

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Georg Ertl

**„Quantifizierung der myokardialen Funktion und
des Metabolismus bei Patienten mit
Aortenklappenstenose vor und im Verlauf nach
Aortenklappenersatz“**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sebastian Herrmann

aus Schweinfurt

Würzburg, Dezember 2008

Referent : Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Strotmann

Koreferent : Prof. Dr. med. Georg Ertl

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung :

17.07.2009

Der Promovend ist Arzt

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	PRÄVALENZ UND ÄTIOLOGIE DER AORTENKLAPPENSTENOSE	1
1.2	PATHOGENESE DER AORTENKLAPPENSTENOSE	2
1.3	DIAGNOSTIK ZUR BEURTEILUNG DES SCHWEREGRADES DER AORTENKLAPPENSTENOSE	3
1.4	THEMA UND FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	4
1.4.1	<i>Fragestellung</i>	5
2	PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER ECHOKARDIOGRAPHIE	6
2.1	ULTRASCHALL	6
2.2	KONVENTIONELLE ECHOKARDIOGRAPHIE	7
2.2.1	<i>M-Mode</i>	7
2.2.2	<i>Zweidimensionale Echokardiographie</i>	7
2.3	KONVENTIONELLE DOPPLER-ECHOKARDIOGRAPHIE	8
2.3.1	<i>Das Doppler-Prinzip</i>	8
2.3.2	<i>Continous-Wave-Doppler (CW-Doppler)</i>	9
2.3.3	<i>Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler)</i>	9
2.3.4	<i>Farbdoppler</i>	9
2.4	GEWEBEDOPPLER-ECHOKARDIOGRAPHIE	10
2.4.1	<i>Allgemeines</i>	10
2.4.2	<i>Myokardgeschwindigkeiten</i>	11
2.4.3	<i>Strain Rate</i>	12
2.4.4	<i>Strain</i>	14
3	METHODEN	16
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV UND STUDIENABLAUF	16
3.2	KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG UND RUHE ELEKTROKARDIOGRAMM	17
3.3	MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	18
3.4	ECHOKARDIOGRAPHIE	20
3.4.1	<i>Standardechokardiographiemessungen</i>	20
3.4.1.1	<i>Allgemeine und Morphologische Echokardiographische Messparameter</i>	21
3.4.1.2	<i>Systolische Funktionsparameter</i>	22
3.4.1.3	<i>Diastolische Funktionsparameter</i>	22
3.4.1.4	<i>Parameter zur Beurteilung von Herzklappenfehlern</i>	23
3.4.1.5	<i>Rechtsventrikuläre Echokardiographische Messparameter</i>	24
3.4.2	<i>Gewebedoppler</i>	25
3.4.2.1	<i>Auswertung und Aufnahme der Gewebedoppler Daten</i>	25
3.4.2.2	<i>Auswertung radialer und longitudinaler Myokardsegmente</i>	25
3.5	BLUTENTNAHME ZUR BESTIMMUNG KARDIALER BIOMARKER	27
3.6	HERZKATHETERUNTERSUCHUNG	28
3.6.1	<i>Linksherzkatheteruntersuchung und Koronarangiographie</i>	28
3.6.2	<i>Rechtsherzkatheter Untersuchung</i>	30
3.7	AORTENKLAPPENERSATZOPERATION	30
3.8	BIOPSIE UND BEURTEILUNG DES SCHWEREGRADES MYOKARDIALER FIBROSE	31
3.9	STATISTIK	32

4	ERGEBNISSE	33
4.1	EINTEILUNGSKRITERIUM: MYOKARDFIBROSE	33
4.2	ALLGEMEINE DATEN	33
4.2.1	<i>Allgemeine Daten zum Baseline Zeitpunkt und 14 Tage post AKE</i>	33
4.2.2	<i>Allgemeine Daten zum Zeitpunkt 9 Monate post AKE</i>	36
4.3	MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	39
4.3.1.1	Ergebnisse zum Baseline Zeitpunkt	39
4.3.2	<i>Ergebnisse 9 Monate nach AKE und im Vergleich zu Baseline</i>	40
4.4	ECHOKARDIOGRAPHIE	42
4.4.1	<i>Standardechokardiographie Baseline</i>	42
4.4.2	<i>Echokardiographie 14 Tage und 9 Monate nach AKE</i>	45
4.4.3	<i>Quantitative Analyse der Gewebedoppler Daten Baseline</i>	50
4.4.4	<i>Quantitative Analyse der Gewebedoppler Daten 14 Tage / 9 Monate nach AKE</i>	52
4.5	ERGEBNISSE DER SERUMSPIEGEL KARDIALER BIOMARKER	62
4.6	ERGEBNISSE MESSPARAMETER RECHTS-UND LINKSHERZKATHETER	62
5	DISKUSSION	64
5.1	ALLGEMEINE DATEN MYOKARDFIBROSE UND LANGZEITERGEBNIS	64
5.2	MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	66
5.3	ECHOKARDIOGRAPHIE	68
5.3.1	<i>Standardechokardiographie</i>	68
5.3.2	<i>Gewebedoppler Echokardiographie</i>	70
5.4	KARDIALE BIOMARKER	73
5.5	LIMITATIONEN DER STUDIE	75
6	STRUKTURIERTE ZUSAMMENFASSUNG	77
7	LITERATURVERZEICHNIS	78
8	ANHANG	85
8.1	DANKSAGUNG	85
8.2	LEBENS LAUF	86

1 Einleitung

1.1 Prävalenz und Ätiologie der Aortenklappenstenose

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose(AS) ist die häufigste Herzklappenerkrankung in Europa und Nordamerika. Auf Grund der zunehmenden Lebenserwartung der Bevölkerung wird die Prävalenz der AS deutlich zunehmen.^{1,2} Derzeit zählt sie mit ca. 43% zu dem häufigsten Herzklappenfehler. In der Population der > 65 Jährigen liegt die Prävalenz mit steigendem Lebensalter derzeit bei ca. 2-7% und von ca. 25% berichtet man von ihrem Vorläufer, der Aortenklappensklerose.^{2,3} Sie ist somit die häufigste Herzklappenerkrankung des älteren Menschen und die zweithäufigste Indikation für den herzchirurgischen Eingriff.⁴ 2004 wurden in der Bundesrepublik Deutschland 11.146 Aortenklappenersatzoperationen vorgenommen.⁴

Bei der senilen oder auch kalzifizierenden Aortenklappenstenose handelt es sich um eine chronisch progrediente Erkrankung, bei der es durch einen aktiven Prozess in Form von Lipidablagerung, Leukozyteninfiltrationen sowie Myofibroblastenaktivierung schließlich zu einer massiven Verkalkung und fibrotischen Verdickung der Klappentaschen kommt.⁵ Auch konnte bereits schon 1642 von dem Frankfurter Anatom Carl Rayger eine Verknöcherung der Klappentaschen beschrieben werden, ebenso postulierte Mönckeberg vor ca. 100 Jahren sklerotische Veränderungen an der Aortenklappe als eine Frühform der Stenose.⁵ Seit Mitte der 90er Jahre hat sich das Verständnis der Pathogenese der kalzifizierenden Aortenklappenstenose grundlegend verändert. Wurde die Erkrankung bislang als passive degenerativer Vorgang angesehen, gilt mittlerweile als gesichert, dass es sich um einen komplexen aktiv regulierten Prozess des Matrixumbaus und der Biomineralisierung handelt, der potentiell durch klinisch und demographische Risikofaktoren wie bspw. der arteriellen Hypertonie, des Diabetes mellitus, Alter, Nikotinabusus sowie durch das erhöhte familiäre Risiko beeinflusst wird.⁵ Jedoch sind die genauen Mechanismen über die diese Risikofaktoren das Krankheitsgeschehen beeinflussen noch nicht abschließend geklärt.

Es konnte aber in einigen Arbeiten gezeigt werden, dass die inflammatorischen Veränderungen im Klappengewebe ein Schlüsselereignis für die weitere Pathogenese darstellen und somit vermutlich auch die Aortenklappenstenose eine ähnliche Genese wie die Artherosklerose hat.^{5,6} Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Hypercholesterinämie im genetischen Mausmodell zu einer hämodynamisch bedeutsamen Aortenstenose führte und damit wahrscheinlich auch eine bedeutende Rolle für den Menschen spielt.⁷ Dies konnte unter anderem in Form einer Studie zur Bedeutung des metabolischen Syndroms für Progression und Prognose bei Aortenklappenstenose gezeigt werden.⁸ Unabhängig davon deuten einige Erkenntnisse auch auf eine genetische Komponente bei der kalzifizierenden Aortenklappenstenose hin, sodass der Familienanamnese auch ein wichtiger Stellenwert zukommt.¹ Rheumatisches Fieber bedingt durch Streptokokken-Infektionen, das vor allem vor Einführung wirksamer Antibiotika eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Aortenklappenstenose spielte, gerät heutzutage zumindest in den Ländern der hochentwickelten Industrialisierung immer mehr in den Hintergrund.

1.2 Pathogenese der Aortenklappenstenose

Bei der Aortenklappenstenose kommt es durch die Ausflussbehinderung des Blutes zu einer Beschleunigung des Blutflusses und es entsteht ein Druckgradient zwischen linkem Ventrikel (LV) und Aorta ascendens. Da es sich hierbei um einen chronisch progredienten Verlauf über Jahre handelt, versucht das Herz durch Kompensationsmechanismen das Schlagvolumen konstant zu halten, um eine suffiziente Perfusion für die lebenswichtigen Organe des Körpers zu gewährleisten.¹⁰ Dies geschieht vor allem durch eine konzentrische Hypertrophie des Myokards, um dem erhöhten intracavitären Druck gegenzusteuern und den erhöhten systolischen Stress auf das Myokard zu vermindern. So können in der Regel über einige Jahre hohe transaortale Druckgradienten (>50mmHg) ohne Reduktion des Schlagvolumens gut kompensiert werden. Zunächst sind in diesem Stadium die Patienten in der Regel völlig asymptomatisch (sog. asymptomatisch hochgradige AS). Jedoch sind diesem Prozess natürliche Grenzen gesetzt und mit progredienter Abnahme der Aortenklappenöffnungsfläche und der daraus resultierenden Zunahme des transaortalen Druckgradienten kommt es sukzessive zu einer Abnahme der kontraktilen Reserve des

linken Ventrikels. Dabei machen sich erste Symptome vor allem bei körperlicher Belastung bemerkbar. Diese werden oft fälschlicher Weise vor allem bei älteren Patienten auf die altersbedingte körperliche Belastungseinschränkung bezogen. Im weiteren Verlauf kommt es nun zu einer Abnahme des Schlagvolumens und auch wieder zu einer Abnahme des transaortalen Druckgradienten mit Dilatation des linken Ventrikels und Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie (sog. Low-Flow-Low-Gradient Aortenstenose). Der natürliche Krankheitsverlauf bei Patienten mit Aortenklappenstenose ist nun dadurch gekennzeichnet, dass die Patienten mit Zunahme der Stenosierung der Aortenklappe und dadurch bedingter massiver Zunahme der myokardialen Nachlast des linken Ventrikels im Verlauf typisch klinische Symptome wie Schwindel, Dyspnoe, Angina Pectoris bis hin zur kardial bedingten Synkope entwickeln. Dies kann bis zu einer kardialen Dekompensation und damit zu einer Herzinsuffizienz führen, bei der Patienten einem sehr hohen Risiko an dieser Erkrankung plötzlich zu versterben ausgesetzt sind. In einer Meilenstein Studie von Ross und Braunwald konnte schon 1968 gezeigt werden, dass die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit Zunahme der Symptomatik beginnend mit Dyspnoe bis hin zur dekompensierten Herzinsuffizienz zwischen zwei und fünf Jahren lag.⁹

1.3 Diagnostik zur Detektion und Beurteilung des Schweregrades der Aortenklappenstenose

Für die Diagnostik der Aortenstenose ist laut der aktuellen Leitlinien der amerikanischen und europäischen Gesellschaft für Kardiologie derzeit die Echokardiographie mit Dopplermessungen der Goldstandard für die bildgebenden Verfahren zur Quantifizierung des Schweregrades der Aortenklappenstenose.² Es kann zum einen die Geschwindigkeit der Progression mit der diese Erkrankung verläuft abgeschätzt werden (Zunahme der Blutflussgeschwindigkeit über der Aortenklappe $AV_{MAX} > 0,3$ m/s innerhalb eines Jahres) und zum anderen können Belastungstests in Form der Ergometrie und Stressechokardiographie auch für die Beurteilung der kontraktiven Reserve bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenstenose wichtige Informationen für die Wahl des Operationszeitpunktes und die Prognose geben.² Die Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie wird derzeit nur bei

begleitender Ektasie der Aorta ascendens (> 4 cm) oder bei extrem schwierigen Schallbedingungen im Echo empfohlen.² Dies kommt vor allem gehäuft bei Patienten mit bikuspidaler Klappenanlage und oder begleitender Bindegewebserkrankung vor. Auch die Bestimmung neuer Parameter, wie kardiale Biomarker in Form des BNP (Brain Natriuretic Peptide) und dessen Vorläufer des NT-pro-BNPs, haben laut den aktuellen Leitlinien in Bezug auf myokardiale Funktion und Prognose bei der Aortenstenose, ähnlich wie bei der Herzinsuffizienz, eine immer größere Relevanz und könnten sich dabei in Zukunft als hilfreich erweisen. Jedoch sind hierzu noch weitere Studien vor allem für die Risikostratifizierung bei der Indikationstellung für den Aortenklappenersatz erforderlich.²

1.4 Thema und Fragestellung der Arbeit

Ziel dieser klinisch prospektiven Studie ist es mittels neueren echokardiographischen Verfahren wie der Gewebedopplertechnik in Form von Myokardgeschwindigkeits-, Strain- und Strain Rate Imaging-Analysen die regionalen Deformationseigenschaften des linken und rechten Ventrikels bei Patienten mit Aortenklappenstenose vor und im Verlauf nach Aortenklappenersatz zu quantifizieren. Zur Untersuchung der linksventrikulären Funktion ist die Echokardiographie eine anerkannte Untersuchungsmethode.¹⁶ Trotzdem ist es bisher anhand der Standardechountersuchung nicht möglich, die postoperative Erholung der LV-Funktion vorzusagen. Deshalb scheint es sinnvoll, mit einer sensitiveren Methode die LV- und RV-Funktion vor einer Operation und im Verlauf zu quantifizieren. Die myokardiale Gewebedopplertechnik einschließlich der Strain-Rate-Imaging-Technik weist eine hohe zeitliche Auflösung auf und kann so die myokardiale Funktion sehr genau quantifizieren.^{17,18} Weiterhin ist bekannt, dass es bei einer über längere Zeit progredient verlaufenden Aortenstenose zur irreversiblen myokardialen Fibrosebildung kommen kann. Dies konnte bereits in einem Tiermodell gezeigt werden.¹⁹ Jedoch ist unklar, in wie fern strukturelle Veränderungen am Myokard bei Patienten mit hochgradiger Aortenstenose eine Rolle in Bezug auf das klinische und funktionelle Langzeitergebnis nach Aortenklappenersatz spielen. Daher soll in dieser Studie gezeigt werden, wie diese Veränderungen einen Einfluss auf das Langzeitergebnis haben und ob es an Hand

präoperativ erhobener Parameter mittels Echokardiographie und Magnetresonanztomographie möglich ist, Hinweise auf eine Myokardfibrose zu bekommen und eine Prognose bezüglich des Langzeitergebnisses zu erstellen. Als Referenz für strukturelle myokardiale Veränderungen soll die Histologie des linksventrikulären Myokards dienen.

1.4.1 Fragestellung

1. Welchen Einfluss hat die Myokardfibrose auf das klinische und funktionelle Ergebnis nach Aortenklappenersatz?
2. Ist es möglich mittels Gewebedopplerechokardiographie (Strain Rate Imaging) die LV-Funktion zu quantifizieren und kann sie Hinweise auf irreversible Funktionsstörungen geben?
3. Gibt es präoperative nicht invasive Parameter, die uns Hinweise auf das spätere klinische Langzeitergebnis und auf die myokardiale Funktion bzw. Erholung geben können und gibt es dabei Patienten, die besonders von einem Aortenklappenersatz profitieren?

