eine intermediäre Überwachungsstation für weitere zwei bis drei Tage erfolgt in der Regel nachdem die Thoraxdrainagen gezogen werden und der Patient sich in hämodynamisch und respiratorisch stabiler Lage

befindet. Dort erfolgt eine weitere kontinuierliche Registrierung des Herzrhythmus. Die Mobilisierung des Patienten wird fortgesetzt. Der Patient ist bereits sechs Tage nach der Operation in der Lage Treppen zu steigen. Dies gilt natürlich für Patienten mit einem unkomplizierten Verlauf, bei schwereren Verläufen ist die Mobilisierung verzögert.[3].

## **4 Postoperative Komplikationen**

### ***4.1 Häufige Komplikationen in der postoperativen Frühphase***

Das Fieber tritt fast immer in der frühen postoperativen Phase auf. Dies sollte nach dem sechsten postoperativen Tag zurückgehen. Die häufigsten Ursachen dafür sind Resorption im Wundbereich und Atelektasenbildung. Wenn das Fieber jedoch länger bestehen bleibt können Ursachen wie Pleuraperikarditis, Mediastinitis, Thrombophlebitis, Harnwegsinfektionen pulmonale Pneumonie, Sepsis und Endokarditis die Folge sein. Deswegen sollten bei Patienten nach Herzklappenoperationen bereits in der frühen postoperativen Phase mehrere Blutkulturen abgenommen werden, um die frühe postoperative Endokarditis auszuschließen [3].

Ebenfalls kann es postoperativ innerhalb der ersten Stunden zur arteriellen Hypertonie kommen, wodurch verstärkt postoperative Blutungen auftreten können. Weiters können Nahtdehiszenz, Aortendissektion und Schlaganfälle vorkommen [3].

Während der ersten postoperativen Woche treten gehäuft Arrhythmien auf, als Vorhofflattern und -flimmern. „Die präoperative Verabreichung von Beta-Blockern kann die Häufigkeit des Vorhofflimmerns vermindern“ [3].

Bradykarde Herzrhythmusstörungen (AV-Block III. Grades) können durch Verletzung des Reizleitungssystems oder durch ein perivalvuläres Ödem nach Klappenersatz auftreten. Ein ödemverursachter Block bildet sich in wenigen Stunden nach dem Eingriff zurück. Während ein AV-Block, der länger als fünf Tage postoperativ andauert, eine Schrittmacherimplantation notwendig macht. Bei Aortenklappenoperationen werden routinemäßig temporäre Schrittmacherelektroden implantiert [3][4].

Die Perikardtamponade stellt postoperativ eine akute, lebensbedrohliche Komplikation dar, welche eine sofortige Therapie benötigt: Eine Perikarddrainage, Perikardpunktion, oder einen chirurgischen Eingriff [3].

Myokardinfarkte treten bei Patienten mit Aortenklappenstenose deutlich häufiger auf, wobei Patienten mit schwerer Linksherzhypertrophie besonders gefährdet sind. [4].

#### ***4.2 Operationsletalität im Allgemeinen***

Die postoperative Mortalität und Morbidität werden durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Diese sind Ventrikelfunktion und NYHA-Stadium, lokale Beschaffenheit der Aortenwurzel, Zustand der Koronararterien und extrakardiale Nebenerkrankungen [3].

Die Beschaffenheit der Aortenwurzel stellt den wichtigsten Faktor für die intra- und postoperative Letalität dar. Die schwer verkalkte, hochgradig stenosierte Aortenklappe bei enger Aortenwurzel und verkalkter Aortenwand kann große Probleme verursachen, wie Embolisierungen bei der Dekalzifikation, die Notwendigkeit einer Erweiterung des Aortenringes, Obstruktion der Koronarostien, AV-Block durch Dekalzifikation des Septums, Probleme beim Verschluss der Aortotomie und Blutungsprobleme [3].

#### ***4.3 Die wichtigsten Langzeitkomplikationen***

Die wichtigsten Langzeitkomplikationen nach einem Aortenklappenersatz stellen die Prothesenendokarditis und das paravalvuläre Leck dar. Diese Komplikationen stehen eng im Zusammenhang. Die Infektionsanfälligkeit wird durch ein paravalvuläres Leck erhöht, und umgekehrt kann dieses nach Prothesenendokarditis häufig auftreten. Deshalb besteht die Notwendigkeit einer konsequenten Endokarditisprophylaxe [3].

Im Langzeitverlauf ist besonders darauf zu achten, dass Patienten mit mechanischen Klappen eine lebenslange Antikoagulation bedürfen, wofür sich die INR (International

Normalized Ratio)-Selbstkontrolle, zur kontrollierten Antikoagulationseinnahme um Blutungskomplikationen zu reduzieren, gut bewährt hat [3].

Bei Patienten mit biologischen Klappen sollten regelmäßige kardiologische Untersuchungen durchgeführt werden um eventuelle degenerative Veränderungen rechtzeitig zu entdecken. Bei Diagnosestellung einer degenerierten Bioprothese sollte ohne Verzögerung ein erneuter Aortenklappenersatz angestrebt werden. Es ist nicht sinnvoll, Zeit zu verlieren und den Patienten dann in einem bereits verschlechterten kardialen Allgemeinzustand doch noch operieren zu müssen [3].