2 Physikalische Grundlagen der Echokardiographie

2.1 Ultraschall

Ultraschallwellen sind Wellen mit Frequenzen über 20 kHz, das heißt über dem menschlichen Hörvermögen liegend²⁰. Sie sind definiert als sogenannte „longitudinal compression waves“, was bedeutet, daß die Bewegungsrichtung der Welle im Medium parallel zu der Verschiebung der Partikel des Medium ist²¹. Die Fortleitung der Welle wird durch die akustischen Eigenschaften des Mediums beeinflusst, das heißt, einerseits durch die Elastizität bzw. Komprimierbarkeit des Mediums, andererseits durch die Dichte. Trifft die akustische Welle auf das Medium, werden einzelne Partikel geringgradig ($< 1\mu\text{m}$) aus ihrer Gleichgewichtslage disloziert. Es entstehen Areale, in denen Partikel komprimiert werden und Areale mit aufgelockerter Partikeldichte. Diese Verdichtung und Verdünnung des Mediums findet periodisch statt, so daß sich die Welle sinuskurvenförmig ausbreitet.²¹

Schallwellen definieren sich über ihre Frequenz und über ihrer Wellenlänge. Die Frequenz bedeutet die Anzahl der Perioden pro Sekunde und wird in der Einheit Hz bzw. 1/s ausgedrückt. Das Produkt aus Wellenlänge und Frequenz ergibt die Geschwindigkeit des Schalls²⁰:

$$c = \lambda \times f \quad [\text{m/s}]$$

c : Geschwindigkeit
 λ : Wellenlänge [m]
 f : Frequenz [1/s]

Physikalisch liegt der diagnostischen Ultraschalluntersuchung das piezoelektrische Prinzip zugrunde: Ultraschallwellen werden durch ein piezoelektrisches, d.h. polar gebautes Kristall sowohl erzeugt, als auch bei Reflektion registriert. Wird ein elektrisches Feld am Piezokristall angelegt, wandelt diese Anordnung elektrische Spannung über eine Deformation des Kristalls in eine der Spannung proportionale Druckwelle um, und umgekehrt bewirkt eine auf das Piezokristall auftreffende Schallwelle eine proportionale Änderung des elektrischen Potentials.^{20, 21}

Die vom piezoelektrischen Kristall generierten Ultraschallwellen breiten sich im mit dem Kristall in Kontakt stehenden Medium entsprechend der Schallgeschwindigkeit,

die im menschlichen Körper ca. 1540 m/s beträgt, aus.²² Das Piezokristall empfängt die reflektierten Wellen und ermittelt die Amplitude und den Abstand zu dem Reflektionsort der Welle, die sogenannte Laufzeit.²² Die einzelnen Impulse werden bildlich durch abgestufte Grautöne, abhängig von ihrer Amplitude, dargestellt. Das Ultraschallbild spiegelt somit die verschiedenen akustischen Grenzflächen und Impedanzänderungen eines Gewebes in Grautönen wider. Wie oben schon erläutert, bestimmt die Wahl der Frequenz die Eindringtiefe der Ultraschallwellen ins Gewebe. Im Rahmen der Echokardiographie werden üblicherweise Frequenzen zwischen 1 und 40 MHz verwendet.²⁰ Hohe Ultraschallfrequenzen ermöglichen eine hohe bildliche Auflösung, dringen aber nur gering in ein Medium ein, niedrige Frequenzen erlauben eine höhere Eindringtiefe, beinhalten aber den Nachteil einer weniger hohen räumlichen Auflösung.²⁰

2.2 Konventionelle Echokardiographie

2.2.1 M-Mode

Der M-Mode wird wegen seiner hohen zeitlichen Auflösung zur Beurteilung sich schnell bewegenden Strukturen, wie z.B. Herzklappen, eingesetzt. Eindimensional wird hier mittels Ultraschall die Bewegung des zu untersuchenden Objektes gemessen und in Relation zur Zeit gesetzt. Die eingegangenen Signale werden als Leuchtpunkte auf einer Zeitachse in Graustufen dargestellt. Zur zeitlichen Orientierung im Herzzyklus dient ein gleichzeitig aufgezeichnetes Elektrokardiogramm.^{22,20}

2.2.2 Zweidimensionale Echokardiographie

Hierbei handelt es sich um eine Technik, den B-Mode, welcher eine zweidimensionale Darstellung im Ultraschall zulässt. Die reflektierten Schallwellen werden als Leuchtpunkte dargestellt und bilden zweidimensional das angeschallte Medium in den Signalstärken korrelierenden Graustufen ab. Je nach Verwendung unterschiedlicher Schallköpfe erhält man verschiedene Abbildungen: Ein rechteckiges Bild durch einen Linearscanner, in dem die Piezokristalle linear aufgereiht sind, ein sektorförmiges Bild durch einen Sektorscanner bzw. einen Phased-Array Scanner, in dem die piezoelektrischen Kristalle kreisförmig bzw. parallel mit zeitlich versetzter Aktivität der Piezokristalle angeordnet sind.²⁰

2.3 Konventionelle Doppler-Echokardiographie

In der Doppler-Echokardiographie lassen sich, im Gegensatz zur konventionellen Echokardiographie, Geschwindigkeit und Bewegungsrichtung von Objekten messen.

2.3.1 Das Doppler-Prinzip

Verändert sich das angeschallte Objekt in seiner Position in Bezug auf den Schallkopf, so unterscheidet sich die Frequenz der ausgesandten Ultraschallwelle von der reflektierten. Die Frequenzänderung der ausgesandten zu der reflektierten Ultraschallwelle ist der Bewegung des Reflektors proportional und wird Doppler-Shift genannt. Erklären lässt sich die Frequenzverschiebung der Schallwelle dadurch, daß die Struktur, die die Welle reflektiert, sich während des Reflektionsvorgangs weiterbewegt. Dementsprechend muss die reflektierte Welle, einen kürzeren Weg als das ausgesandte Signal zurücklegen, wenn sich das Objekt auf den Schallkopf zu bewegt, oder eine längere Strecke bei Entfernung des Objekts von dem Schallkopf. Der Doppler-Shift ist sowohl von der Geschwindigkeit des reflektierenden Objektes als auch von der ausgesandten Wellenfrequenz abhängig.^{20,22} Mathematisch wird dieses Phänomen des Phasenshifts in der Doppler Gleichung ausgedrückt :²⁰

$$f_D = 2f_0 \times \frac{v \times \cos\phi}{C}$$

Zu beachten ist die Abhängigkeit der gemessenen Geschwindigkeit vom Anschallwinkel, daher wird die tatsächliche Geschwindigkeit unter Berücksichtigung des Winkels $\cos\phi$ errechnet. Im Idealfall eines Anschallwinkels von 0° wird die reale Geschwindigkeit gemessen, ein Winkel zwischen Schallstrahl und angeschalltem Objekt von 90° ergibt die gemessene Geschwindigkeit null.²¹

Da in der Regel nicht nur ein einziges, sondern mehrere Objekte mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten die Ultraschallwelle reflektieren, repräsentiert das Doppler-Signal im Allgemeinen verschiedene gemischte Frequenzen. Die gemessenen Geschwindigkeiten können nach Analyse der Frequenz akustisch, in Grautönen oder mittels Farbkodierung dargestellt werden.²² Es gibt drei Modi, um Bewegungen und damit Geschwindigkeit mittels Ultraschall darzustellen: Continuous-Wave-Doppler, Pulsed-Wave-Doppler und Farbdoppler. Obwohl sie die gleichen physikalischen Parameter messen, ist ihre Funktionsweise unterschiedlich.

2.3.2 Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler)

Bei dem CW-Doppler wird von einem piezoelektrischen Kristall im Schallkopf kontinuierlich eine Ultraschallwelle emittiert und durch ein zweites Kristall das reflektierte Signal gleichzeitig und kontinuierlich registriert. Das eingegangene Signal wird nun, nach Analyse der Frequenz und der Amplitude, in einem Sono- bzw. Spektrogramm dargestellt, in dem die verschiedenen registrierten Geschwindigkeiten in Bezug zur Zeit gesetzt werden. Auf den Schallkopf sich zu bewegendes Signale werden oberhalb der Nulllinie, sich vom Schallkopf weg bewegendes Signale unterhalb Nulllinie aufgetragen. Der Doppler-Shift kann auch akustisch dargestellt werden. Je höher das akustische Signal ist, desto größer ist die Geschwindigkeit. Der CW-Doppler misst als Spektraldoppler-Verfahren Maximalgeschwindigkeiten. Es sind verlässliche Aussagen über Richtungen der Schallwellen und des Doppler-Shifts auch über 2m/s möglich, allerdings wird keine Information über den Tiefenbereich der Signale gewonnen.²¹

2.3.3 Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler)

Wie der CW-Doppler misst der PW-Doppler ebenfalls spektral Maximalgeschwindigkeiten. Bei dem PW-Doppler fungieren allerdings die gleichen Kristalle als Sender und Empfänger und empfangen daher Ultraschallsignale nur während eines bestimmten Zeitfensters. Durch Variation dieses Zeitfensters bzw. sample volume ist ein bestimmter Tiefenbereich der reflektierten Ultraschallwellen wählbar.²² Analog zum CW-Doppler ist sowohl eine graphische Abbildung in einem Spektrogramm, als auch eine akustische Darstellung möglich.²¹

2.3.4 Farbdoppler

Bei dem Farbdoppler wird die Geschwindigkeit farbkodiert auf ein Graustufenbild überlagert dargestellt. Mittels Autokorrelation erfolgt die Messung mittlerer Geschwindigkeiten. Die ausgesandten Ultraschallwellen haben in den eingehenden Echosignalen durch den sich bewegendes Reflektor eine Phasenverschiebung erfahren. Es werden üblicherweise 3 bis 7 Phasenverschiebungen aufeinander folgender Signale ermittelt und daraus die mediane Geschwindigkeit abgeleitet.^{21,22} Die mit dem Farbdoppler gewonnenen Daten können sowohl in einer flächenhaften PW-Analyse, als auch im Color-M-Mode dargestellt werden, wobei die Geschwindigkeiten farbkodiert ausgedrückt werden. Definitionsgemäß bedeutet rote Farbe Bewegung auf den

Schallkopf zu, blaue Farbe vom Schallkopf weg. Ein breites Dopplerspektrum mit stark variierenden Geschwindigkeiten der Einzelsignale bedeutet Turbulenzen (Aliasing) und wird in Grüntönen dargestellt.^{22, 23, 24}

2.4 Gewebedoppler-Echokardiographie

2.4.1 Allgemeines

Dem Gewebedoppler liegt die gleiche Technik der Datenerhebung wie der konventionellen Doppler-Untersuchung zugrunde. Der Unterschied besteht in der Verwendung eines anderen Filters, der Objekte mit hoher Geschwindigkeit und geringer Reflektion, wie zum Beispiel korpuskuläre Bestandteile des Blutes, die Geschwindigkeiten von 100-150 cm/s erreichen, herausfiltert. So kommt das stark reflektierende und mit Geschwindigkeiten von 5-15cm/s sich langsamer, aber mit höherer Amplitude bewegende Myokard zur Darstellung. Langsamer Blutfluss oder Blutkoagel im Herzen können daher unerwünschterweise mit abgebildet werden.^{18,21}

Bei der Ausführung des Gewebedopplers stehen Spektral- und Farb- Gewebedoppler zur Verfügung. Der Spektralgewebedoppler bietet Vorteile in der sofortigen qualitativen Auswertung und wird zur selektiven lokalen Messung der Spitzengeschwindigkeiten eingesetzt. Diese Methode bietet zwar eine sehr hohe zeitliche (über 250 samples/s) Auflösung, beinhaltet aber eine schlechte räumliche Auflösung.¹⁸ Die Auswertung des Farb-Gewebedopplers erfolgt im Gegensatz zu den Spektraldoppler-Verfahren nicht sofort, sondern erfordert eine nachträgliche Datenauswertung (Post processing). Von bedeutendem Vorteil ist aber, dass die erhaltenen Ultraschallbilder an jedem beliebigen Punkt der gesamten Bild-Schnittfläche die Analyse der Myokardgeschwindigkeiten erlauben. Der Farb-Gewebedoppler misst mittlere Geschwindigkeiten und erlaubt sowohl eine hohe zeitliche (150 frames/s), als auch eine hohe räumliche Auflösung. Die Darstellung ist im M-Mode oder im zweidimensionalen Ultraschallbild möglich.^{22,25} Die Parameter der Gewebedoppler-Echokardiographie können nur entlang des Ultraschallstrahls, das heißt parallel dazu, gemessen werden. Das Koordinatensystem in der Echokardiographie bezieht sich auf die Längsachse des Herzens. Radiale Messungen werden von parasternal, möglichst mit senkrechter Anlotung der Wand durch den Schallstrahl, longitudinale Messungen von apikal durchgeführt.^{18, 22}

2.4.2 Myokardgeschwindigkeiten

Auf eine circa 6-8 mm große Region im Myokard wird das sample volume ausgerichtet und die Bewegungsgeschwindigkeiten des Herzmuskels analysiert. Man erhält eine typische Kurvenform für den linken Ventrikel. Longitudinal ergeben sich höhere Geschwindigkeiten an der Basis und niedrigere an der stärker fixierten Herzspitze. Auch bei dem Vergleich Endokard – Epikard findet sich ein Geschwindigkeitsgradient mit höheren Geschwindigkeiten im Bereich des Endokards. Die longitudinalen Geschwindigkeitsprofile präsentieren sich inhomogen zwischen den verschiedenen linksventrikulären Herzwänden und insgesamt weist der rechte Ventrikel höhere lokale Geschwindigkeiten auf als der LV. ^{18, 21} (Abbildung 1 zeigt ein Beispiel für der Myokardgeschwindigkeits-Kurvenprofile des basalen Septums)

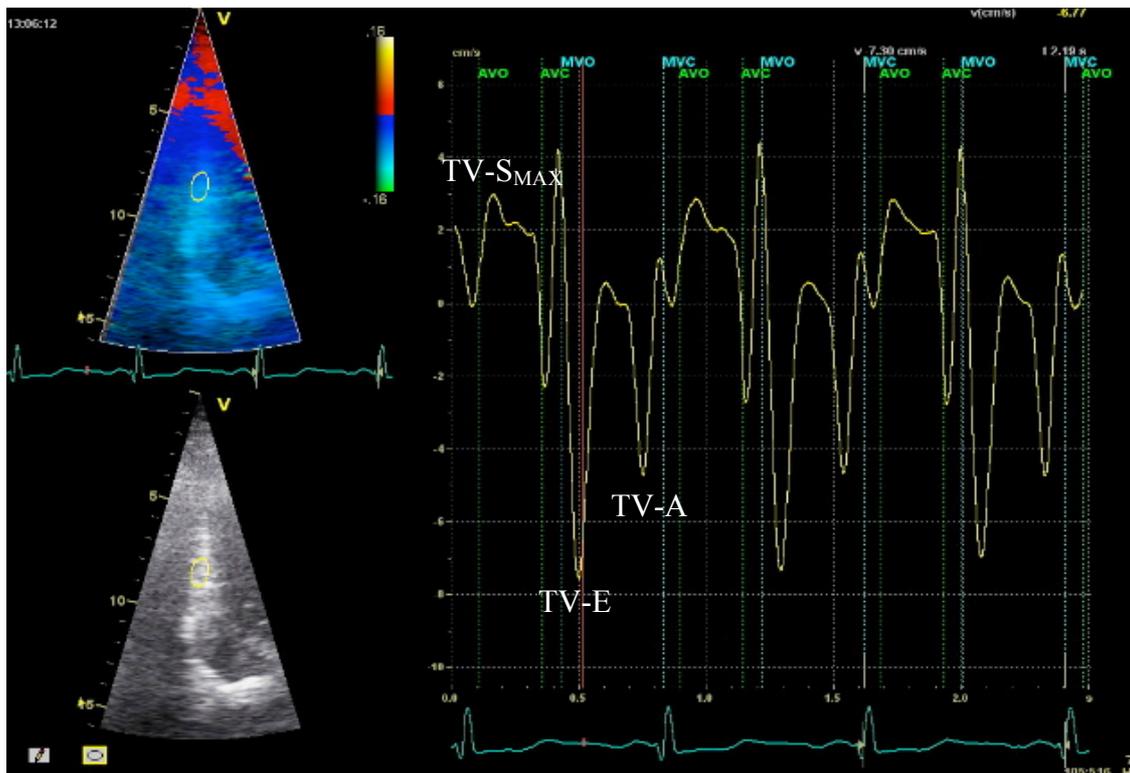


Abbildung 1: TVI aus dem basalen Septum

TV-S _{MAX}	=	Maximale systolische Myokardgeschwindigkeit
TV-E	=	Frühe diastolische Myokardgeschwindigkeit
TV-A	=	Späte diastolische Myokardgeschwindigkeit
AVO	=	Aortic Valve Opening
AVC	=	Aortic Valve Closure
MVO	=	Mitral Valve Opening
MVC	=	Mitral Valve Closure

Über Geschwindigkeitsmessungen am Herzmuskel lassen sich allerdings nur eingeschränkt Aussagen über die Eigenbewegung der untersuchten Region im Myokard machen, da die Geschwindigkeit sowohl von den kontraktilen Elementen vor Ort selbst, als auch von der Ferne oder von außen einwirkenden Kräften verursacht sein kann. Auch können der Anschlagwinkel und eine gedrehte Herzachse zu einer falschen Messung der Geschwindigkeiten führen.²⁵

Weiterhin ist die Messung der Myokardbewegung zwar sensitiv, aber unspezifisch für bestimmte Erkrankungen und interindividuell und altersabhängig sehr variabel.²² Um die tatsächliche lokale Deformation des Myokards unabhängig von der globalen Herzbewegung messen zu können, wurden zwei weitere Parameter von Heimdal et al. aus den Messdaten generiert: Strain Rate, die örtlich und eindimensional ist, und ihr Zeitintegral, lokaler Strain.^{18, 26}

2.4.3 Strain Rate

Strain Rate beschreibt den zeitlichen Verlauf, mit der eine lokale Verformung eines Objektes (Strain) auftritt und wird in der Einheit [1/s] angegeben.²¹ Der Gradient der Bewegungsgeschwindigkeiten zweier benachbarter Punkte im Myokard in einem 2D-Ultraschallbild wird erfasst und die relative Längenänderung pro Zeiteinheit berechnet.²⁵

$$SR = \frac{(v_1 - v_2)}{L}$$

SR = Strain Rate

v_1 = Geschwindigkeit Myokardpunkt 1

v_2 = Geschwindigkeit Myokardpunkt 2

L = Abstand zwischen Punkt 1 und 2

Solange die Verformungsrichtung des Myokards parallel zu dem Schallstrahl ist, kann für jeden beliebigen Punkt im Myokard die SR berechnet werden.^{27, 28} Verschiedene Studien haben ergeben, dass zwischen Strain Rate und Myokardkontraktilität ein Zusammenhang anzunehmen ist.^{29, 30} Bei Wandverdickung in radialer Richtung wird die SR positiv angegeben, umgekehrt ergibt eine Wandverdünnung in radialer Richtung eine negative SR. Die radialen SR-Werte sind mit dem ebenfalls radial aus dem M-Mode extrahierten transmuralen myokardialen Geschwindigkeitsgradienten (MVG)

gleichzusetzen.³¹ Longitudinale regionale Wandverkürzung in der Systole wird mit negativen SR-, bei Wandverlängerung in Diastole mit positiven SR-Werten ausgedrückt.¹⁸(Abbildung 2 und 3 zeigen Beispiele der radialen und longitudinalen Strain Rate Profile)

Radial Strain Rate (s^{-1})

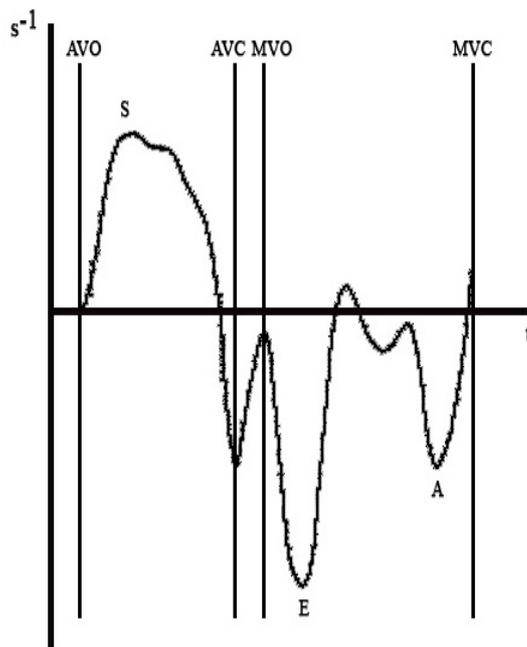


Abbildung 2: Radiale Strain Rate Kurve

Longitudinal Strain Rate (s^{-1})

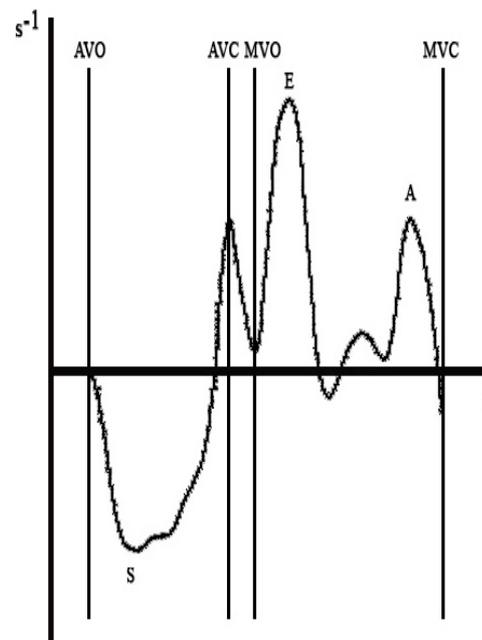


Abbildung 3: Longitudinale Strain Rate Kurve

- S = Maximal systolische Strain Rate
- E = Frühdiastolische Strain Rate
- A = Späte diastolische Strain Rate
- AVO = Aortic Valve Opening
- AVC = Aortic Valve Closure
- MVO = Mitral Valve Opening
- MVC = Mitral Valve Closure
- T = Zeit

2.4.4 Strain

Strain ist definiert als das Ausmaß der lokalen Verformung eines Objektes durch eine auf das Objekt einwirkende Kraft.²⁸ Durch Integrieren der SR Kurve nach der Zeit erhält man den regionalen Strain.¹⁸ Regionale Longitudinale Verlängerung bzw. radiale Verdickung der Herzwände wird üblicherweise mit positiven Werten, longitudinale Verkürzung bzw. radiale Verschmälerung mit negativen Werten angegeben.¹⁸ Es gibt verschiedene Möglichkeiten, Strain zu berechnen:

Bei dem *Lagrangian Strain* wird die Verformung des Objekts bezogen auf die Ausgangslage errechnet. Während des Deformationsvorgangs kann die unmittelbare Verformung zu einem bestimmten Zeitpunkt erfaßt werden. Mathematisch ausgedrückt bedeutet dies:²¹

$$\epsilon_L(t) = \frac{L(t) - L(t_0)}{L(t_0)}$$

L = Lagrangian Strain

t = best. Zeitpunkt während Deformation

t₀ = Zeitpunkt initial

L = Länge des Objektes

Der *Natural Strain* hingegen addiert die Anzahl aller unendlich kleinen Deformationen zu bestimmten unendlich kleinen Zeitintervallen. Das heißt, daß die hier verwendete Referenzlänge nicht konstant ist, sondern sich während des Deformationsprozesses ändert.²¹

Folgende Formel beschreibt den Natural Strain:

$$\epsilon_N = \int_{t_0}^t SR dt$$

N = Natural Strain

t = Zeitpunkt bei Messung

t₀ = Referenzzeitpunkt

SR = Strain Rate

dt = unendlich kleines Zeitintervall

Lagrangian und Natural Strain stehen in einem nichtlinearen Verhältnis zueinander und können über eine Exponentialfunktion ineinander umgerechnet werden. Sie erbringen bei kleineren Deformationsprozessen vergleichbare Werte, Unterschiede ergeben sich

allerdings bei höheren Verformungsgraden, wie sie im Herzzyklus auftreten können. Bei der Gewebedoppler-Untersuchung des Herzens wird der Strain üblicherweise als Natural Strain gemessen, weil hier die gemessenen Werte weniger abhängig von der exakten Messung der ursprünglichen Länge L_0 sind.^{21, 27}

In Bezug auf die verschiedenen Bewegungsrichtungen des Myokards kann eine radiale (senkrecht zum Epikard nach außen zeigend), longitudinale (tangential zum Epikard, senkrecht auf der radialen Achse stehend und zur Herzbasis zeigend) und zirkumferentielle (sowohl zur radialen als auch zur longitudinalen Achse senkrecht) Deformation unterschieden werden.^{21,27} (Abbildung 4 und 5) Strain ist nach dem heutigen Wissenstand ein zuverlässiger Parameter für die Einschätzung der LV-Funktion des Herzens.²²

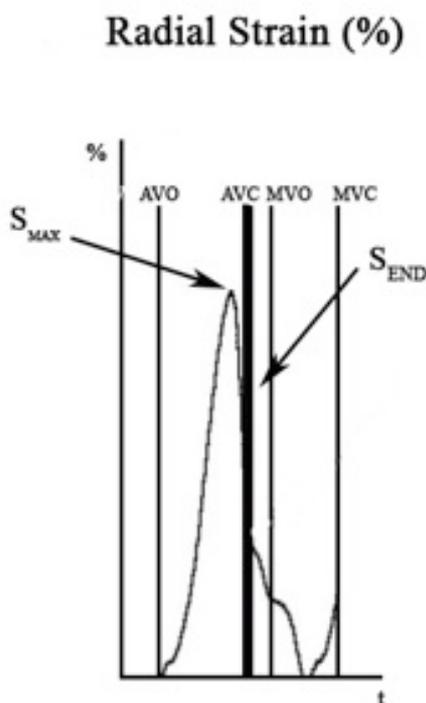


Abbildung 4: Radialer Strain Kurve

S_{MAX} = Maximal systolischer Strain
 S_{END} = Endsystolischer Strain
 AVO = Aortic Valve Opening
 AVC = Aortic Valve Closure
 MVO = Mitral Valve Opening
 MVC = Mitral Valve Closure
 T = Zeit

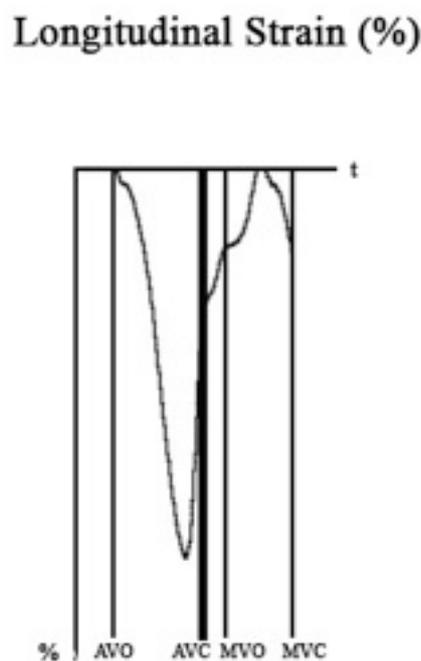


Abbildung 5: Longitudinaler Strain Kurve

3 Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Studienablauf

In dieser klinisch prospektiven Studie wurden 58 Patienten (69±8 Jahre, Altersbereich von 42 Jahren bis 83 Jahre) mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose im Zeitraum 01/2005 bis 03/2007 eingeschlossen. Die Untersuchungen erfolgten an der Universitätsklinik Würzburg. In der untersuchten Kohorte befanden sich 35 Männer und 23 Frauen, bei denen nach klinischer Indikation eine Aortenklappenersatzoperation erfolgte. Innerhalb des Studienprotokolls erhielten alle Patienten einen Aortenklappenersatz. 23 Patienten bekamen zusätzlich noch eine Aorto-Coronar-Venöse Bypass-Operation. Im Rahmen der Operation wurde intraoperativ eine Myokardbiopsie entnommen. Es wurden sowohl mechanische als auch biologische Prothesen implantiert. Bei allen Patienten wurden unmittelbar präoperativ, 14±5 Tage und 9±3 Monate postoperativ Folgeuntersuchungen mittels Echokardiographie (ECHO) durchgeführt. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) wurde unmittelbar präoperativ sowie 9±3 Monate postoperativ durchgeführt. Zusätzlich erhielten alle Patienten vor Aortenklappenersatz eine körperliche Untersuchung (KÖ-U), ein Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) sowie eine Herzkatheteruntersuchung (HKT). Ausschlusskriterien für diese Studie waren akuter oder in der Patientenanamnese bekannter transmuraler Myokardinfarkt. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis für die echokardiographische, die invasive Diagnostik (Herzkatheter, Myokardbiopsie), die Datenspeicherung und deren spätere Analyse. Die Studie wurde gemäß der revidierten Deklaration von Helsinki vom 10.10.1975 durchgeführt und durch ein unabhängiges Ethikkommissionsvotum genehmigt. Abbildung 6 zeigt graphisch den Ablauf dieser Studie.

Studienablauf

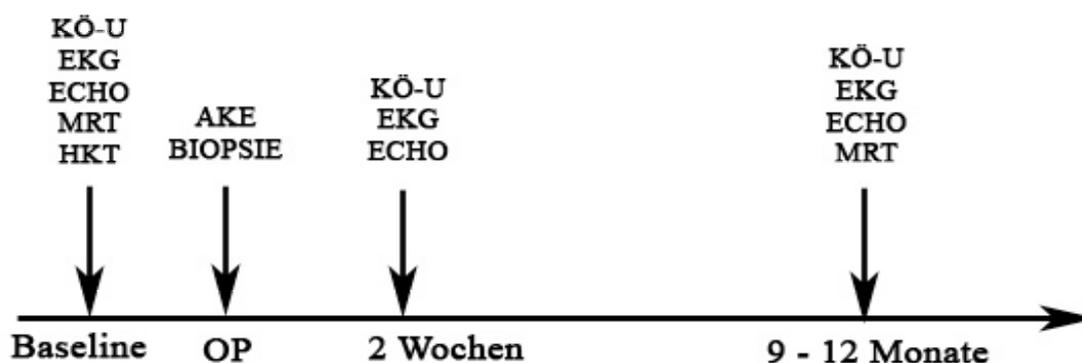


Abbildung 6

KÖ-U = Körperliche Untersuchung
EKG = Elektrokardiogramm
ECHO = Echokardiographie
MRT = Magnetresonanztomographie
AKE = Aortenklappenersatzoperation

3.2 Körperliche Untersuchung und Ruhe Elektrokardiogramm

Alle 58 Patienten erhielten zu Beginn der Studie, sowie 14 Tage und 9 Monate nach Aortenklappenersatz, eine körperliche Untersuchung, bei der eine kardiale und pulmonale Auskultation sowie eine nicht invasive Blutdruckmessung nach RIVA-ROCCI mit Erhebung systolischer und diastolischer Blutdruckwerte durchgeführt wurde. Zusätzlich wurde eine ausführliche Anamnese mit Erhebung der Vorerkrankungen, der momentanen medikamentösen Therapie sowie der Körpergröße und des Körpergewichtes und des daraus errechneten Body-Mass-Indexes (BMI) dokumentiert. Ebenfalls wurden noch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, positive kardiovaskuläre Familienanamnese und körperliche Symptome wie Synkope und Angina Pectoris erhoben. Bei der Frage nach der physischen Belastbarkeit wurden die Patienten gemäß den Kriterien der New York Heart Association (NYHA) in vier Stadien eingeteilt. Nach jeder körperlichen Untersuchung wurde bei allen Patienten zusätzlich noch ein Ruhe-Elektrokardiogramm aufgezeichnet und dieses nach Rhythmus, Herzfrequenz, Erregungsrückbildungsstörungen, Blockbildern und gegebenenfalls noch nach weiteren pathologischen Veränderungen ausgewertet und dokumentiert.

3.3 Magnetresonanztomographie

Bei 46 der 58 Patienten wurde präoperativ, sowie 9 Monate postoperativ bei 39 Patienten eine Magnetresonanztomographie durchgeführt. Das Erheben von Late Enhancement (LE) als Maß für interstitiellen Freiraum im eigentlichen Sinne, gilt derzeit als Goldstandard nicht-invasiver Detektion fibrotischen Gewebes.⁴²⁻⁴⁴ Gründe für nicht durchführbare Untersuchungen waren Schrittmacherimplantation in 4 Fällen, in 2 Fällen Metallsplitter aus Kriegsverletzungen, in 10 Fällen Klaustrophobie der Patienten und in 7 Fällen eine Nicht-Einwilligung zur Untersuchung aus sonstigen Gründen. Es erfolgte bei allen außer 6 während der Untersuchungszeit verstorbenen Patienten 9 Monate nach Aortenklappenersatz eine Kontrolluntersuchung. Die Magnetresonanztomographie wurde auf einem Siemes Sonata-Avanto (Erlangen, Deutschland) 1,5 T Ganz-Körper-Scanner mit eingebauten Herz-Erkennungsspulen durchgeführt. In mehreren Kurzachsen- und 3 Langachsenschnitten wurden unter Atemanhaltetechnik die Aufnahmen angefertigt. Das räumliche Abdecken des ganzen Ventrikels war durch 10 mm dicke bzw. 7 mm dicke (2-3 mm Lücke) Aufnahmen gewährleistet. Die First-pass Perfusion und Aufnahmen zur Detektion des Late Enhancements wurden 15 Minuten nach der Injektion von Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist; Schering; Berlin, Deutschland; 0,2 mmol pro Kilogramm Körpergewicht) unter Atemanhaltechnik in den gleichen Schnitten gewonnen. Die Aufnahmen erfolgten durch die Technik der sogenannten „inversion-recovery sequence“ (Inversionszeit: 240 bis 300 ms). Da es heutzutage noch nicht ausreichend möglich ist, eine genaue Quantifizierung für das Ausmaß der im MRT bestimmten myokardialen Fibrose in Form von Late-Enhancement zu bestimmen, wurden die Patienten wie folgt nach der Häufigkeit von LE eingeteilt:

- kein LE : LE in keinem myokardialen Segment nachweisbar
- wenig LE : LE in maximal einem Segment nachweisbar
- viel LE : LE in mehr als einem Segment nachweisbar

Die folgenden vier Abbildungen zeigen zwei Kurzachsen- und zwei 4-Kammerblickschnitte von einem Normalbefund und Late-Enhancement Nachweis.

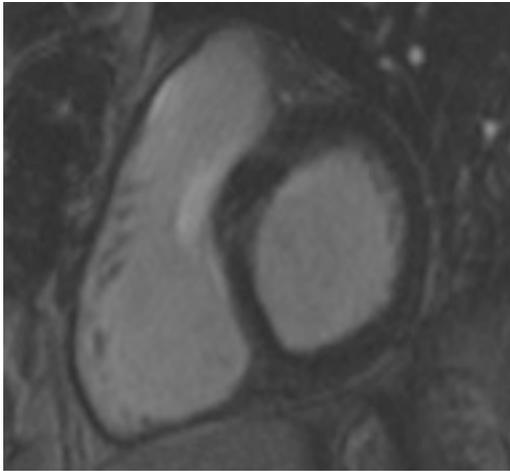


Abbildung 7: Kein LE

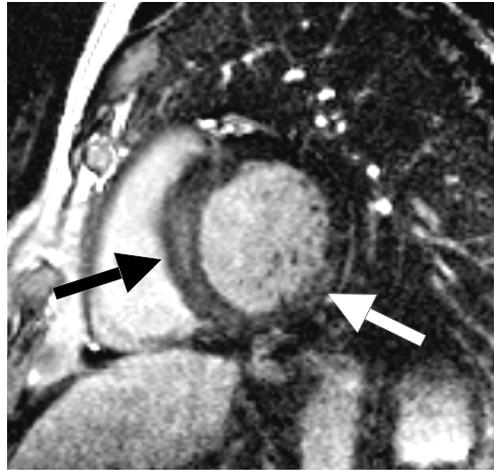


Abbildung 8: LE septal und lateral

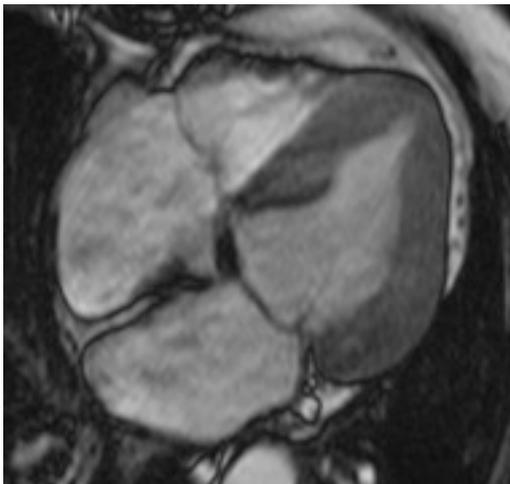


Abbildung 9: Kein LE



Abbildung 10: LE basal septal

3.4 Echokardiographie

3.4.1 Standardechokardiographiemessungen

Die echokardiographische Untersuchung erfolgte bei allen Patienten zu den oben genannten Zeitpunkten mit der Dokumentation, der im Folgenden genannten Messparameter. Die Untersuchungen der Patienten erfolgten in Linksseitenlage bei 30° Oberkörperhochlage. Die Aufnahmen aller Echokardiographiedaten wurden mit einem GE Vingmed Vivid VII, Horten, Norwegen; 3.5 Mhz aufgezeichnet. Für die Auswertung der erhobenen Daten wurde das Workstation Programm EchoPac Version 6.0 verwendet.

3.4.1.1 Allgemeine und Morphologische Echokardiographische Messparameter

Mittels M-Mode wurde aus dem parasternalen Langachschnitt des linken Ventrikels, zu dessen morphologischer Beurteilung, in Höhe des 2. ICR links basisnahe die enddiastolische und endsystolische Dicke der Hinterwand (LVPWs; LVPWd) und des Septums (IVSs; IVSd) in Millimeter (mm) gemessen sowie der enddiastolische (LVDD) und endsystolische (LVDs) Diameter des linken Venrikels und der Diameter des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) (Abbildung 11; Abbildung 12). Hieraus wurde die Verkürzungsfraction [Fractional Shortening (FS)] berechnet $[FS=(LVDD-LVDs)/LVDD]$. Der Normwert beträgt hierfür $FS > 25\%$. Ferner wurde noch in dieser Schnittebene der Durchmesser der Aortenwurzel (Ao-Root) sowie der Durchmesser des linken Vorhofs (LA) bestimmt.