## **5 Material und Methoden**

### ***5.1 Allgemeiner Ablauf der Studie***

Durch die Genehmigung des Studienprotokolls (Protokollnummer 07-070 ex 96/97) durch die Ethikkommission erfolgte die Durchführung der retrospektiven Langzeit-Follow-up Studie nach prothetischem Aortenklappenersatz bei 86 Aortenklappenstenose-Patienten in einem Beobachtungszeitraum von 15 Jahren. Dabei waren 43 Frauen und 43 Männer eingeschlossen.

Anhand der vorhandenen Daten aus der vorangegangenen, prospektiven Studie, die im Zeitraum von Dezember 1996 bis Jänner 2001 statt fand, wurde diese Langzeit-Follow-up Studie bis Mai 2011 aufgebaut. Das Follow-up war zu 100% komplett. Die Mortalität der Patienten wurde durch eine Abgleichung mit dem internen Cardiac-Qualitätssicherungssystem sowie mit dem das Sterberegister des statistischen Zentralamtes erfasst.

Für die vorliegende Studie wurde auf eine Vielzahl von Charakteristika ein Augenmerk gelegt: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Infarkt, NYHA-Klasse IV, Synkope, Embolie, Dekompensation, Präop. Rhythmus, Kreatinin präoperativ, Ejektionfraktion (EF), Effektive Klappenöffnungsfläche, Klappendurchmesser, Geometrische Klappenöffnungsfläche, Linksventrikuläre myokardiale Masse, Linksventrikulärer Masseindex, Maximaler Druckgradient an der Aortenklappe (mm Hg), Mittlerer Druckgradient an der Aortenklappe (mm Hg), Euroscore, Minimal invasiver Eingriff, Kardiopulmonale Bypasszeit, Aortale Klemmzeit, Beatmungsdauer, Nachblutung.

Tab. 1

**Präoperative Patientendaten**

Demographische Variable	n = 86
Alter (a)	64 (39-83)
Geschlecht (m/w)	43/43 (50% m u. 50% w)
Größe (cm)	166,59 ± 9,22 (145,0- 186,0)
Gewicht (kg)	73,04 ± 12,17 (42,0- 100,0)
Infarkt n (%)	7 (8,1%)
NYHA- Klasse IV n (%)	15 (17,44%)
Körperoberfläche (BSA- body surface area)(m <sup>2</sup> )	1,81 ± 0,18 (1,37- 2,18)
Synkope n (%)	36 (41,8%)
Embolie n (%)	7 (8,1%)
Dekompensation n (%)	7 (8,1%)
Präop. Rhythmus (SR vs. VHFA vs. SM) n (%)	76( 88,3%) vs. 9( 10,4%) vs. 1(1,1%)
Kreatinin präoperativ (mg/dl)	1,1 ± 0,22 (0,70- 2,1)
Ejektionsfraktion (EF) (%)	65,05 ± 14,60 (24,0- 91,0)
Effektive Klappenöffnungsfläche (effektive orifice area) EOA (cm <sup>2</sup> )	1,51 ± 0,22 (1,20- 2,20)
Klappendurchmesser (mm)	21,02 ± 1,59 (19,0- 25,0)
Geometrische Klappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> )	2,14 ± 0,42 (1,59- 3,45)
Index der geometrische Klappenöffnungsfläche (vare area index) (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) VAI 1	1,19 ± 0,22 (0,81- 1,95)
Index der geometrische Klappenöffnungsfläche (vare area index) (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )VAI 2	0,84 ± 0,12 (0,61- 1,24)

NYHA, New York Heart Assotiation; SR, Sinusrhythmus; VHFA, Vorhofflimmerarrhythmie; SM, Schrittmacher;

Tab. 1 Fortsetzung

## Präoperative Patientendaten

<b>Hämodynamische und geometrische Variable</b>		n = 86
Linksventrikuläre myokardiale Masse (g)		209,89 ± 56,66 (115,0- 418,0)
Linksventrikulärer Masseindex (g/m <sup>2</sup> )		116,82 ± 30,72 (63, 51- 236,65)
<b>Hämodynamische Variable</b>		n = 86
Maximaler Druckgradient an der Aortenklappe (mm Hg)		92,60 ± 27,38 (37,0- 175,0)
Mittlerer Druckgradient an der Aortenklappe (mm Hg)		61,94 ± 20,58 (23,0- 116,0)

Tab. 2

**Intraoperative Patientendaten**

Demographische Variable	n = 86
	n = 60 (69,8%)
Klappetyp, <b>CarboMedics®</b>	19 mm = 12 (20%)
Klappendurchmesser (mm) (19. vs. 21 vs. 23 vs. 25)	21 mm = 41(68,3%)
	23 mm = 4 (6,7%)
	25 mm = 4 (6,7%);
	n = 16 (18,6%)
Klappetyp, <b>Sorin Bicarbon S®</b>	19 mm = 7 (43,8%)
Klappendurchmesser (mm) (19. vs. 21 vs. 23 vs. 25)	21 mm = 4 (25%)
	23 mm = 11 (12,8%)
	n = 2 (2,32%)
Klappetyp, <b>St.JudeMedical®</b>	23 mm = 1(8,3%)
Klappendurchmesser (mm) (19. vs. 21 vs. 23 vs. 25)	25 mm = 1(8,3%)
Euroscore	4,59 ±1,69 (2,0- 9,0)
Minimal invasiver Eingriff n (%)	23 (26,7%)
Kardiopulmonale Bypasszeit (min)	101,38 ± 34,40 (51,0- 297,0)
Aortale Klemmzeit (min)	71,42 ± 23,32 (35,0- 168,0)
Beatmungsdauer (min)	29,45±146,58 (3,0- 1344,0)
Nachblutung n (%)	2 (2,3%)