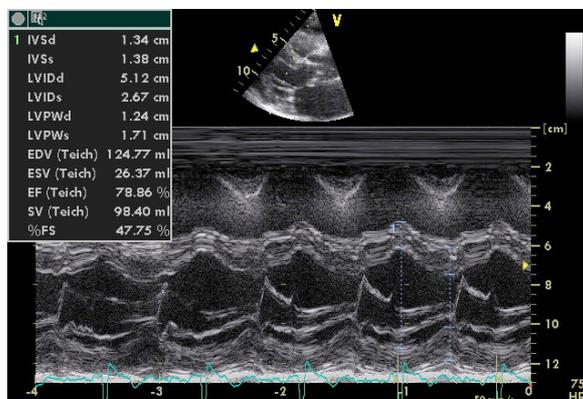


Abbildung 11: M-Mode durch den Linken Ventrikel

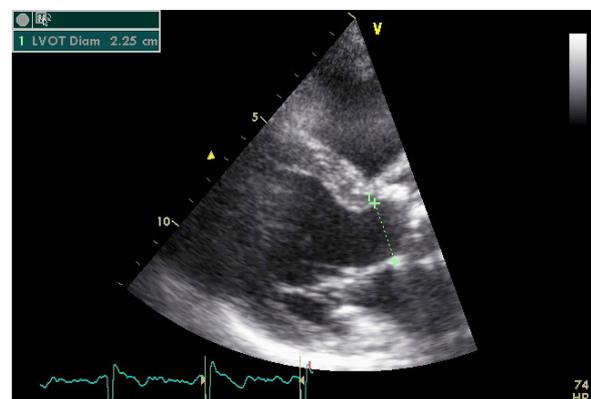


Abbildung 12: Messung des LVOT aus dem 2D-Bild

3.4.1.2 Systolische Funktionparameter

Zur Beurteilung der globalen systolischen Funktion wurde die Ejectionsfraktion (EF %) nach der Simpson-Biplane-Scheibchensummationmethode durch endokardnahe Planimetrie der endsystolischen und enddiastolischen Volumina des linken Ventrikels im apikalen 4- und 2-Kammerblick bestimmt (Abbildung: 13 und 14) ($EF = \{LVEDV - LVESV / LVEDV\} * 100$ in %). Messwerte EF >55% wurden als normale Linksventrikuläre Pumpfunktion angesehen. Ferner wurde noch die systolische Bewegung der septalen und lateralen Mitralannulusbewegung (Abbildung:15 MAD in mm) als Maß für die longitudinale myokardiale Funktion mittels M-Mode in den oben genannten Regionen gemessen. Schließlich wurde noch nach regionalen Wandbewegungsstörungen zum Ausschluß stattgehabter oder neu aufgetretener Myokardischämien in der parasternalen Kurzsachse auf Höhe der Papillarmuskeln sowie im apikalen 2-,3- und 4-Kammerblick gemäß dem 18 Segment Modell untersucht.

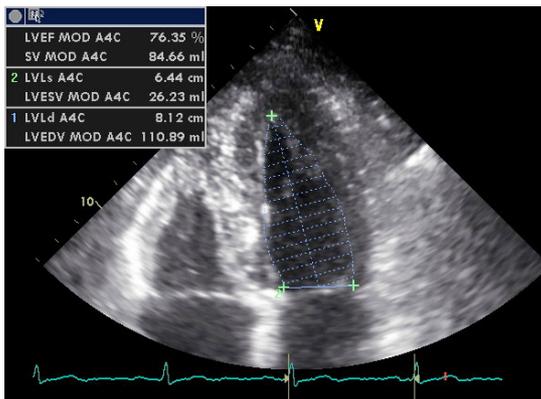


Abbildung 13: EF (Simpson) Apikaler-4-Kammerblick

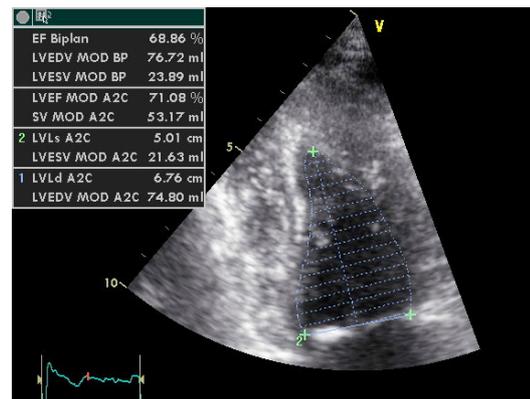


Abbildung 14: EF (Simpson) Apikaler-2-Kammerblick

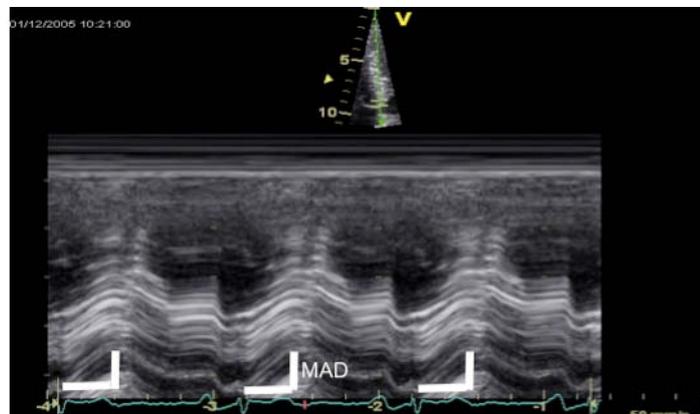


Abbildung 15: M-Mode Messung der septalen systolischen Mitralannulus Bewegung

3.4.1.3 Diastolische Funktionsparameter

Bei der Beurteilung der diastolischen Funktion wurde die frühe diastolische Füllung (E) ins Verhältnis zur späten diastolischen Füllung (A) gesetzt, indem mittels Pulsdoppler (PWD) der Blutflussprofil über der Mitralklappe zu den entsprechenden Zeitpunkten gemessen wurde (E/A). (Abbildung 16). Außerdem wurde die Dezelerationszeit (DT) bestimmt, indem über dem transmitralen Einstromprofil vom höchsten Punkt der E-Welle entlang ihres Verlaufes bis zur Basis gemessen wurde. Zudem wurde als weiterer diastolischer Parameter das Geschwindigkeitsprofil aus dem gepulsten Gewebedoppler des basalen septalen und basalen lateralen Mitrallannulusrings gemessen (Abbildung 17). Hieraus wurde nun das Verhältnis zwischen der E-Welle des frühen transmitralen Einstromprofils gebildet und der frühen diastolischen Bewegung (E') des gepulsten Spektral-Gewebedopplers (PW-TVI) (E/E'). Es wurden septaler und lateraler Mitrallannuluswert gemittelt. Aus diesen diastolischen Parametern erfolgte nun die Einteilung der diastolischen Funktion nach den unten aufgelisteten Kriterien (Tabelle 1).

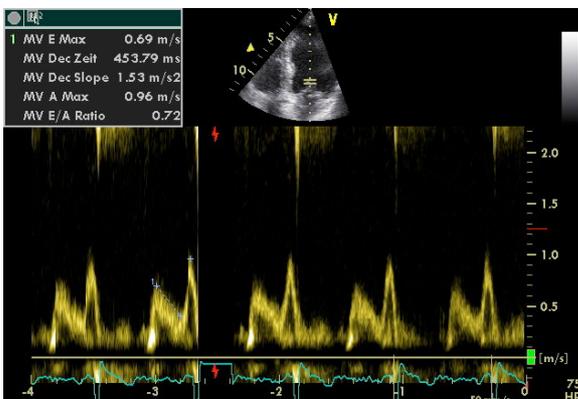


Abbildung 16: Transmitrales Flussprofil mittels PW-Doppler

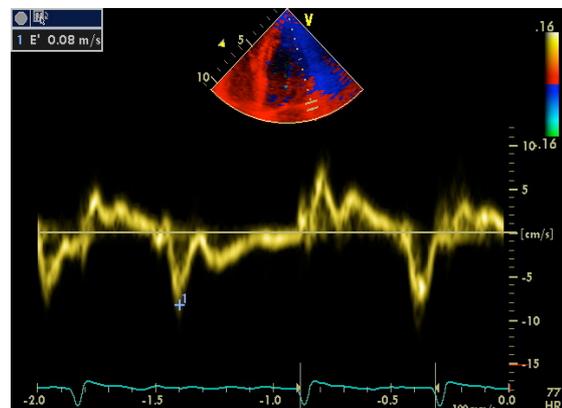


Abbildung 17: Bestimmung von E'

Tabelle 1: Kriterien zur Einteilung der diastolischen Funktion

	Normal	Relaxationsstörung	Pseudonormalisierung	Restriktion
E/A-Welle	>1	<1	1-2	>2
DT-Zeit [ms]	100-240	>240	160-240	<160
IVRT [ms]	60-110	>110	60-110	<60

3.4.1.4 Parameter zur Beurteilung von Herzklappenfehlern

Zur Beurteilung des Schweregrades der Aortenklappenstenose wurde sowohl das transaortale Flussprofil im apikalen 5-Kammerblick mittels des kontinuierlichen Dopplers, als auch das Flussprofil des linksventrikulären Ausflusstraktes mittels des gepulsten Dopplers bestimmt (Abbildung 18 und 19). Durch Planimetrie (Integration) des antegraden transaortalen Flusssignals im kontinuierlichen Dopplerprofil (CW-D) sowie im gepulsten Dopplerprofil (PW-D) konnten die maximalen und mittleren Geschwindigkeiten (AV-Vmax ; AV-Vmean in m/s) sowie der daraus resultierende maximale und mittlere Druckgradient mittels der Bernoulli-Gleichung (AV-P max; AV-P mean in mmHg) errechnet werden (vereinfachte Bernoulli-Gleichung: $\Delta p = 4 \times v_2^2$). Die Aortenklappenöffnungsfläche konnte nun auf Grund der oben genannten Parameter einschließlich des Diamters des LVOTs aus dem B-Bild der parasternalen Langachse mittels der Kontinuitätsgleichung ($A_{\text{ÖF}} = \{TVI1/TVI2\} \times A1$) als die effektive Querschnittsfläche (AÖF in cm^2) bestimmt werden. Anhand dieser Parameter konnten nun die Schweregrade für die Aortenklappenstenose nach den offiziellen Kriterien bestimmt werden² (Tabelle 2).

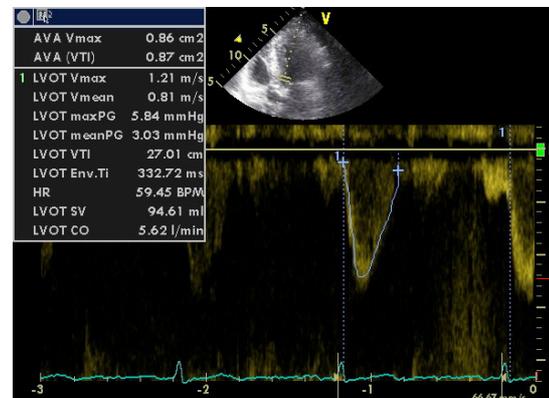
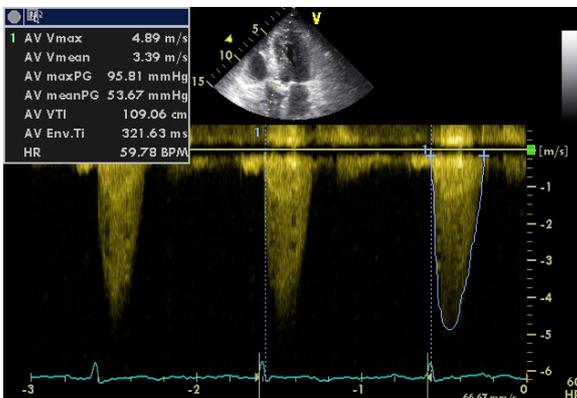


Abbildung 18: Transaortales Flussprofil

Abbildung 19: Flussprofil des LVOT

Tabelle 2: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose

	leicht	mittel	schwer
AÖF	> 1,5 cm^2	1,0 - 1,5 cm^2	< 1 cm^2
AV-P mean	< 25 mmHg	25 - 50 mmHg	> 50 mmHg

AÖF = Aortenklappenöffnungsfläche

AV-P-mean = Mittlerer Transvalvuläre Druckgradient

Zusätzlich wurden die Patienten noch auf eine begleitende Aortenklappen- und Mitralklappeninsuffizienz untersucht. Hierzu wurde der Farbdoppler zur Detektion einer möglichen Herzklappeninsuffizienz eingesetzt. Bei der Schweregradbeurteilung der Aortenklappeninsuffizienz wurde in der parasternalen Langachse mittels Farbdoppler das Ausmaß des Regurgitationsjets und dessen proximaler Durchmesser ("Vena contracta") ausgemessen. Analog dazu wurde noch im apikalen 5-Kammerblick die Druckhalbwegszeit (PHT) aus dem Aortenklappeninsuffizienzsignal des kontinuierlichen Dopplers bestimmt und somit in den Schweregrad gemäß den gegenwertigen offiziellen Kriterien eingeteilt.²

Zur morphologischen Beurteilung der Aortenklappe präoperativ und zum Ausschluß paravalvulärer Leckagen oder Prothesendefekte postoperativ wurde der parasternale Kurzachsenschnitt auf Höhe der Aortenklappe gewählt und mittels Farbdoppler untersucht. Für die Einteilung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz wurde wiederum der proximale Durchmesser des Regurgitationsjets der parasternalen Langachse gemessen und das pulmonalvenöse Einstromprofil im apikalen 4-Kammerblick bestimmt.

3.4.1.5 Rechtsventrikuläre Echokardiographische Messparameter

Rechtsventrikuläre Messparameter beschränkten sich in dieser Studie im Wesentlichen auf die Messung des rechtsventrikulären enddiastolischen Diameters (RVDD in mm). Außerdem wurde noch unter Berücksichtigung des zentralvenösen Druckes die Messung der maximalen Trikuspidalregurgitationsgeschwindigkeit (TR- V_{MAX}) mittels des kontinuierlichen Dopplers und des daraus errechneten pulmonalarteriellen Druckes bestimmt. (PAP in mmHg). (Abbildung 20 und 21)

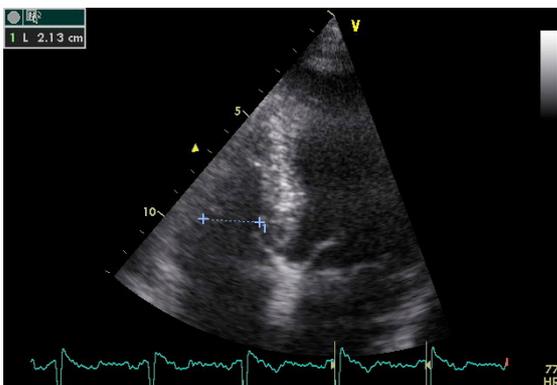


Abbildung 20: Messung des RVDD2-D

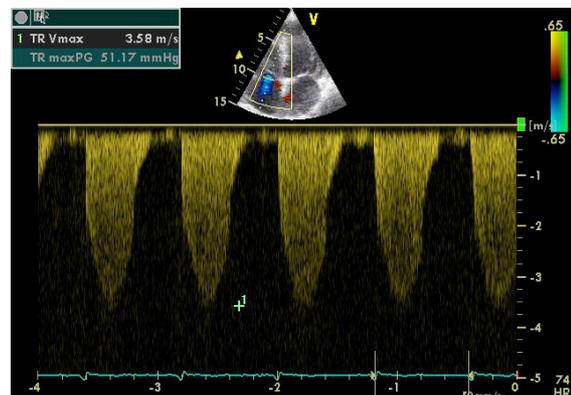


Abbildung 21: Messung der T-RV_{MAX} mittels CW-Doppler

3.4.2 Gewebedoppler

3.4.2.1 Auswertung und Aufnahme der Gewebedoppler Daten

Um regionale Deformations- und Geschwindigkeitseigenschaften einer definierten Myokardregion zu ermitteln, wurde bei allen 58 Patienten eine Echokardiographieuntersuchung mittels eines 2D-Colour-Gewebe-Dopplers durchgeführt. Jeweils ein Loop mit drei Herzzyklen wurde, bei einer Bildrate (Frame Rate) von 170-180 Bildern pro Sekunde und einer Sektorgrösse von 30° endexpiratorisch bei angehaltenem Atem, digital aufgezeichnet, um später mit Hilfe eines Post-Processings die Geschwindigkeits-, Strain und die Strain-Rate Analysen durchzuführen. Die Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) wurde dabei so angepasst um ein Aliasing zu vermeiden. Man unterschied, wie unter Punkt 2.4. beschrieben, hauptsächlich radiale und longitudinale myokardiale Geschwindigkeits- und Deformationseigenschaften. Die Datenspeicherung von den präoperativen, 14 Tage sowie 9 Monate postoperativen Untersuchungen erfolgte analog den konventionellen Echokardiographieaufnahmen. Insgesamt wurden 696 Segmente untersucht.

3.4.2.2 Auswertung radialer und longitudinaler Myokardsegmente

Die posterioren Geschwindigkeitskurvenprofile sowie der posteriore Strain und die posteriore Strain Rate des linken Ventrikels (LV) wurden aus den basalen bis mittventrikulären Segmenten des parasternalen Langachsenschnittes bestimmt und als Parameter für die radiale Funktion gemessen. Ebenso wurden die Kurvenprofile im apikalen Vierkammerblick für das Septum, die laterale freie Wand des LV sowie für die laterale freie Wand des RV in den basalen und midventrikulären Segmenten durchgeführt. Diese Messungen galten als Marker für die longitudinale Funktion. Anhand der myokardialen Geschwindigkeits- (TVI in cm/s) und Strain-Rate (SR in s⁻¹) Profile sollten die systolischen Exkursionen sowie die frühe und die späte diastolische Relaxation quantifiziert werden. Für jede dieser Phasen wurden die systolischen (SR_S, TV_S) und diastolischen Maxima (SR_E, TV_E; SR_A, TV_A) gemessen. Aus den Strain Kurvenprofilen wurde der maximale systolische Strain (S_{MAX}), der endsystolische Strain (S_{END}), sowie ein eventueller postsystolischer Strain (S_{PS}) in Prozent ermittelt. Bei all diesen Messungen passte man die Grösse des zu untersuchenden Bezirks, genannt

Region of interest (ROI) oder Sample Volume, der Grösse des Myokards an, und zwar so, dass keine epi- oder endokardialen Anteile miterfasst wurden. Die Messung erfolgte entlang dem Verlauf des Myokards. Ferner wurde die Ausrichtung der ROI in Richtung des Schallkopfes vorgenommen, um den Winkelfehler möglichst gering zu halten. Insbesondere wurde darauf geachtet, dass das Sample Volume nicht in den Papillarmuskel reichte oder sogar ganz in ihm lokalisiert war. Durch manuelles Anpassen der ROI (tracken) wurde gewährleistet, dass die zu messende Region zu allen Zeiten des Herzzyklus exakt im Myokard lag. Die Strain- und Strain-Rate-Werte wurden über drei Herzzyklen ohne Kurvenglättung gemittelt, um eventuelle Artefakte in einem Herzzyklus zu eliminieren. Es wurde bei der Folgeuntersuchung streng darauf geachtet, die ROI in die gleiche Region zu positionieren.

Ferner wurden noch die Zeitintervalle, ausgehend von der R-Zacke des parallel mitlaufenden 3-Kanal EKGs bis zu den jeweiligen systolischen sowie auch diastolischen Maxima ausgemessen und angegeben (T-SR_S, T-SR_E, T-SR_A in ms). Somit konnte auch der Verlauf der Kurvenprofile miterfasst werden. Die Bestimmung der Zeitpunkte für die Aortenklappenöffnung (AVO) und –schluss (AVC) erfolgte in den transaortalen Flussprofilen des kontinuierlichen Dopplers. Mitralklappenöffnung (MVO) und –schluss wurden über das transmitrale Einstromprofil mittels des gepulsten Dopplers bestimmt (MVO). Hier wurde darauf geachtet, dass der Unterschied der Herzfrequenz bei den jeweiligen Aufnahmen nicht mehr als 10 % betrug, um somit bei automatischer Übertragung der Zeitmarker auf die Strain und Strain Rate-Profile den Fehler bezüglich der einzelnen Phasen des Herzzyklus möglichst gering zu halten. Außerdem wurden noch das Zeitintervall der isovolumetrischen Relaxation (IVR) und der isovolumetrischen Kontraktion miterfasst.

3.5 Blutentnahme zur Bestimmung kardialer Biomarker

Bei 40 von 58 Patienten wurde präoperativ eine Blutentnahme zur Bestimmung des kardialen Biomarkers NT-pro-BNP (N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide) durchgeführt, welches das biologisch inaktive Fragment des BNP Hormons (Brain Natriuretic Peptide) darstellt. Dieses Hormon wird im Wesentlichen bei erhöhter Wandspannung und intracavitärem Druckanstieg im linken Ventrikel freigesetzt. Es wird heutzutage zur Beurteilung des Schweregrades der systolischen und der diastolischen kardialen Funktionseinschränkung bestimmt (BNP ist proportional zum Schweregrad der Funktionseinschränkung erhöht). Es wird daher vor allem zum Ausschluss, Diagnose und Therapieüberwachung der Herzinsuffizienz und akut zur Differentialdiagnose kardialer bzw. pulmonaler Dyspnoe eingesetzt.²³⁻³⁶ NT-pro-BNP weist im Gegensatz zu BNP eine bessere Probenstabilität auf und wurde daher in dieser Studie verwendet.³⁷ Die Blutentnahme erfolgte in körperlicher Ruhe. Es wurden insgesamt zwei Serummonovetten à 7,5 ml aus der Cubitalvene entnommen. Nach Blutentnahme wurden die Proben im Zentrallabor der Universität Würzburg sofort zentrifugiert und bei -80°C bis zur entgeltigen Auswertung aufbewahrt. Das Wiederauftauen sowie die Bestimmung der Serumkonzentrationen wurden an ein und demselben Tag von allen 40 Patientenproben durchgeführt. Die NT-pro-BNP Serumkonzentrationen wurden mittels eines Radioimmunoassay Tests, basierend auf dem Sandwich Format, bestimmt (Elecsys Nt-proBNP, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Serumwerte für NT-pro-BNP werden in Picogramm pro Milliliter angegeben (pg/ml).

Tabelle 3: Serum Normwerte für NT-pro-BNP³⁷

Parameter	Weiblich	Männlich
NT-pro-BNP	< 50 Jahre : <155 pg/ml 50-65 Jahre: <222 pg/ml	<50 Jahre: < 84 pg/ml 50-65 Jahre: < 194 pg/ml

Zusätzlich wurde noch ein weiterer Biomarker bestimmt. Hierbei handelte es sich um ein aminoterminaleres Propeptid des Typ III Kollagens (PIIINP). Dies wird bei der extrazellulären Ablagerung von Typ III Prokollagen abgespalten und kann somit im Serum nachgewiesen werden. Im wesentlichen wird dieser Parameter zur Verlaufskontrolle der Leberfibrose/-zirrhose und zur Aktivität fibrotischer Prozesse eingesetzt.^{38,39} Jedoch konnte bei allen Patienten in dieser Studie jegliche Form einer Lebererkrankung ausgeschlossen werden und es konnte unter anderem auch in experimentellen sowie in klinischen Studien gezeigt werden, dass PIIINP als nichtinvasiver Marker bei Umbau kardialer extrazellulärer Matrix synthetisiert wird.⁴⁰ Zur Bestimmung der Serumkonzentration wurde ein Radioimmunoassay (RIA) verwendet. Die Serumkonzentration wurde in Mikrogramm pro Milliliter ($\mu\text{g/ml}$) angegeben. Als Normwert wurde eine Serumkonzentration von $< 3,5 \mu\text{g/ml}$ angesehen.^{40,41}

3.6 Herzkatheteruntersuchung

3.6.1 Link/Rechtsherzkatheteruntersuchung und Koronarangiographie

Alle Herzkatheteruntersuchungen wurden im Herzkatheterlabor der Universität Würzburg durchgeführt. Da die Indikation zu einer Linksherzkatheteruntersuchung im Rahmen einer hochgradigen hämodynamisch relevanten Aortenklappenstenose gegeben ist, wurde diese Untersuchung in dieser Studie bei allen 70 Patienten vor Aortenklappenersatz durchgeführt. Die Koronarangiographie wurde mittels eines 5F (French) Katheter über die rechte Femoralarterie durchgeführt. Sofern es dem Untersucher möglich war, die stark verkalkte Aortenklappe mittels eines flüssigkeitsgefüllten Pictail-Katheters zu passieren, wurde bei 51 von 70 Patienten der linke Ventrikel retrograd sondiert und mittels ständig laufender Druckregistrierung linksventrikuläre systolische (LVSP; LV dp/t) und enddiastolische (LVEDP in mmHg) Druckwerte gemessen. Im Anschluß wurde unter laufender Druckregistrierung der Katheter langsam in die ascendierende Aorta zurückgezogen, um so den Druckabfall zwischen linkem Ventrikel und der Aorta ascendens in Form einer Katheterrückzugskurve zu dokumentieren. Damit wurde der Peak to Peak-Gradient (mmHg) als Maß für den Druckabfall zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens

bestimmt werden (Abbildung 22 und 23). Außerdem wurde mit Hilfe der Gorlin Formel aus Blutfluss und mittlerem Druckgradient noch die Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF in cm²) bestimmt.

Gorlin Formel:
$$AÖF = \frac{Q}{K \times \Delta P}$$

Q = Blutfluss

K= 44,5 Aortenklappenkonstante

ΔP = Mittlerer Druckgradient

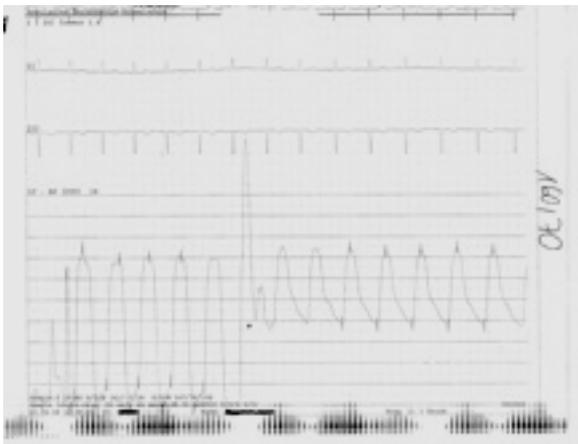


Abbildung 22: Katheter-Rückzugskurve Normalbefund

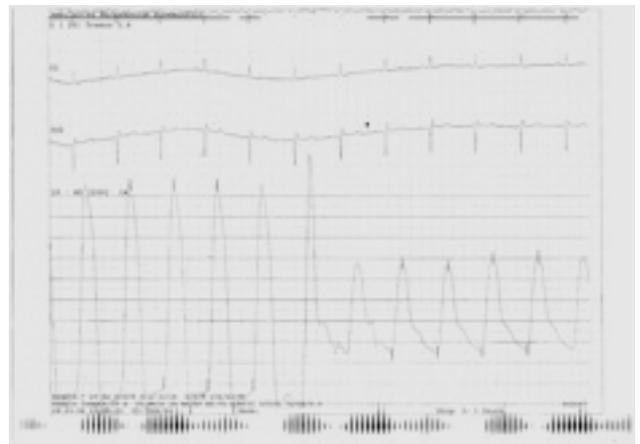


Abbildung 23: Katheter Rückzugskurve hochgradige AS

3.6.2 Rechtsherzkatheter Untersuchung

Zusätzlich wurde bei allen Patienten noch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung über die rechte Femoralvene durchgeführt. Dabei wurde das Schlagvolumen (SV in ml) aus dem Herzzeitvolumen (HZV in ml/min) mittels der Hämodillutionsmethode nach dem Fick'schen Prinzip und aus der parallel dazu aufgezeichneten Herzfrequenz (HF) bestimmt.

$$\text{HZV} = \frac{\text{VO}_2}{\text{CAO}_2 - \text{CVO}_2}$$

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

HZV [l/min] : Herzzeitvolumen

SV [ml] : Schlagvolumen

VO₂ [l/min] : Sauerstoffaufnahme

CAO₂ [l/min] : Art.O₂-Gehalt

CVO₂[l/min] : gemischt-venöser
O₂-Gehalt

HF[bpm] : Herzfrequenz

In einem weiteren Schritt wurde noch der mittlere pulmonal kapilläre Druck (Wedge Pressure in mmHg) sowie die pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung (PA-SO₂ in %) gemessen.

3.7 Aortenklappenersatzoperation

Bei allen 70 Patienten bestand eine Indikation aufgrund des Schweregrades und der klinischen Symptomatik zum Aortenklappenklappenersatz. Hierbei handelte es sich vorwiegend um senile kalzifizierende Aortenklappenstenosen, bei zwei Patienten war es in der Vorgeschichte zu einer Aortenklappenendokarditis gekommen und bei drei Patienten konnte eine bikuspidale Klappenanlage diagnostiziert werden. Der Aortenklappenersatz wurde in der Herz-Thorax-Chirurgie der Universität Würzburg durchgeführt. Es wurden 22 mechanische Doppelflügelprothesen und 48 „porcine“, d.h. vom Schwein stammende biologische Prothesen, die nach einer Vorbehandlung, mit einem Nahtring versehen, auf Stents aus Metall oder Plastik aufgenäht, implantiert wurden. Bei 29 Patienten wurde in Kombination mit dem Aortenklappenersatz eine

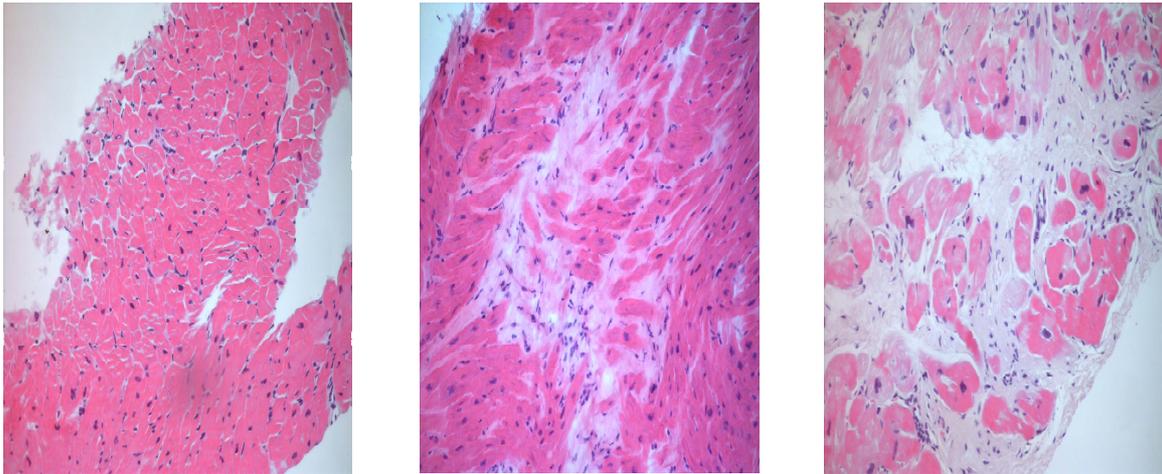
Bypassoperation durchgeführt. Die Operation erfolgte durch eine mediane Längssternotomie und Längsinzision des Perikards. Anschließend wurden zwei Tabaksbeutelnähte im Bereich der Aorta ascendens und am Herzohr des rechten Vorhofs und am linken Vorhof vorgenommen, um die arterielle und venöse Kanülierung anzubringen. Die extracorporale Zirkulation wurde angefahren. Nun kam es zur Aortenklammung und zum Einbringen der Linksdrainage in den linken Vorhof über die Pulmonalvene rechts. Es folgte die quere Aortotomie ca. 2cm oberhalb des rechten Koronarostiums und Durchführung der selektiven Kardioplegie über die Koronarostien. Nach Eintreten des Herzstillstandes erfolgte die Inspektion der Aortenklappe. Diese wurde nun vollständig reseziert und die Klappenbasis ausgiebig entkalkt und filzgestützte Kommissurnähte von ventrikelwärts angebracht. Nun wurde eine etwa 5x5mm grosse Myokardbiopsie aus dem septalen Anteil des LVOTs zur pathologischen Begutachtung entnommen. Es erfolgte die Messung des Klappenringes und die Auswahl der Prothese (entsprechend der Klappenringgröße). Es wurden nun weitere Kommissurnähte angebracht. Anschließend erfolgte eine ausgiebige Spülung des Ventrikelcavums, die Klappenfäden wurden nun entsprechend ihrer Stichweise an den Nahtsaum der Klappenprothese gestochen. Anschließend wurde die Prothese sorgfältig auf die Klappenbasis heruntergeführt, eingeknotet und ihr fester Sitz sowie die Durchgängigkeit der Koronarostien kontrolliert. Es folgte der Verschluß der Aortotomie und die Entlüftung der Aorta ascendens mit anschließender Reperfusionskardioplegie. Abschließend wurde noch ein passagerer ventrikulärer und atrialer Schrittmacher epimyokardial angebracht. Nach Reperfusion erfolgten der sukzessive Abgang von der extracorporalen Zirkulation und der schichtweise Wiederverschluss des Operationssitus.

3.8 Biopsie und Beurteilung des Schweregrades myokardialer Fibrose

Bei 58 Patienten wurden im Rahmen des Aortenklappenersatzes Myokardbiopsien aus den basalen Anteilen des Interventrikularseptums entnommen. Die Biopsien hatten eine Größe von ca. 1x1cm. Sie wurden sofort nach Entnahme in zwei Hälften geteilt. Ein Teil des Gewebes wurde mittels Tissue Tag behandelt, mittels flüssigem Stickstoff tiefgefroren und bei -80° C gelagert. Der andere Teil wurde sofort nach Entnahme in

Formalin eingelegt und am pathologischen Institut der Universität Würzburg untersucht. Hierzu wurden histologische Hämotoxylin Eosin (H.E.) Schnitte angefertigt und durch einen erfahrenen Pathologen auf den Schweregrad interstitieller und subendokardialer Myokardfibrose in 16- und 32-facher Vergrößerung untersucht. Hierbei wurden zwei Schweregrade, wie in Abbildung 24 zu sehen, der Myokardfibrose festgelegt.

Abbildung 24:



24 (a) Keine Fibrose

24 (b) Leichte Fibrose I°

24(c) Schwere Fibrose II°

3.9 Statistik

Die Daten wurden mittels der Software Statistica 7.1. ausgewertet und sind für numerische Messparameter als Mittelwerte mit positiver und negativer Standardabweichung und für nicht numerischen Parametern wie bspw. bei Ja-Nein Aussagen bestimmter Vorerkrankungen und NYHA-Klassen in Form der Häufigkeit bzw. der Anzahl (n) des jeweiligen Parameters angegeben. Für den Vergleich unter den Gruppen der Aortenklappenstenose-Patienten sowohl Baseline als auch 14 Tage und 9 Monate postoperativ wurde ein ANOVA-Test für unabhängige Stichproben mit Duncans post-hoc-Analyse durchgeführt. Ein ANOVA-Test mit Messwiederholungen wurde für die Folgeuntersuchungen innerhalb der Gruppen verwendet. Für den Vergleich zwischen LE im MRT sowie NYHA Stadien und sämtlicher Symptom- und Vorerkrankungsparameter wurde ein Pearson Chi-Quadrat-Test anhand von Kontingenztabelle mit resultierendem Chi-Quadrat-Wert verwendet. Schließlich wurde noch ein Spearman Test zur Korrelationsanalyse durchgeführt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant bei allen statistischen Tests angesehen und ein r-Wert $> 0,6$ bzw. $-0,6$ als eine signifikante Korrelation.

4 Ergebnisse

4.1 Einteilungskriterium: Myokardfibrose

Alle 58 Patienten wurden in dieser Studie durch die intraoperativ gesicherte Biopsie gemäß des Schweregrades der Myokardfibrose in drei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1 : keine Fibrose (Fibrose ϕ)
- Gruppe 2 : leichtgradige Fibrose (Fibrose I)
- Gruppe 3 : hochgradige Fibrose (Fibrose II)

Die Ergebnisse Baseline, 14 Tage- und 9 Monate nach Aortenklappenersatz werden anhand dieses Einteilungskriteriums nun in den folgenden Abschnitten aufgezeigt.

4.2 Allgemeine Daten

4.2.1 Allgemeine Daten zum Baseline Zeitpunkt und 14 Tage post AKE

Tabelle 4 gibt die allgemeinen Daten in Bezug auf Alter, Geschlecht, Blutdruck, Symptome sowie kardiale Risikofaktoren und Begleiterkrankungen wieder. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, bezüglich des Alters, der Geschlechterverteilung sowie des Body-Mass-Indexes (BMI) und des nicht invasiven arteriellen systolischen (RR-systolisch) und diastolischen Blutdruckes (RR-diastolisch). Die Blutdruck-Werte zum Baseline Zeitpunkt lagen bei allen Patienten im Normbereich.