Tab. 3

## Postoperative Daten-1. Nachuntersuchung

<b>Hämodynamische und geometrische Variable</b>		n = 86
Linksventrikuläre myokardiale Masse (g)		159,18 ± 43,23 (90,0- 336,0)
Linksventrikulärer Masseindex (g/m <sup>2</sup> )		88,39 ± 22,77 (55,90- 163,64)
<b>Hämodynamische Variable</b>		n = 86
Maximaler Druckgradient an der Aortenklappe (mm Hg)		29,76 ± 12,49 (3,46- 58,68)
Mittlerer Druckgradient an der Aortenklappe (mm Hg)		18,75 ± 7,87 (2,18- 36,97)

Tab. 4

**Postoperative Daten-2. Nachuntersuchung**

<b>Hämodynamische und geometrische Variable</b>	<b>n = 86</b>
Linksventrikuläre myokardiale Masse (g)	145,33 ± 34,47 ( 88,0- 314,0)
Linksventrikulärer Masseindex (g/m <sup>2</sup> )	80,94 ± 19,02 (53,67- 168,82)
<b>Hämodynamische Variable</b>	<b>n = 86</b>
Maximaler Druckgradient an der Aortenklappe (mm Hg)	27,41 ± 11,16 (12,25- 57,76)
Mittlerer Druckgradient an der Aortenklappe (mmHg)	17,81 ± 7,26 (7,89- 37,54)

Tab. 5

**Postoperative Daten-3. Nachuntersuchung**

<b>Hämodynamische und geometrische Variable</b>	<b>n = 86</b>
Linksventrikuläre myokardiale Masse (g)	144,99 ± 39,46 (89,0- 337,0)
Linksventrikulärer Masseindex (g/m <sup>2</sup> )	80,63 ± 20,70 (53,59- 161,83)
<b>Hämodynamische Variable</b>	<b>n = 86</b>
Maximaler Druckgradient an der Aortenklappe (mm Hg)	24,66 ± 10,04 (11,03- 51,98)
Mittlerer Druckgradient an der Aortenklappe (mm Hg)	16,03 ± 6,54 (7,11- 33,79)

## 6 Statistische Verfahren

Die Durchführung der statistischen Auswertung erfolgt anhand der Kaplan- Meier- Schätzer Methode. Diese ist das bekannteste Verfahren zur Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit [31]. Das Schätzverfahren wurde im Jahre 1958 von Kaplan und Meier vorgeschlagen und gehört heute zum Standardrepertoire der statistischen Methoden zur Analyse von Ereigniszeiten. Die Überlebensfunktion beschreibt die Wahrscheinlichkeit, einen Zeitpunkt  $t$  zu überleben bzw. bis zu einem Zeitpunkt  $t$  noch ereignisfrei zu sein [32].

## 7 Ergebnisse

### 7.1. Allgemeine Mortalität (Overall mortality):

Unter der allgemeinen Mortalität versteht man die Summe aller verstorbenen Patienten, die im definierten Beobachtungszeitraum ohne nähere Einflussnahme der Kausalität verstorben sind. Darunter versteht man alle jene möglichen Kausalitäten für die Mortalität, z.B. zugrundeliegende Karzinome, Unfälle, aber auch Herzinfarkte und klappenbezogene Ereignisse [33]