Bei allen 58 Patienten war eine hochgradige symptomatische Aortenklappenstenose diagnostiziert worden und daher befand sich auch kein Patient dieser drei Gruppen in NYHA Klasse I. Das mittlere NYHA-Stadium unterschied sich in allen drei Gruppen nicht signifikant da sich mit 45 von 58 Patienten zum Baseline Zeitpunkt die Mehrheit aller Patienten in NYHA III befanden. Hinsichtlich weiterer Symptome wie Angina pectoris und Synkope zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Bei 88 % aller Patienten konnte eine arterielle Hypertonie, bei 55% eine Hypercholesterinämie, bei 43% eine positive Familienanamnese, ebenso bei 43 % eine begleitende koronare Herzerkrankung, bei 28% ein Diabetes diagnostiziert werden und 26 % waren Raucher.

In Bezug auf das Einteilungskriterium der Fibrose gab es jedoch keine eindeutigen Unterschiede für kardiale Risikofaktoren. Vorhofflimmern und pulmonale Hypertonie konnte in Gruppe Fibrose II° signifikant häufiger verzeichnet werden als in Gruppe Fibrose φ.

Bei 52 von 58 Patienten wurden 14 Tage nach Aortenklappenersatz ebenso allgemeine Daten aus Anamnese und körperlicher Untersuchung sowie operative Daten erhoben (Tabelle 4). Eine exakte Erhebung des NYHA-Stadium und sonstiger Symptome war aufgrund der frühen postoperativen Folgeuntersuchung noch nicht möglich. Es verstarben aus der Gruppe Fibrose II° 6 Patienten an den Folgen kardiopulmonaler Insuffizienz innerhalb der ersten 30 Tage nach AKE. Bei der Anzahl an mechanisch und biologisch implantierter Herzklappenprothesen und Prothesengrößen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Insgesamt wurde bei 23 Patienten eine Bypassoperation durchgeführt, jedoch gab es hierbei in allen 3 Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede (AKE+ACVB).

Tabelle 4: Allgemeine und operative Daten zum Baseline-Zeitpunkt, Unterschiede zwischen den AS-Patienten gemäß dem Schweregrad der Myokardfibrose

		Fibrose ϕ	Fibrose I[°]	Fibrose II[°]
		(n=21)	(n=15)	(n=22)
Allgemein	Alter, (in Jahren)	66±8	73±6	69±9
	Männer/Frauen, (n)	13/8	9/6	13/9
	BMI, (kg/m ²)	29±3	28±4	29±4
	RR systolisch, (mmHg)	125±17	128±13	124±24
	RR diastolisch, (mmHg)	76±6	77±10	72±14
	Mechano-Prothese, (n)	9	2	7
	Biologische-Prothese, (n)	12	13	15
	Prothesengröße, (mm)	23.9±1.6	24.1±.4	24.0±0.9
	Euroscore (%)	7.3±4.9	9.5±7.5	26.0±10.5
	Verstorben, (n)	0	0	6
	AKE+ACVB, (n)	5	9	9
	Mittleres NYHA-Stadium	2.8±0.4	2.9±0.4	3.1±0.4
	Symptome	NYHA I, (n)	0	0
NYHA II, (n)		5	2	1
NYHA III, (n)		16	12	17
NYHA IV, (n)		0	1	6
Angina Pectoris, (n)		4	9	13
Synkope, (n)		4	1	3
Art. Hypertonie, (n)		18	13	20
Risikofaktoren	Diabetes mellitus, (n)	4	4	8
	Hypercholesterinämie, (n)	12	8	12
	Raucher, (n)	7	2	6
	+Familienanamnese, (n)	11	3	11
	KHK, (n)	6	8	11
Begleiterkrankungen	Vorhofflimmern, (n)	1 [°]	3	9
	Pulmonale Hypertonie, (n)	7 [°]	7	15

(#) p < 0,05 vs. Fibrose I[°] ANOVA Duncan's post hoc Analyse

(*) p < 0,05 vs. Fibrose II[°] ANOVA Duncan's post hoc Analyse

(^) p < 0,05 vs. Fibrose I[°] Pearsons Chi-Quadrat Analyse

(°) p < 0,05 vs. Fibrose II[°] Pearsons Chi-Quadrat Analyse

Tabelle 5 zeigt die Medikation der Patienten vor Aortenklappenersatz. Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede der medikamentösen Begleittherapie außer bei der Marcumar Therapie, bedingt durch häufigeres Vorhofflimmern in Gruppe Fibrose II°, zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Tabelle 5: Begleitmedikation zum Baseline-Zeitpunkt, Unterschiede zwischen den Gruppen

	Fibrose ϕ (n=21)	Fibrose I° (n=15)	Fibrose II° (n=22)
Beta-Blocker	11	8	12
ACE-Hemmer	9	7	9
AT-1 Antagonisten	4	0	3
CA ²⁺ - Antagonist	3	5	1
Spironolacton	0	1	3
Diuretikum	15	11	18
Statine	12	8	12
Digitoxin	3	3	3
Marcumar	1°	3°	9
Aspirin	9	9	12

([^]) p < 0,05 vs. Fibrose I° Pearsons Chi-Quadrat Analyse

([°]) p < 0,05 vs. Fibrose II° Pearsons Chi-Quadrat Analyse

4.2.2 Allgemeine Daten zum Zeitpunkt 9 Monate post AKE

Neun Monate nach Aortenklappenersatz wurden nochmals klinische Symptome, Begleitmedikation sowie sonstige zusätzliche kardiale Ereignisse anamnestisch erhoben. Bei 3 Patienten aus Gruppe Fibrose II° kam es aufgrund kardialer Dekompensation und bei einem Patienten aus Gruppe Fibrose I° aufgrund einer Synkope zu einer Rehospitalisierung. Weitere 3 Patienten aus Gruppe Fibrose I° gaben an, gelegentlich Angina Pectoris-Beschwerden zu haben, ohne dass sich aber im EKG und in der Echokardiographie eindeutige Hinweise auf eine neu aufgetretene Myokardischämie ergaben. Es zeigte sich in Gruppe Fibrose ϕ und I° 9 Monate nach AKE eine signifikante Verbesserung des mittleren NYHA-Stadiums im Vergleich zum Baseline-Zeitpunkt. Im Gegensatz dazu konnte dies bei Gruppe Fibrose II° nicht festgestellt werden. Alle drei Gruppen unterschieden sich auch signifikant im Zwischengruppenvergleich voneinander. So hatten Patienten ohne Myokardfibrose beispielsweise ein niedrigeres mittleres NYHA-Stadium gegenüber Patienten der

Gruppe Fibrose I° und der Gruppe Fibrose II°. Passend zum mittleren NYHA-Stadium, zeigt Tabelle 6 außerdem noch eine Häufigkeitsverteilung für das NYHA-Stadium nach 9 Monaten. Es befanden sich die Patienten ohne Myokardfibrose signifikant häufiger in NYHA I und II als Patienten mit hochgradiger Fibrose. Zudem kann man eindeutig mehr Patienten aus Gruppe Fibrose II° in NYHA Stadium III und IV gegenüber den beiden anderen Gruppen sehen. Ein Patient aus Gruppe Fibrose II° verbesserte sich von NYHA-Stadium II präoperativ auf NYHA-Stadium I und war damit der einzige Patient mit hochgradiger Myokardfibrose, der ein gutes klinisches Outcome hatte. Abbildung 25 zeigt nochmals eine exakte Aufspaltung der NYHA-Stadien jedes einzelnen Patienten Baseline gegenüber 9 Monate nach AKE. Hier kann man sehr deutlich das bessere Langzeitergebnis für Patienten ohne oder mit leichtgradiger Myokardfibrose gegenüber Patienten mit hochgradiger Myokardfibrose sehen. Bezüglich der Begleitmedikation konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Im Wesentlichen wurde die präoperative Medikation beibehalten.

Tabelle 6: Allgemeine Daten zum Zeitpunkt 9 Monate post AKE, Unterschiede zwischen den Gruppen nach dem Schweregrad myokardialer Fibrose

	Fibrose φ (n=21)	Fibrose I° (n=15)	Fibrose II° (n=16)
Symptome			
Mittleres NYHA-Stadium	1,4±0,5*	1,9±1,1*	2,8±0,5
NYHA I, (n)	13°	8	1
NYHA II, (n)	8°	3	0
NYHA III, (n)	0°	4°	13
NYHA IV, (n)	0	0	2
Angina Pectoris, (n)	0	3	0
Synkope, (n)	0	1	0
RR systolisch, (mmHg)	130±14	140±14	132±12
RR diastolisch, (mmHg)	75±7	78±10	78±8

(#) p < 0,05 vs. Fibrose I° ANOVA Duncan's post hoc Analyse

(*) p < 0,05 vs. Fibrose II° ANOVA Duncan's post hoc Analyse

(^) p < 0,05 vs. Fibrose I° Pearsons Chi-Quadrat Analyse

(°) p < 0,05 vs. Fibrose II° Pearsons Chi-Quadrat Analyse

Wechsel NYHA-Stadium Baseline vs. 9 Monate nach AKE

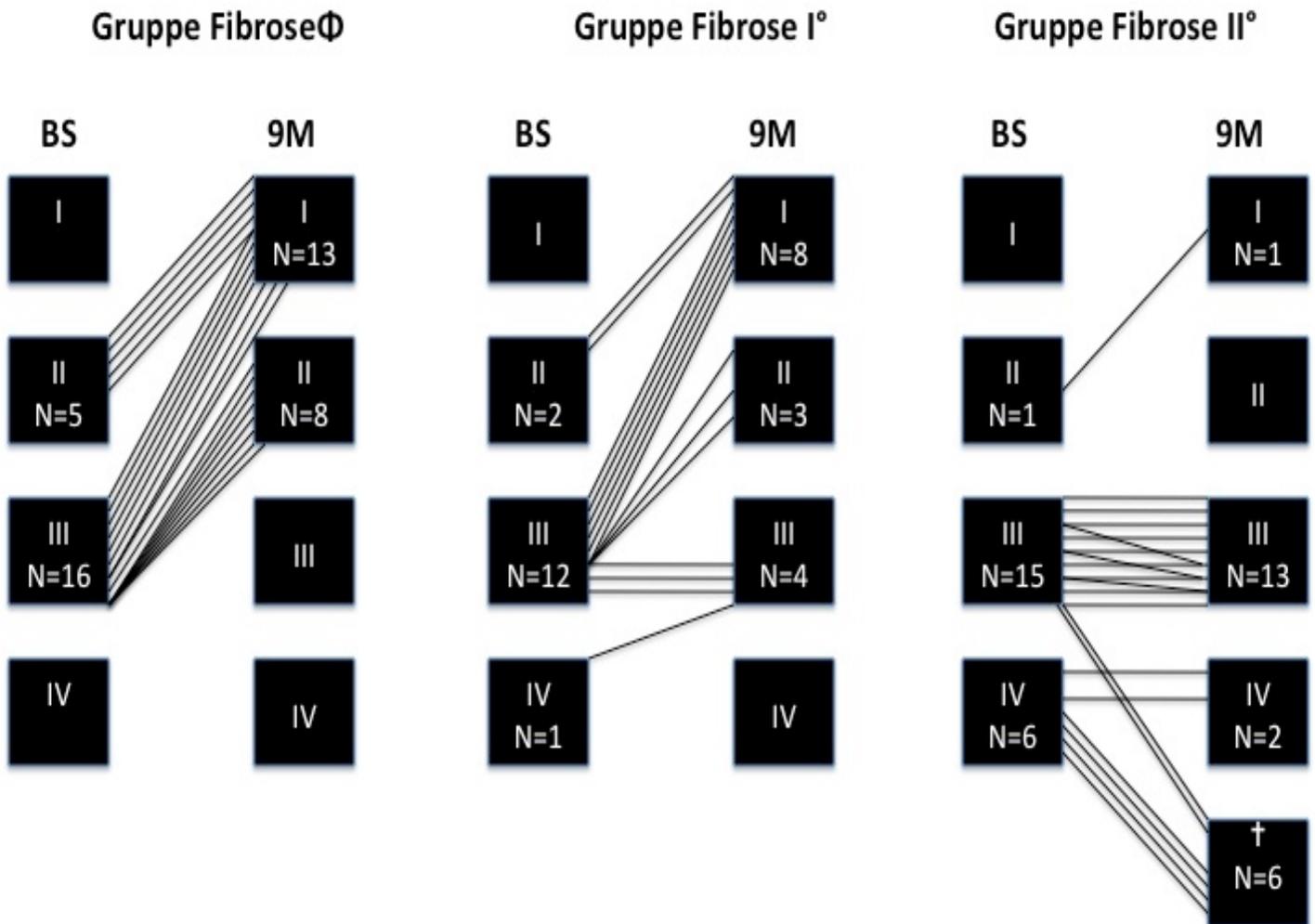


Abbildung 25

BS = Baseline
9M = 9 Monate

4.3 Magnetresonanztomographie

4.3.1.1 Ergebnisse zum Baseline Zeitpunkt

Es konnten 46 von 58 Patienten zum Baseline Zeitpunkt mittels MRT untersucht werden. Insgesamt stellte sich bei 28 Patienten mindestens ein Late-Enhancement positives Segment im Myokard dar. Somit zeigte sich bei ca. der Hälfte der mittels MRT untersuchten Patienten ein weiterer Hinweis auf Myokardfibrose und deren Schweregrad. „Wenig LE oder LE I°“ bedeutete in diesem Zusammenhang, dass maximal ein Segment des Myokards als LE positiv befundet wurde. „Viel Fibrose oder LE II°“ bedeutete mindestens zwei oder mehr positive Late-Enhancement Segmente. Außerdem kann man anhand der in Tabelle 7 stehenden LE-Werte sehen, dass myokardiale Fibrose mittels MRT eine enge Korrelation zu dem invasiv bestimmten Grad an Fibrose mittels Biopsie zeigt und damit auch signifikant unterschiedlich zwischen den jeweiligen Fibrose Gruppen ist. Die enge Korrelation zwischen Fibrose-Biopsie und LE wurde auch noch zusätzlich mittels Korrelationstests bestimmt ($r=0.75$ $p<0.05$). Ein weiterer Aspekt war, dass im MRT bei Patienten mit „wenig LE“, dies ausschließlich in basalen Segmenten des LVs zu sehen war. Dagegen bei Patienten mit „viel Fibrose“ sich Late-Enhancement von basal bis mittventrikulär hindurchzog. Es fand sich zu keinem Zeitpunkt LE im rechten Ventrikel. Die linksventrikuläre Masse lag in allen 3 Gruppen deutlich über der Norm. Zwischen den Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 7: MRT-Daten für Late-Enhancement zum Baseline-Zeitpunkt, Unterschiede zwischen den Gruppen nach dem Schweregrad der Myokardfibrose

	Fibrose ϕ (n=18)	Fibrose I$^\circ$ (n=12)	Fibrose II$^\circ$ (n=16)
LV-Masse, (g)	206 \pm 72	163 \pm 33	204 \pm 69
Kein LE , (n)	15 $^\circ$ [^]	3	0
LE I $^\circ$, (n)	2 [^]	8 $^\circ$	2
LE II $^\circ$, (n)	1 $^\circ$	1 $^\circ$	14

LV-Masse = Linksventrikuläre Masse

LE = Late Enhancement

LE I $^\circ$ = Late Enhancement in einem Segment

LE II $^\circ$ = Late Enhancement in mehr als einem Segment

(#) p < 0,05 vs. Fibrose I $^\circ$ ANOVA Duncan's post hoc Analyse

(*) p < 0,05 vs. Fibrose II $^\circ$ ANOVA Duncan's post hoc Analyse

([^]) p < 0,05 vs. Fibrose I $^\circ$ Pearsons Chi-Quadrat Analyse

($^\circ$) p < 0,05 vs. Fibrose II $^\circ$ Pearsons Chi-Quadrat Analyse

4.3.2 Ergebnisse 9 Monate nach AKE und im Vergleich zu Baseline

Für die postoperative MRT-Kontrolle nach 9 Monaten standen 39 von 46 Patienten zur Verfügung (6 aus Gruppe Fibrose II $^\circ$ verstarben und eine Nicht-Einwilligung zur erneuten Untersuchung). Weiterhin konnte auch ein signifikanter Rückgang der LV-Masse gleichmäßig in allen 3 Gruppen verzeichnet werden.

Tabelle 8: MRT-Daten mit Häufigkeiten für Late-Enhancement 9 Monate nach AKE, Unterschiede zwischen den Gruppen nach dem Schweregrad der Myokardfibrose

	Fibrose ϕ (n=18)	Fibrose I$^\circ$ (n=11)	Fibrose II$^\circ$ (n=10)
LV-Masse, (g)	151 \pm 44	142 \pm 31	166 \pm 68
Kein LE , (n)	11 $^\circ$ [^]	2	0
LE I $^\circ$, (n)	2 [^]	8 $^\circ$	2
LE II $^\circ$, (n)	1 $^\circ$	1 $^\circ$	12

LV-Masse = Linksventrikuläre Masse

LE = Late Enhancement

LE I $^\circ$ = Late Enhancement in einem Segment

LE II $^\circ$ = Late Enhancement in mehr als einem Segment

(#) p < 0,05 vs. Fibrose I $^\circ$ ANOVA Duncan's post hoc Analyse

(*) p < 0,05 vs. Fibrose II $^\circ$ ANOVA Duncan's post hoc Analyse

([^]) p < 0,05 vs. Fibrose I $^\circ$ Pearsons Chi-Quadrat Analyse

($^\circ$) p < 0,05 vs. Fibrose II $^\circ$ Pearsons Chi-Quadrat Analyse

Abbildung 26 gibt die Häufigkeitsverteilung von Late-Enhancement innerhalb der Gruppen Baseline und 9 Monate nach AKE wieder. Hierbei kann man sehen, dass es weder zu einer signifikanten Zunahme noch zu einer Abnahme an LE im Vergleich zur Baseline gekommen ist und im Verlauf kein LE neu detektiert wurde.