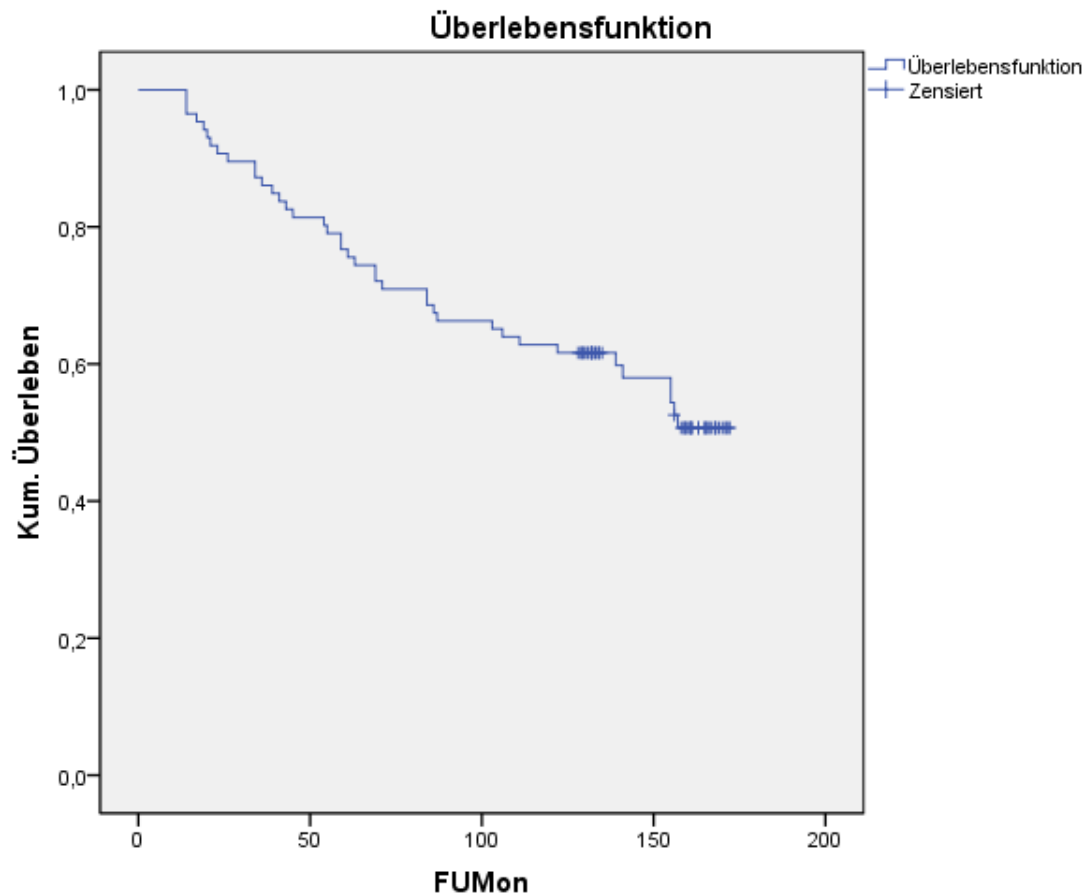


Abb.5. Die Überlebensraten nach 60 Monaten betragen 75.6%, nach 120 Monaten 61.6% und zum FU Ende nach 172 Monaten 50.7%.

## 7.2 Herzbezogene Mortalität (Cardiac related mortality):

Unter der kardialbezogenen Mortalität versteht man die Summe aller verstorbenen Patienten, die im definierten Beobachtungszeitraum an ausschließlich herzbezogenen Ereignissen verstorben sind. Darunter versteht man alle jene möglichen Kausalitäten für die Mortalität, z.B. kardiale Dekompensationen, unabhängige sekundäre Myokardinfarkte u.s.w.

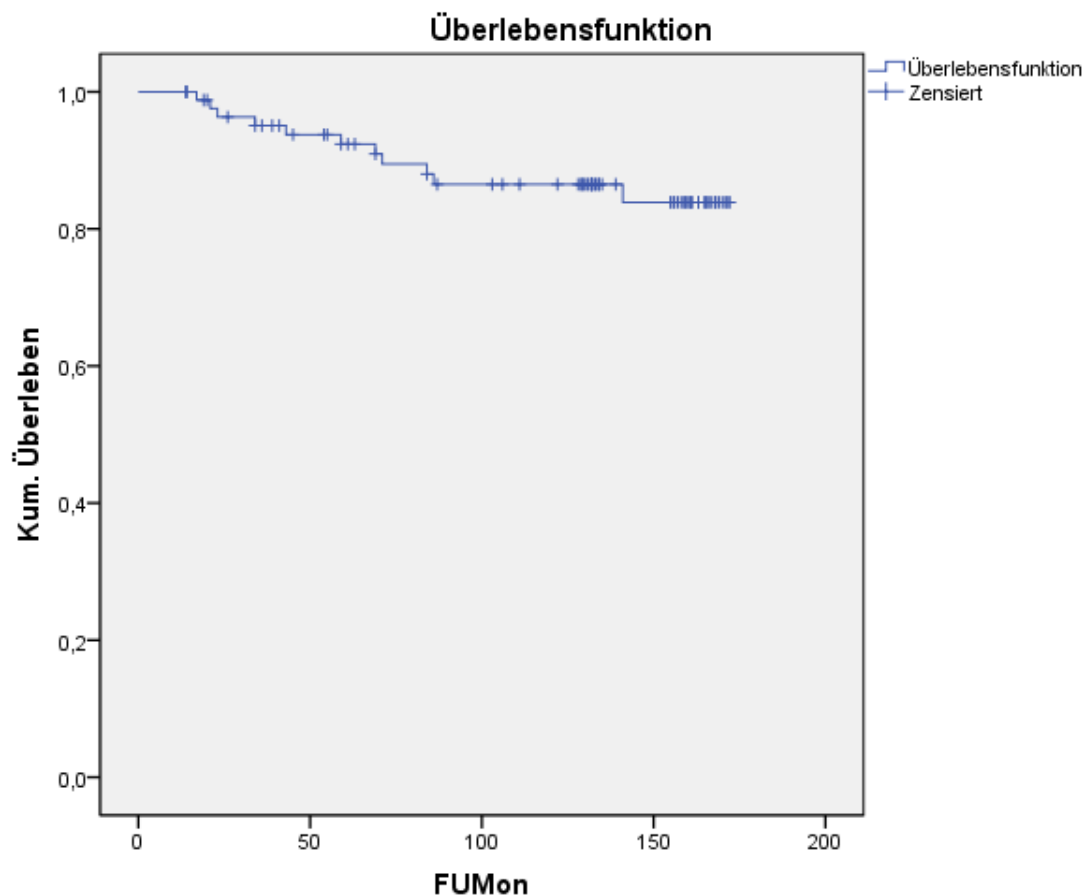


Abb. 6. Die Überlebensraten nach 60 Monaten betragen 92.4%, nach 120 Monaten 86.5% und zum FU Ende nach 172 Monaten 83.9%.

### 7.3 Klappenbezogene Mortalität (Valve related mortality):

Die Klappenbezogene Mortalität bezieht sich auf Patienten deren Todesursache sich auf die implantierte Prothese zurückzuführen ist (z.B. Klappenendokarditis, Klappenthrombose, Hirnmassenblutung).

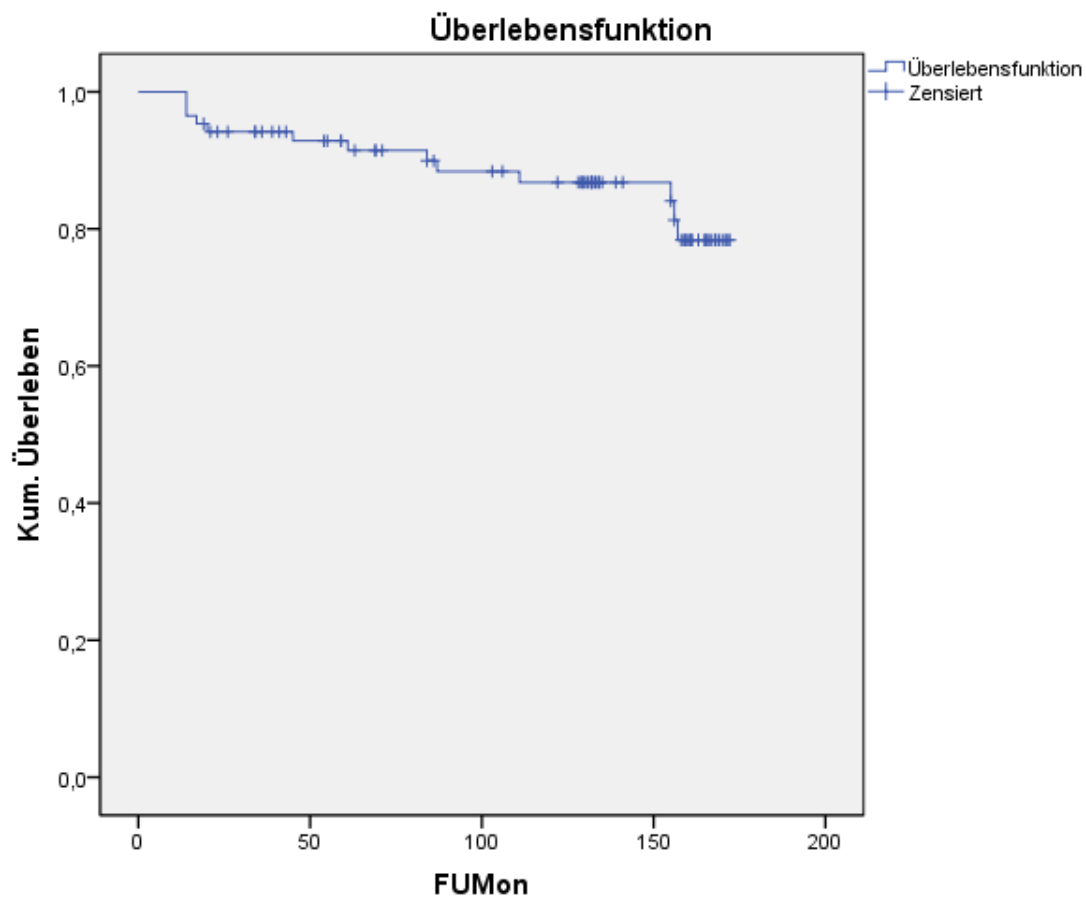


Abb. 7. Die Überlebensraten nach 60 Monaten betragen 92.8%, nach 120 Monaten 86.8% und zum FU Ende nach 172 Monaten 78.4%.

## 7.4 Nicht-Klappenbezogene Mortalität

### (Non Cardiac, non valve related mortality):

In der nicht klappenbezogenen und nicht kardial bezogenen Mortalität sind alle jene Patienten subsummiert, die als Todesursache ein Suizid, Karzinom oder Unfälle haben. Damit wollte ich hervorheben, dass viele Patienten nicht an der Herzoperation oder an einer kardiovaskulären Ursache verstorben sind.