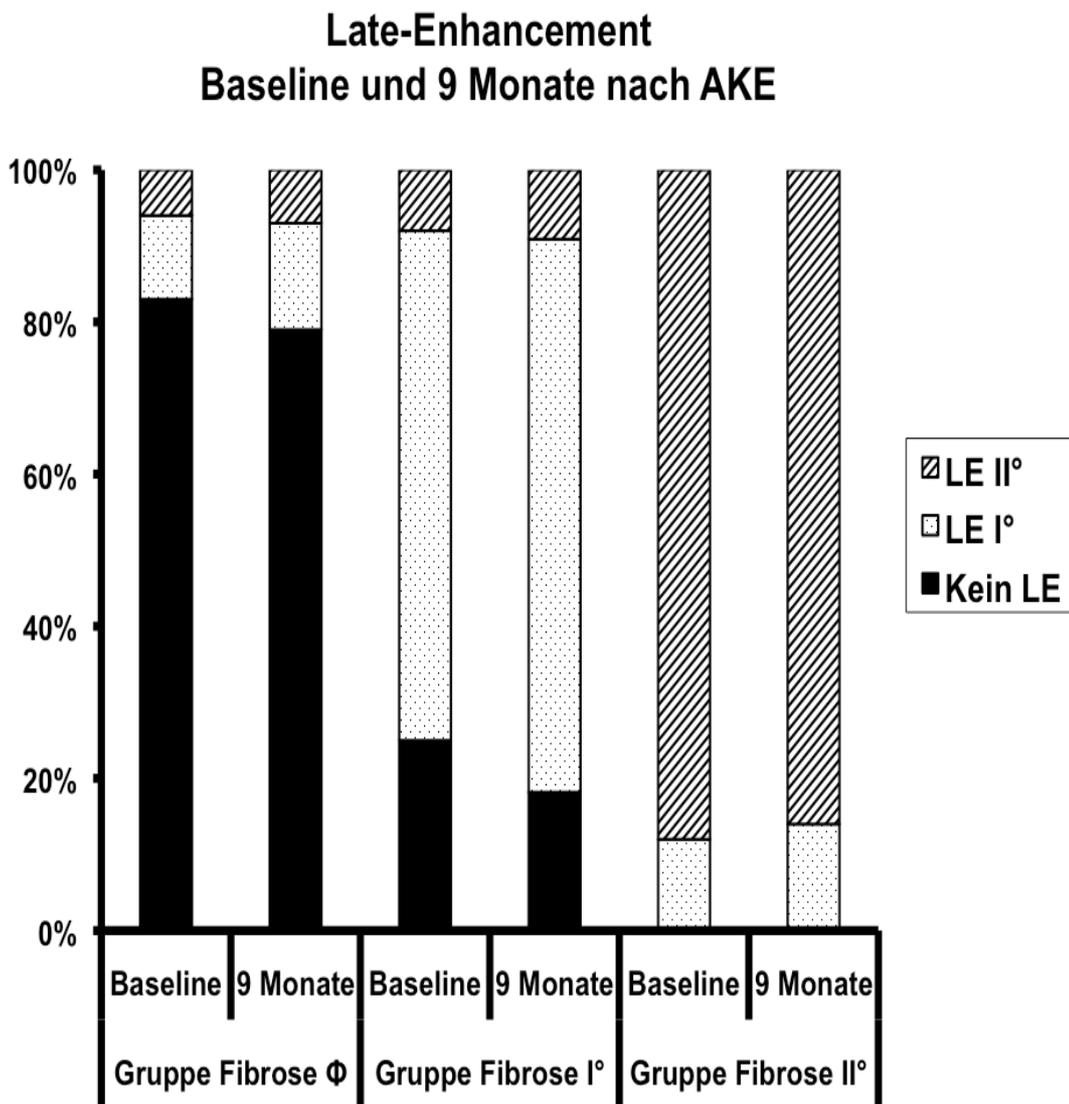


Abbildung 26

4.4 Echokardiographie

4.4.1 Standardechokardiographie Baseline

Zunächst soll ein Vergleich der Parameter zur Standardechokardiographie zwischen den Gruppen vollzogen werden. Dazu sind in Tabelle 9 die einzelnen Parameter der Echokardiographie für die jeweiligen "Fibrose Gruppen" zu sehen.

Die Patienten zeigten in allen drei Gruppen eine leichtgradige Einschränkung der EF (Simpson) und FS, jedoch differierten sie nicht signifikant zwischen den Gruppen. Hingegen konnten eindeutige Unterschiede in der systolischen septalen und lateralen Mitralannulusbewegung zwischen allen drei Gruppen dokumentiert werden. Hierbei konnte man signifikant höhere Werte für die Mitralannulusbewegung bei weniger Fibrose in allen drei Gruppen verzeichnen.

Bei der diastolischen Funktion ergab sich folgendes Bild: E/A und die Dezelerationszeit zeigten keine signifikanten Unterschiede. Dagegen war E/E' bei Patienten ohne Myokardfibrose signifikant niedriger als bei Patienten mit hochgradiger Myokardfibrose. Ferner zeigte sich, wie in Tabelle 9 (unter diastolische Funktion), bei allen Patienten eine diastolische Dysfunktion mit unterschiedlicher Ausprägung des Schweregrades.

Die Parameter zur Beurteilung des Schweregrades der Aortenstenose ergaben bezüglich der Aortenklappenöffnungsfläche und Diameter des LVOTs keine Unterschiede, jedoch konnte in der Gruppe der Patienten mit höhergradiger Fibrose schon eine signifikant niedrigere transaortale Spitzengeschwindigkeit sowie ein niedrigerer mittlerer Druckgradient gegenüber den Patienten ohne Fibrose gemessen werden. Weitere höhergradig hämodynamisch relevante Klappenfehler wie begleitende Aorteninsuffizienz oder Mitralinsuffizienz konnten echokardiographisch ausgeschlossen werden.

In Bezug auf die LV-Morphologie gab es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. So konnte beispielsweise ein deutlich größerer endsystolischer und enddiastolischer Diameter gemessen werden. Weiterhin konnte bei allen Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie nachgewiesen werden. Bei der Frage nach dem Ausmaß der Hypertrophie von Septum und Hinterwand zwischen den Gruppen zeichneten sich aber keinerlei Unterschiede ab. Passend zu der Häufigkeitsverteilung von Vorhofflimmern zwischen den Gruppen, konnte bei Patienten mit hochgradiger

Myokardfibrose auch ein deutlich grösserer linker Vorhof gemessen werden.

Keine Unterschiede konnten bezüglich des rechtsventrikulären enddiastolischen Diameter und des systolischen pulmonalarteriellen Druckes gesehen werden, jedoch lagen sie in Gruppe Fibrose I° und II° oberhalb der Normgrenze ($> 35\text{mmHg}$).

Tabelle 9: Echokardiographische Daten zum Baseline-Zeitpunkt: Gruppeneinteilung nach Fibrosegrad

		Fibrose ϕ (n=21)	Fibrose I° (n=15)	Fibrose II° (n=22)	
Systolische Funktion	EF (Simpson), (%)	55±10	57±5	52±14	
	FS, (%)	33±12	29±8	31±12	
	MAD septum, (mm)	10.3±1.1#*	8.7±1.9*	5.4±1.9	
	MAD lateral, (mm)	11.5±2.0	10.2±3.0	6.4±2.7	
Diastolische Funktion	E / A – Verhältnis	0.9±0.7	0.9±0.4	1.2±0.8	
	E / E' - Verhältnis	16±7 *	19±5	21±9	
	Dezelerationszeit, (ms)	325±111	272±115	269±102	
	Relaxationsstörung, (n)	18	9	5	
	Pseudonormalisierung, (n)	2	3	5	
	Restriktion, (n)	0	0	3	
	AS Parameter	AÖF, (cm ²)	0.8±0.2	0.8±0.1	0.9±0.2
		AV _{MAX} , (m/s)	4.6±0.5*	4.2±0.6	3.9±0.7
AV_P mean, (mmHg)		57±14*	53±10	41±16	
LV Morphologie	LVOT, (mm)	2,3±0,1	2,2±0,1	2,3±0,2	
	LVSD, (mm)	29±8 #*	35±8	38±1	
	LVDd, (mm)	47±8*	52±7	53±8	
	IVSD, (mm)	14±1	13±1	13±2	
	PWD, (mm)	14±1	14±1	13±2	
	LA, (mm)	37±6#*	42±8	43±7	
RV Parameter	RVDd, (mm)	29±7	29±5	30±2	
	PAP, (mmHg)	33±8	36±13	37±13	

EF=EjectionFraction;FS=FractionalShortening;MAD=Mitralannulusdisplacement; AÖF = Aortenklappen öffnungsfläche; AV_{MAX}=Transvalvuläre Maximalgeschwindigkeit; AV_Pmean=Transvalvulärer Mittlerer Druckgradient; LVOT=Linksventrikulärer ausflusstrakt;LVSD=Linksventrikulärer systolischer Durchmesser; LVDd=Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; IVSD= Interventrikuläre diastolische Septumdiameter; PWD= Posteriore Wanddiameter; LA= Linker Vorhof; RVDd= Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; PAP= Pulmonalarterieller Druck;

(#) p < 0,05 vs. Fibrose I° ANOVA Duncan´s post hoc Analyse

(*) p < 0,05 vs. Fibrose II° ANOVA Duncan´s post hoc Analyse

(^) p < 0,05 vs. Fibrose I° Pearsons Chi-Quadrat Analyse

4.4.2 Echokardiographie 14 Tage und 9 Monate nach AKE

Mittels Echokardiographie wurden 14 Tage sowie 9 Monate nach AKE Folgeuntersuchungen durchgeführt. Es konnte bei allen Patienten eine normale Funktion der Aortenklappenprothese nach den Kriterien in Tabelle 8 und 9 festgestellt werden (AÖF, mittlerer Gradient, AV_{MAX}). Ein hämodynamisch relevantes Prothesen-Mismatch konnte bei allen 52 Patienten in beiden Folgeuntersuchungen ausgeschlossen werden. In den folgenden beiden Tabellen 10 und 11 werden die Unterschiede für die jeweiligen Parameter zwischen den Gruppen aufgezeigt. Sie zeigen, dass die EF 14 Tage postoperativ signifikant höher bei Patienten ohne Myokardfibrose war als bei Patienten mit hochgradiger Myokardfibrose. Gleiches konnte auch mittels systolischer septaler und lateraler Mitralannulusbewegung festgestellt werden. Abbildung 27 und 28 zeigen den Verlauf und die Erholung der globalen LV-Funktion nach AKE in gemessen mittels EF und den Rückgang der LV-Hypertrophie, gemessen anhand des Diameters der LV-Hinterwand innerhalb der Gruppen. Hier kann man sehen, dass die globale LV-Funktion der Patienten ohne Myokardfibrose unmittelbar nach Operation signifikant angestiegen war und sich im Verlauf nach 9 Monaten stabil gehalten hatte. Hingegen konnte man sehen, dass es in Gruppe Fibrose I° und II° zu keinem Anstieg der EF kam und diese in Gruppe Fibrose II° unverändert leichtgradig eingeschränkt blieb. Somit unterscheiden sich die Gruppen (v.a. Gruppe ϕ und Gruppe Fibrose II°) im Gegensatz zu Baseline, 14 Tage sowie 9 Monate postoperative signifikant anhand der globalen LV-Funktion voneinander (Tabelle: 10 und 11). Außerdem konnte gezeigt werden, dass es erst nach 9 Monaten in allen 3 Gruppen zu einer Regression der Wandstärken des LV gekommen ist. Ein weiterer Aspekt war eine signifikante Korrelation zwischen dem zum Baseline-Zeitpunkt gemessenen mittleren Gradienten und der postoperativ erhobenen NYHA Klasse (Abbildung: 29 $r=-0.60$ / $p<0.05$). Hier kann man sehen, dass ein mittlerer Gradient unterhalb von 40 mmHg bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose in dieser Studie in der Regel mit einem NYHA-Stadium III oder IV verbunden ist. 14 Tage sowie 9 Monate nach AKE konnten keine Unterschiede bezüglich der LV-Diameter mehr festgestellt werden.

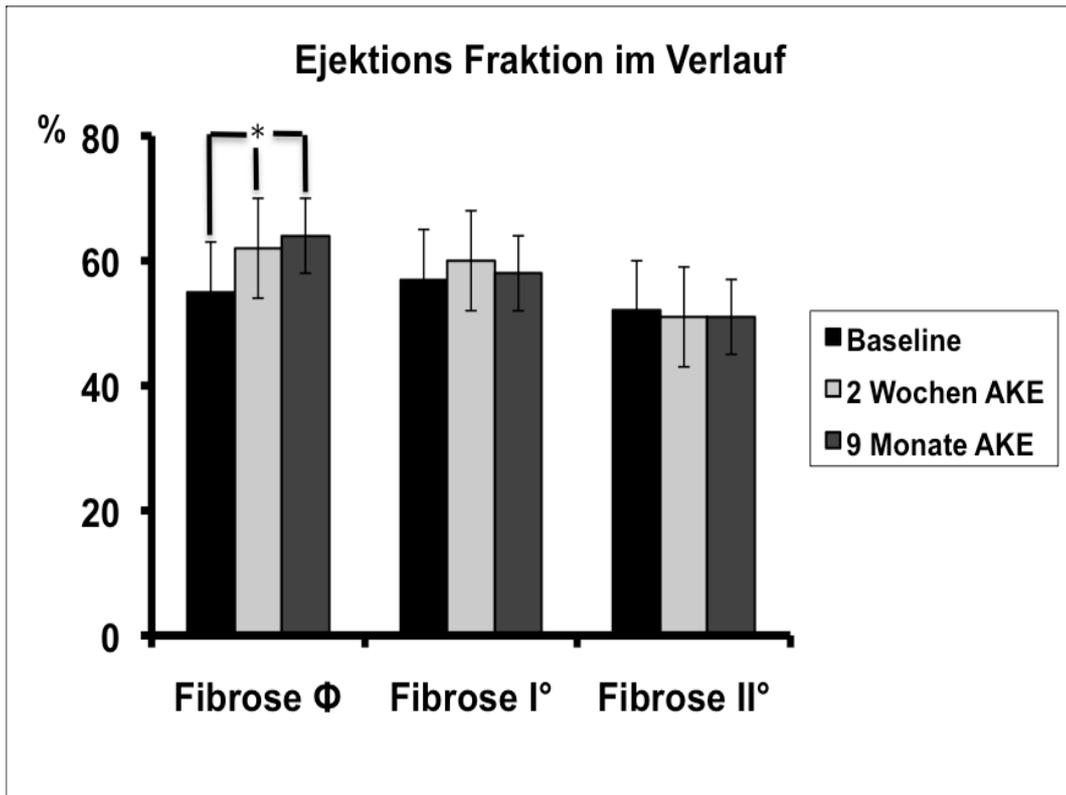


Abbildung 27: (*) $p < 0.05$ ANOVA Duncan's post hoc Analyse

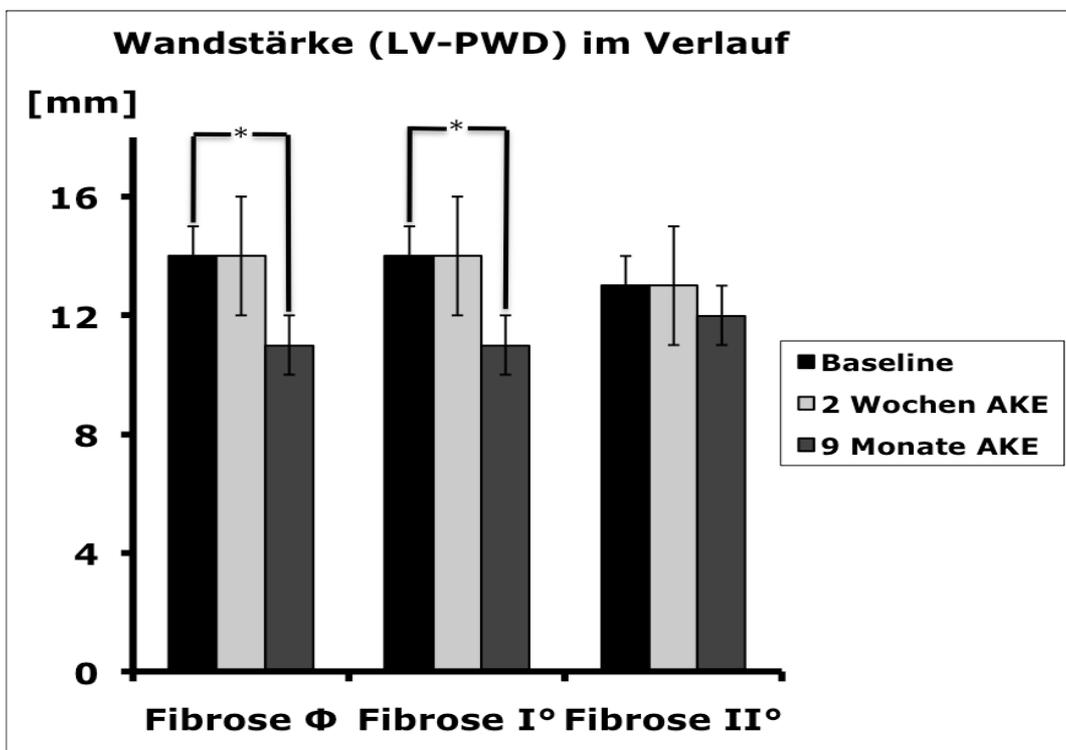


Abbildung 28: (*) $p < 0.05$ ANOVA Duncan's post hoc Analyse

Mittlerer Gradient vor AKE
vs.
NYHA-Stadium 9 Monate nach AKE
 $r = - 0.60 ; p < 0.05$

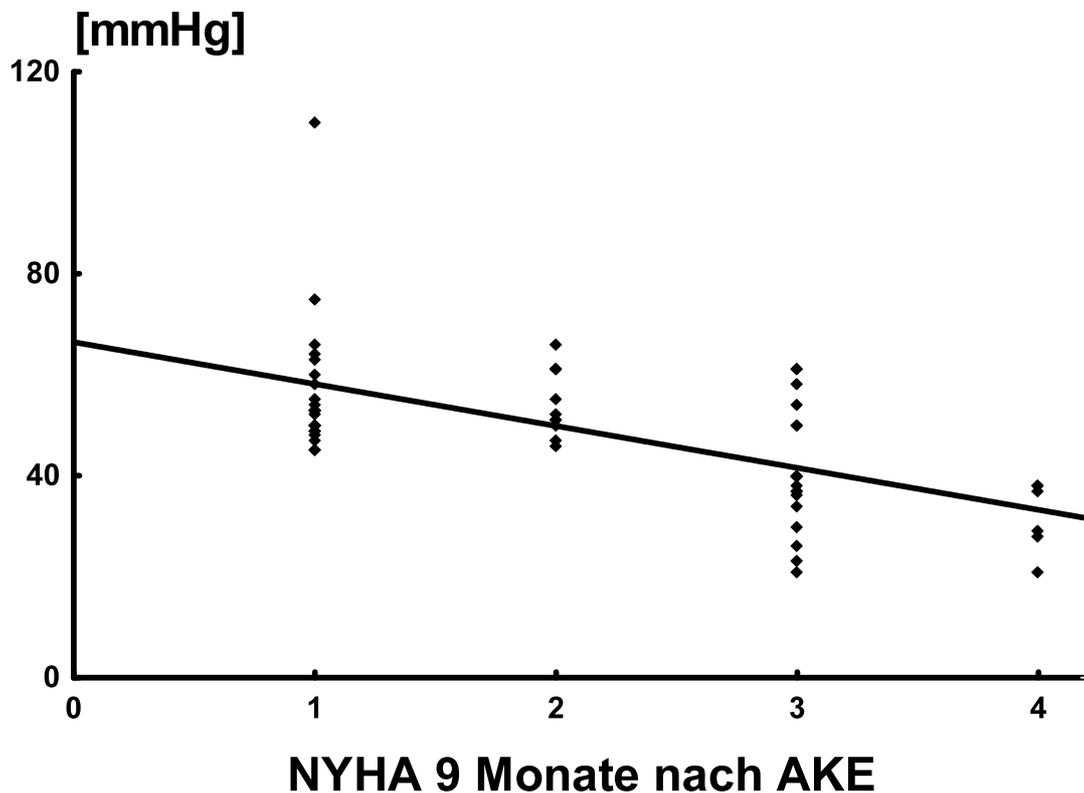


Abbildung 29

Bei der diastolischen Funktion konnte gezeigt werden, dass bei 48 von 52 Fällen im Verlauf immer noch eine diastolische Dysfunktion vor allem in Form der Relaxationstörung bestand. Bei zwei Patienten aus Gruppe Fibrose ϕ und zwei Patienten aus Gruppe Fibrose I° hatte sich die diastolische Funktion im Verlauf normalisiert. Zudem kam es auch zu einer signifikanten Regression des Parameters E / E' in allen drei Gruppen. Man konnte sehen, dass die Werte 9 Monate postoperativ weiterhin bei Gruppe Fibrose II° im Mittel oberhalb der Norm lagen und signifikant höher waren als bspw. bei Patienten ohne LV-Fibrose.