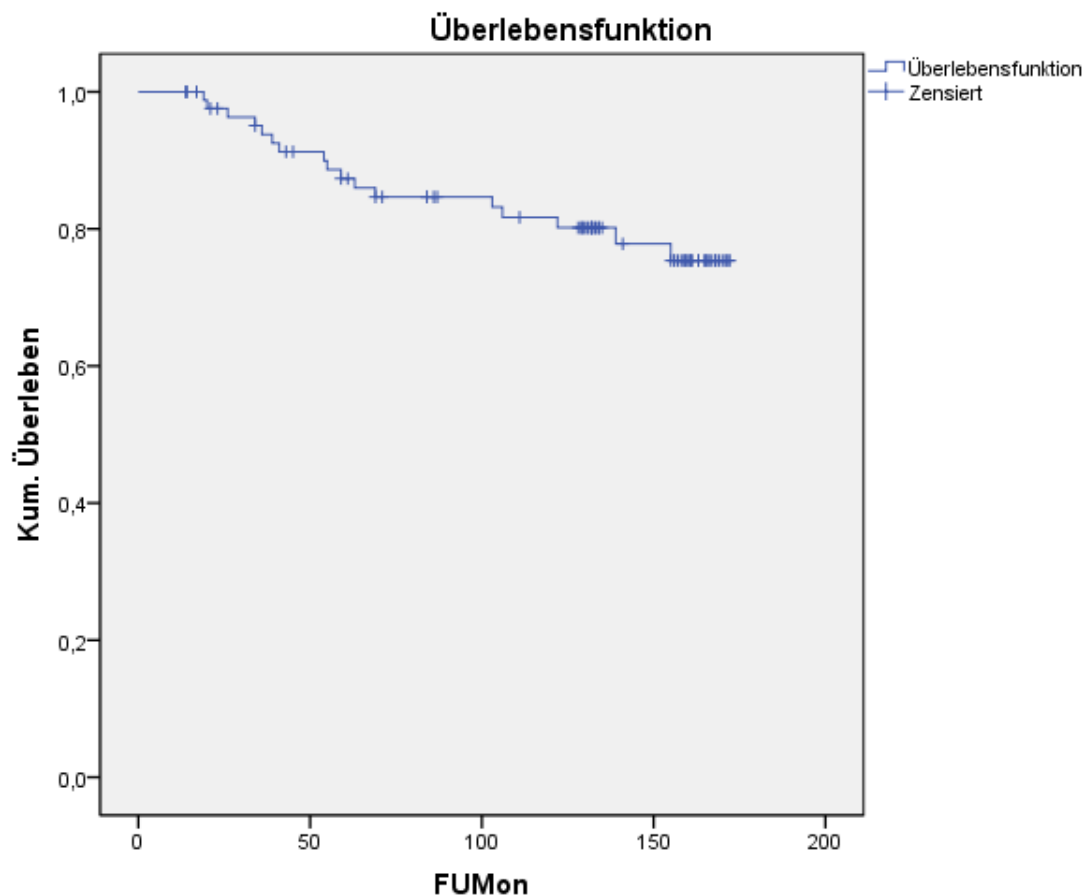


Abb. 8. Die Überlebensraten nach 60 Monaten betragen 87.3%, nach 120 Monaten 81.7% und zum FU Ende nach 172 Monaten 75.4%.

## 8 Diskussion und Schlussfolgerung

**Diskussionspunkte:** In der vorliegenden Langzeitstudie über *„Langzeitveränderungen der linksventrikulären Geometrie und Muskelmasse nach prothetischem Aortenklappenersatz bei Patienten mit isolierter Aortenklappenstenose und erhaltener linksventrikulärer Funktion: Mögliche Einflüsse auf Mortalität und Morbidität“* wurden bei 86 Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion einer Ejektionsfraktion von über 50% und einem bei 58 Patienten erhebaren Euroscore von < 5, sowie 28 Patienten mit einem Euroscore von >5 die Gesamtmortalität, die klappen- und die kardial bezogene Mortalität entsprechend unseren Resultaten aus unserem Qualitätssicherungssystem Cardiac bzw. den jährlich stattfindenden Updates seitens des statistischen Zentralamtes einige mehr als interessante Schlüsse gewonnen.

Das primäre myokardiale Regressionsmaß nach einem maximalen Beobachtungszeitraum von bis zu 30 Monaten konnte sowohl Patienten mit einer Regression der indizierten linksventrikulären myokardialen Masse von weniger als 20%, aber auch von mehr als 20% beobachtet werden. Jedoch muss angemerkt werden, dass ein Versuch der Implementierung dieses Ergebnisses in die kardiale Mortalität sowohl von der primär gestellten Fragestellung, als auch vom Aufwand her den Rahmen einer Diplomarbeit sprengen würde.

Bei allen Patienten wurden zwei Typen von absolut vergleichbaren mechanischen Doppelflügelprothesen, nämlich jene der Firma Carbomedics bzw. der Firma Sorin unter den Kautelen derselben an der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie von allen Operateuren gepflegten herzchirurgischen Operationsmethode implantiert.

Die Kontrollen der linksventrikulären myokardialen Masse bzw. der linksventrikulären Geometrie erfolgten mit Ultrafast-CT, welches Verfahren heute noch als Golden Standard zur Bestimmung dieser Parameter gilt. Zu den zahlreichen absoluten Vorteilen dieser Methode zählen die geringe Nichtinvasivität, die hohe Geschwindigkeit der Ausführung, die gute räumliche Auflösung, die hohe Genauigkeit und die geringer Interobserver- und Intraobserververvariabilität. Als Nachteil

wäre die von den Patienten eingegangene, jedoch objektiv nicht allzu hohe Strahlenbelastung anzuführen.

Die Echokardiographie wurde ebenfalls in routinemäßiger Weise zur Bestimmung der hämodynamischen Parameter eingesetzt. Die Regression der linksventrikulären Hypertrophie und der damit auch indizierten linksventrikulären Masse ist ein äußerst komplexer Vorgang und wichtigstes chirurgisch-therapeutisches Ziel nach prothetischem Aortenklappenersatz.

Im UFCT war diese Regression bei bekanntem Patientenkollektiv in einem Beobachtungszeitraum von der ersten bis zur letzten Nachkontrolle abnehmend und am direktesten in den ersten 4 Monaten unmittelbar nach durchgeführtem prothetischem Aortenklappenersatz. Das Ausmaß, der bis zur 3. Kontrolle gemessenen myokardialen Regression in Bezug auf den präoperativen Ausgangswert war für die weitere Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs ausschlaggebend [34].

Die Verringerung des indizierten enddiastolischen und endsystolischen Volumens war in dem ganzen Beobachtungszeitraum signifikant. Zum letztmöglichen Kontrollzeitpunkt wurden sowohl für das ESV als auch für das EDV die Normbereiche im Durchschnitt erreicht. Die prothetische Korrektur der Aortenklappenstenose führt zur Reduktion der systolischen Anspannung des linken Ventrikels und bewirkt eine deutliche Förderung der Nachlast. Diese operative Maßnahme und die konsekutiv und postoperativ eingesetzte Regression der indizierten linksventrikulären Masse bewirken eine Abnahme der myokardialen Kontraktionskraft, dadurch verringert sich auch möglicherweise das präoperativ erhöhte Schlagvolumen. Das Schlagvolumen gilt als Hauptparameter für die globale systolische linksventrikuläre Pumpfunktion des Herzens. Der Normwert des Schlagvolumens konnte zum Zeitpunkt der Endkontrolle im Durchschnitt erreicht werden.

Die periprothetischen Gradienten des linksventrikulären Ausflusstraktes  $\Delta P_{\max}$  und  $\Delta P_{\text{mean}}$  zeigten eine starke Verringerung in den ersten drei postoperativen Monaten bis zur ersten postoperativen Kontrolle, dann blieben die gemessenen transprosthtischen Gradienten weitgehend konstant. Dieser wurde für die Pathologie einer Aortenklappenstenose der Unterschiede in der Veränderung der

linksventrikulären Architektur nach prothetischem Aortenklappenersatz für verschiedene Klappendurchmesser in der Literatur diskutiert. Ursprünglich wurde davon ausgegangen, dass es bei der Implantation einer Klappenprothese mit einem zu geringen Durchmesser bezogen auf die Körperoberfläche (Patienten-Prothesen-Mismatch) zu einer negativen Beeinflussung des Regressionsprozesses kommt.

Für mechanische Aortenklappenstenosen konnte diese Annahme durch die Studie von **Knez et al.** relativiert werden [24].

Mit der Untersuchung wurde seinerzeit gezeigt, dass die Implantation einer relativ zur Körperoberfläche zu kleinen Herzklappenprothese erst bei Vorliegen eines wesentlich geringen Index der effektiven Klappenöffnungsfläche als ursprünglich angenommen zu einem so genannten Patienten-Prothesen-Mismatch führt, welches die Regression der linksventrikulären Masse beeinflussen könnte. **Köfer et al.** konnten weiters nachweisen, dass der Einfluss der ACE-Polymorphismen auf die Regression der linksventrikulären myokardialen Masse nach prothetischem Aortenklappenersatz kaum nachweisbar ist [34].

**Schlussfolgerung:** Zum Abschluss erhebt sich die Notwendigkeit der Durchführung einer multivariaten, variablenbezogenen Analyse, welche mit den nun erhobenen Daten als Basis dienend, durchgeführt werden sollte.

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abb.1. Mechanische Herzklappe (Doppelflügel-Aortenklappe, Sorin Bicarbon S®, 23 mm) und Implantat-Ausweis nach Aortenklappenersatz; Klinische Abteilung für Herzchirurgie an der Univ.-Klinik für Chirurgie, Graz

Abb.2. Elektronenstrahl-CT [7]

Abb.3. Polymerase-Kettenreaktion (PCR) [27]

Abb.4. Durchführung der Agarose-Gel-Elektrophorese [27]

Abb.5. Allgemeine Mortalität (Overall mortality) dargestellt in der Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier

Abb.6. Herzbezogene Mortalität (Cardiac related mortality) dargestellt in der Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier

Abb.7. Klappenbezogene Mortalität (Valve related mortality) dargestellt in der Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier

Abb.8. Nicht-Klappenbezogene Mortalität (Non Cardiac, non valve related mortality) dargestellt in der Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier

## **10 Tabellenverzeichnis**

Tab. 1. Präoperative demographische Patientendaten

Tab. 1. Fortsetzung: Präoperative demographische Patientendaten

Tab. 2. Intraoperative demographische Patientendaten

Tab. 3. Postoperative Patientendaten-1. Nachuntersuchung

Tab. 4. Postoperative Patientendaten-2. Nachuntersuchung

Tab. 5. Postoperative Patientendaten-3. Nachuntersuchung

## 11 Literaturverzeichnis

- [1] Böcker W, Denk H. Pathologie. München ; Jena: Elsevier, Urban und Fischer, 2006:.
- [2] Herold G. Innere Medizin. Köln: Eigenverl., 2005:.
- [3] Roskamm H. Herzkrankheiten; Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. Berlin: Springer, 2004:.
- [4] Larsen R. Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. Berlin: Springer, 2005:.
- [5] Baenkler H. Innere Medizin. Stuttgart: Thieme, 2001:.
- [6] Siegenthaler W, Amann-Vesti BR. Klinische Pathophysiologie. Stuttgart: Thieme, 2006:.
- [7] Reiser M, Kuhn FP. Radiologie. Stuttgart: Thieme, 2004:.
- [8] Bücheler E, Lackner KJ, Thelen M. Einführung in die Radiologie Diagnostik und Interventionen. Stuttgart: Thieme, 2006:.
- [9] Cambien F. The angiotensin-converting enzyme (ACE) genetic polymorphism: its relationship with plasma ACE level and myocardial infarction. Clin.Genet. 1994;46:94-101.
- [10] Wei L, Clauser E, Alhenc-Gelas F, Corvol P. The two homologous domains of human angiotensin I-converting enzyme interact differently with competitive inhibitors. J.Biol.Chem. 1992;267:13398-13405.
- [11] Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J.Clin.Invest. 1990;86:1343-1346.
- [12] Kim HS, Lee MM, Oh BH, Kim KI, Han KH, Park SK, Sohn DW, Yoo KY, Park YB, Choi YS, Lee YW. Synergistic effect of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene on cardiac hypertrophy. Int.J.Cardiol. 2000;72:151-161.
- [13] Soubrier F, Cambien F. The angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism: implication in hypertension and myocardial infarction. Curr.Opin.Nephrol.Hypertens. 1994;3:25-29.
- [14] Simko F. Left ventricular hypertrophy regression as a process with variable biological implications. Can.J.Cardiol. 1996;12:507-513.

- [15]Nakahara K, Matsushita S, Matsuoka H, Inamatsu T, Nishinaga M, Yonawa M, Aono T, Arai T, Ezaki Y, Orimo H. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene affects heart weight. *Circulation* 2000;101:148-151.
- [16]Dellgren G, Eriksson MJ, Blange I, Brodin LA, Radegran K, Sylven C. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism influences degree of left ventricular hypertrophy and its regression in patients undergoing operation for aortic stenosis. *Am.J.Cardiol.* 1999;84:909-913.
- [17]Ortlepp JR, Breithardt O, Ohme F, Hanrath P, Hoffmann R. Lack of association among five genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and cardiac hypertrophy in patients with aortic stenosis. *Am.Heart J.* 2001;141:671-676.
- [18]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;80:475-480.
- [19]Douglas PS, Otto CM, Mickel MC, Labovitz A, Reid CL, Davis KB. Gender differences in left ventricle geometry and function in patients undergoing balloon dilatation of the aortic valve for isolated aortic stenosis. *NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. Br.Heart J.* 1995;73:548-554.
- [20]Pibarot P. Aortic valve surgery: unveiling the mystery of a woman's heart]. *Rev.Esp.Cardiol.* 2009;62:7-9.
- [21]Samarel AM. Hemodynamic overload and the regulation of myofibrillar protein degradation. *Circulation* 1993;87:1418-1420.
- [22]Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation* 1989;79:744-755.
- [23]Pibarot P, Dumesnil JG. The relevance of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement. *Nat.Clin.Pract.Cardiovasc.Med.* 2008;5:764-765.
- [24]Knez I, Rienmuller R, Maier R, Rehak P, Schrottner B, Machler H, Anelli-Monti M, Rigler B. 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;19:797-805.
- [25]Becker CR, Schatzl M, Schoepf UJ, Bruning R, Reiser MF. Technical bases and acquisition conditions of electron-beam computed tomography]. *Radiologe* 1998;38:987-992.
- [26]Rienmuller R, Kern R, Baumgartner C, Hackel B. Electron beam computerized tomography (EBCT) of the heart. *Radiologe* 1997;37:410-416.
- [27]Knippers R. *Molekulare Genetik.* Stuttgart: Thieme, 2001:.
- [28]Alberts B. *Lehrbuch der molekularen Zellbiologie.* Weinheim: Wiley-VCH, 1999:.

[29]Klug WS, Thomm M, Cummings MR, Spencer CA. Genetik. München: Pearson Studium, 2007:.

[30]Knez I, Machler H, Rehak P, Oberwalder P, Anelli-Monti M, Dacar D, Rigler B. Concomitant procedures in the small versus standard aortic root. J.Heart Valve Dis. 1996;5 Suppl 3:S294-301.

[31]Lehmann TM. Handbuch der medizinischen Informatik. München: Hanser, 2005:.

[32]Schumacher M, Schulgen G. Methodik klinischer Studien: methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung. Berlin: Springer, 2008:.

[33]Edmunds LH, Jr, Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. Eur.J.Cardiothorac.Surg. 1996;10:812-816.

[34]Köfer A. Einfluss und die Wertigkeit der genetischen Polymorphismen der essentiellen Hypertonie auf die Reversibilität der linksventrikulären Masse bei Patienten nach prothetischem Aortenklappenersatz aufgrund von kritischer Aortenklappenstenose. 2002;.

# CURRICULUM VITAE

## persönliche Angaben:

Name/Vorname: Zinaida Redžepović  
Geburtsdatum: 07.07.1983, Brčko  
(Bosnien und Herzegowina)

## Ausbildung:

09/90-07/92 Volksschule in Orašje,  
(Bosnien und Herzegowina)  
09/92-07/94 Volksschule in Nüziders  
(Vorarlberg)  
09/94-07/96 Sporthauptschule in Nüziders  
(Vorarlberg)  
09/96-07/98 Hauptschule in Orašje,  
(Bosnien und Herzegowina)  
09/98-07/02 Allgemeines Gymnasium in Orašje,  
(Bosnien und Herzegowina)  
10/02-06/11 Humanmedizinstudium an der  
Medizinischen Universität Graz

## Sprachen:

Bosnisch (Muttersprache)  
Deutsch  
Englisch