Tabelle 10: Echokardiographische Daten 14 Tage nach AKE: Gruppeneinteilung nach Fibrosegrad

		Fibrose ϕ (n=21)	Fibrose I$^\circ$ (n=15)	Fibrose II$^\circ$ (n=16)
Systolische Funktion	EF (Simpson), (%)	62±8*	60±8*	51±12
	FS, (%)	31±8	30±6	29±10
Diastolische Funktion	E / A – Verhältnis	1.1±0.6	1.2±0.6	1.1±0.6
	E / E' - Verhältnis	15±4	17±8	17±4
	Dezelerationszeit, (ms)	242±41	247±70	260±50
	Normale Diastol.Funktion	2	1	1
	Relaxationsstörung, (n)	16	7	7
	Pseudonormalisierung,(n)	2	3	2
	Restriktion, (n)	0	1	1
	Vorhofflimmern	1	3	5
Prothesen Funktion	AÖF, (cm ²)	2.1±0.5	1.9±0.5	2.0±0.6
	AV _{MAX} , (m/s)	2.3±0.4	2.4±0.4	2.3±0.5
	AV_P mean, (mmHg)	14±5	15±5	14±5
LV Morphologie	LVSD, (mm)	33±8	34±7	36±10
	LVDd, (mm)	4.7±8	4.7±8	5.0±8
	IVSD, (mm)	12±2	11±1	12±1
	PWD, (mm)	11±2	11±1	12±1
RV Parameter	RVDd, (mm)	28±5	28±5	30±4
	PAP, (mmHg)	30±7	34±8	34±10

EF=Ejection Fraction; FS=Fractional Shortening; MAD=Mitral Annulus Displacement; AÖF=Aortenklappenöffnungsfläche; AV_{MAX}=Transvalvuläre Maximalgeschwindigkeit; AV_P mean=Transvalvulärer Mittlerer Druckgradient; LVOT=Linksventrikulärer Ausflusstrakt; LVSD=Linksventrikulärer systolischer Durchmesser; LVDd=Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; IVSD=Interventrikuläre diastolische Septumdiameter; PWD= Posteriore Wanddiameter; LA= Linker Vorhof; RVDd= Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; PAP= Pulmonalarterieller Druck;

(#) p < 0,05 vs. Fibrose I $^\circ$ ANOVA Duncan´s post hoc Analyse

(*) p < 0,05 vs. Fibrose II $^\circ$ ANOVA Duncan´s post hoc Analyse

(^) p < 0,05 vs. Fibrose I $^\circ$ Pearsons Chi-Quadrat Analyse

(°) p < 0,05 vs. Fibrose II $^\circ$ Pearsons Chi-Quadrat Analyse

Tabelle 11: Echokardiographische Daten 9 Monate nach AKE, Unterschiede zwischen AS-Patienten nach dem Schweregrad der Myokardfibrose

		Fibrose ϕ (n=21)	Fibrose I° (n=15)	Fibrose II° (n=16)
Systolische Funktion	EF (Simpson), (%)	64±7*	58±6	51±15
	FS, (%)	35±6	29±10	28±11
Diastolische Funktion	MAD septum, (mm)	11±1#*	9±2	6±2
	MAD lateral, (mm)	14±2*	11±3*	8±3
	E / A – Verhältnis	0.9±0.2	0.9±0.4	0.9±0.2
	E / E' - Verhältnis	12±3*	14±7	17±7
	Dezelerationszeit, (ms)	300±75	260±76	279±76
	Normale Diastol. Funktion	1	1	0
	Relaxationsstörung, (n)	18	10	9
	Pseudonormalisierung,(n)	1	1	2
	Restriktion, (n)	0	0	0
	Vorhofflimmern	1	3	5
Prothesen Funktion	AÖF, (cm ²)	2.1±0.5	1.9±0.3	1.9±0.6
	AV _{MAX} , (m/s)	2.3±0.5	2.4±0.3	2.4±0.5
	AV_P mean, (mmHg)	13±5	14±4	15±6
LV Morphologie	LVSD, (mm)	32±6	33±6	36±8
	LVDd, (mm)	46±7	47±6	49±7
	IVSD, (mm)	12±2	11±1	12±1
	PWD, (mm)	11±2	11±1	12±1
RV Parameter	RVDd, (mm)	31±5	31±5	32±5
	PAP, (mmHg)	30±6	33±7	34±10

EF=EjectionFraction;FS=FractionalShortening;MAD=Mitralannulusdisplacement;AÖF= Aortenklappenöffnungsfläche;AV_{MAX}=Transvalvuläre Maximalgeschwindigkeit; AV_Pmean = Transvalvulärer Mittlerer Druckgradient; LVOT=Linksventrikulärer- ausflusstrakt;LVSD=Linksventrikulärer systolischer Diameter; LVDd=Linksventrikulärer distolischer Diameter; IVSD= Interventrikuläre diastolische Septumdiameter; PWD= Posteriore Wanddiameter; LA= Linker Vorhof; RVDd= Rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter; PAP= Pulmonalarterieller Druck; (#) p < 0,05 vs Fibrose I° ANOVA Duncan's post hoc Analyse; (*) p < 0,05 vs. Fibrose II° ANOVA Duncan's post hoc Analyse

4.4.3 Quantitative Analyse der Gewebedoppler Daten Baseline

Parallel zur präoperativ bestimmten EF (Simpson) unterschieden sich radiale spitzensystolische Geschwindigkeits-, Strain- und Strain Rate-Werte aus der posterioren Hinterwand hinsichtlich des Schweregrades der Fibrose nicht signifikant. Außerdem konnte, ähnlich den Werten der systolischen Mitralannulusbewegung, eine signifikant höhere systolische Deformation in Form von Strain und Strain-Rate auf longitudinaler Ebene im Septum und der lateralen LV-Wand bei Patienten ohne Myokrdfibrose gegenüber Patienten mit leicht- und hochgradiger Fibrose gemessen werden. Zusätzlich zeigten sich auch noch Unterschiede zwischen Patienten mit leicht- und hochgradiger Myokardfibrose. Gleiches galt auch für die basal gemessenen systolischen Spitzengeschwindigkeiten des Septums und der lateralen Wand. Bezüglich Strain und basalen Myokardgeschwindigkeiten des rechten Ventrikels gab es keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 12: Systolische CDMI-Daten der AS-Patienten zum Baseline-Zeitpunkt, Unterschiede nach dem Schweregrad der Myokardfibrose

	Fibrose ϕ (n=21)	Fibrose I° (n=15)	Fibrose II° (n=22)
Radial posterior SR_S , (s^{-1})	1.7±0.3	1.7±0.3	1.6±0.2
Longitudinal septal SR_S , (s^{-1})	1.2±0.2#*	0,9±0,3*	0.6±0.2
Longitudinal lateral SR_S , (s^{-1})	1.1±0.2*	0.9±0.3*	0.6±0.2
Longitudinal RV SR_S , (s^{-1})	2,9±0,4*	2,5±0,4*	1,9±0,4
Radial posterior S_{MAX} , (%)	32±11	29±10	27±10
Longitudinal septal S_{MAX} , (%)	20±5#*	15±6*	11±5
Longitudinal lateral S_{MAX} , (%)	17±5*	15±5*	10±3
Longitudinal RV S_{MAX} , (%)	34±10	34±8	28±10
Radial posterior T- V_S , (cm/s)	4.6±1.1	4.4±1.1	4.1±1.3
Longitudinal septal T- V_S , (cm/s)	4.8±1.2*#	4.0±1.2*	3.5±1.1
Longitudinal lateral T- V_S , (cm/s)	5.1±2.0*	5.0±1.2*	3.7±1.1
Longitudinal RV T- V_S , (cm/s)	9.9±3.1	10.1±4.5	8.4±3.1

SR_S = Maximal systolische Strain Rate

S_{MAX} = Maximal systolischer Strain

T- V_S = Maximale Gwebegeschwindigkeit (Tissue Velocity)

(#) $p < 0,05$ vs. Fibrose I° ANOVA Duncan's post hoc Analyse

(*) $p < 0,05$ vs. Fibrose II° ANOVA Duncan's post hoc Analyse

Die diastolischen CDMI-Werte der AS-Patienten zum Baseline-Zeitpunkt und in den Folgeuntersuchungen ergaben keinerlei Unterschiede bezüglich des Schweregrades der histologisch gesicherten Myokardfibrose.

4.4.4 Quantitative Analyse der Gewebedoppler Daten 14 Tage / 9 Monate nach AKE

Die Entwicklung der Deformationseigenschaften und Myokardgeschwindigkeiten zeigten in der radialen Ebene den gleichen Verlauf wie die Ejektions Fraktion nach Aortenklappenersatz. Abbildung 30 gibt den Verlauf innerhalb der einzelnen Gruppen für die radiale Strain Rate wieder. Hierbei kann man sehen, dass es unmittelbar nach AKE zu einem Anstieg der radialen posterioren Strain Rate kam und im Verlauf nach 9 Monaten konstant blieb. Tabelle 13 und 14 zeigt zusätzlich, dass es erst nach Aortenklappenersatz wieder möglich war, signifikante Differenzen in der radialen LV-Funktion zwischen den Gruppen auszumachen. Im Gegensatz zur baseline Untersuchung zeigten sich im Verlauf signifikant höhere radiale Deformationseigenschaften und Myokardgeschwindigkeiten bei Patienten ohne Myokardfibrose. Die longitudinal gemessene systolische Spitzen-Strain Rate aus Septum und der lateralem Wand war im Gegensatz dazu zu allen Zeitpunkten signifikant unterschiedlich. Patienten ohne Myokardfibrose zeigten auch hier wieder im Vergleich präoperativ zu postoperativ einen signifikant höheren Anstieg (Abbildung 31) und signifikant höhere systolische Spitzenwerte in Bezug auf Strain Rate, Strain und Myokardgeschwindigkeiten gegenüber den beiden anderen Gruppen. Gruppe Fibrose I° zeigte eine signifikant höhere systolische Spitzen-Strain Rate für Septum und Hinterwand als Gruppe Fibrose II°. Abbildung 31 zeigt exemplarisch die septale longitudinale Strain Rate.

Tabelle 13: Systolische CDMI-Daten der AS-Patienten 14 Tage nach, Unterschiede nach dem Schweregrad der Myokardfibrose

	Fibrose ϕ (n=21)	Fibrose I$^\circ$ (n=15)	Fibrose II$^\circ$ (n=22)
Radial posterior SR _S , (s ⁻¹)	2.3±0.4*	2.2±0.4	1.7±0.5
Longitudinal septal SR _S , (s ⁻¹)	1.3±0,3#*	1.1±0.3*	0.7±0.2
Longitudinal lateral SR _S , (s ⁻¹)	1.1±0.3*	1.0±0.2*	0.8±0.3
Longitudinal RV SR _S , (s ⁻¹)	2.0±0.4*	2.0±0.5*	1.6±0.5
Radial posterior S _{MAX} , (%)	43±15*	41±14*	30±13
Longitudinal septal, (%)	20±5*	17±5	13±6
Longitudinal lateral S _{MAX} , (%)	20±5*	16±3	12±3
Longitudinal RV S _{MAX} , (%)	23±6	24±4	20±7
Radial posterior T-V _S , (cm/s)	5.6±1.3*	5.8±1.0*	4.0±1.3
Longitudinal septal T-V _S , (cm/s)	5.0±1.1*	5.1±1.1*	3.9 ±1.4
Longitudinal lateral T-V _S , (cm/s)	5.7±1.1*	6.2±1.2*	4.1±1.2
Longitudinal RV T-V _S , (cm/s)	6.2±1.2	6.7±1.3	5.9±1.5

SR_S = Maximal systolische Strain Rate

S_{MAX} = Maximal systolischer Strain

T-V_S = Maximale Gwebegeschwindigkeit (Tissue Velocity)

(#) p < 0,05 vs Fibrose I $^\circ$ ANOVA Duncan's post hoc Analyse

(*) p < 0,05 vs. Fibrose II $^\circ$ ANOVA Duncan's post hoc Analyse

Tabelle 14: Systolische CDMI-Daten der AS-Patienten 9 Monate nach AKE, Unterschiede nach dem Schweregrad der Myokardfibrose

	Fibrose ϕ (n=21)	Fibrose I° (n=15)	Fibrose II° (n=22)
Radial posterior SR_S , (s^{-1})	2,4±0,4*	2,1±0,5	1,8±0,5
Longitudinal septal SR_S , (s^{-1})	1,4±0,2#*	1,1±0,3*	0,7±0,2
Longitudinal lateral SR_S , (s^{-1})	1.4±0.2*	1.2±0.3*	0.7±0.2
Longitudinal RV SR_S , (s^{-1})	2,2±0,5	2,0±0,5	1,9±0,6
Radial posterior S_{MAX} , (%)	56±15#*	39±14	34±11
Longitudinal septal, (%)	24±4#*	19±6	16±6
Longitudinal lateral S_{MAX} , (%)	21±4*	18±5	16±5
Longitudinal RV S_{MAX} , (%)	28±5	29±9	27±8
Radial posterior T- V_S , (cm/s)	5.0±1.0	4.8±0.9	4.8±1.2
Longitudinal septal T- V_S , (cm/s)	5.1±0.9*	4.6±1.1	4.3±1.0
Longitudinal lateral T- V_S , (cm/s)	6.4±1.1*	6.0±1.2	4.9±1.1
Longitudinal RV T- V_S , (cm/s)	7.4±1.6	7.4±1.3	7.0±1.6

SR_S = Maximal systolische Strain Rate

S_{MAX} = Maximal systolischer Strain

T- V_S = Maximale Gwebegeschwindigkeit (Tissue Velocity)

(#) $p < 0,05$ vs. Fibrose I° ANOVA Duncan's post hoc Analyse

(*) $p < 0,05$ vs. Fibrose II° ANOVA Duncan's post hoc Analyse

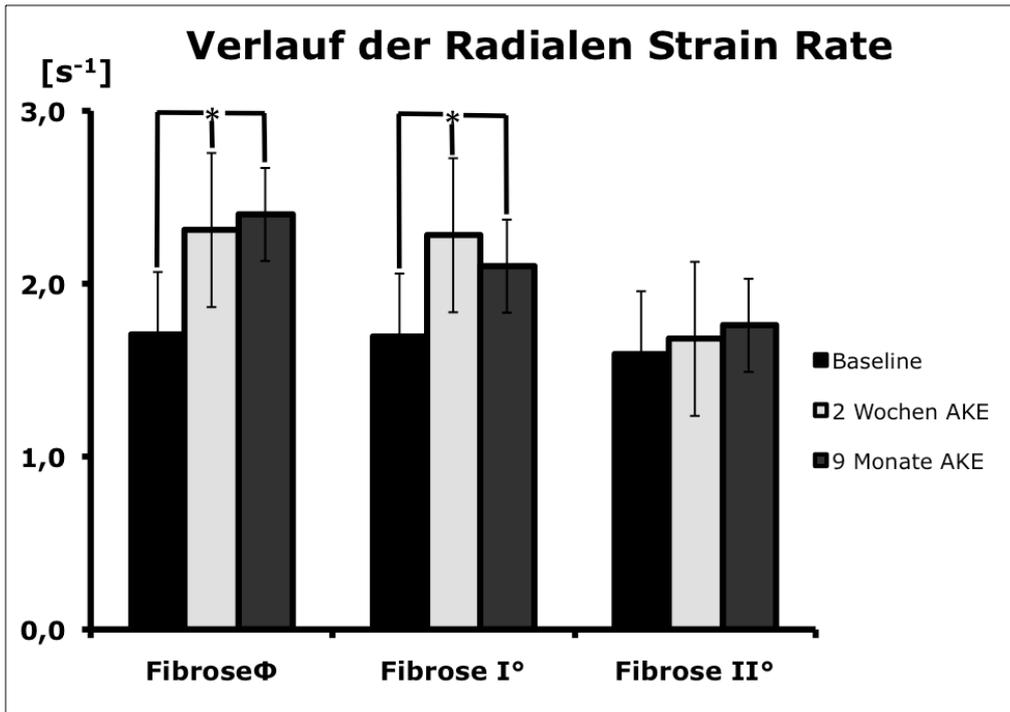


Abbildung 30: (*) $p < 0.05$ ANOVA Duncan's post hoc Analyse

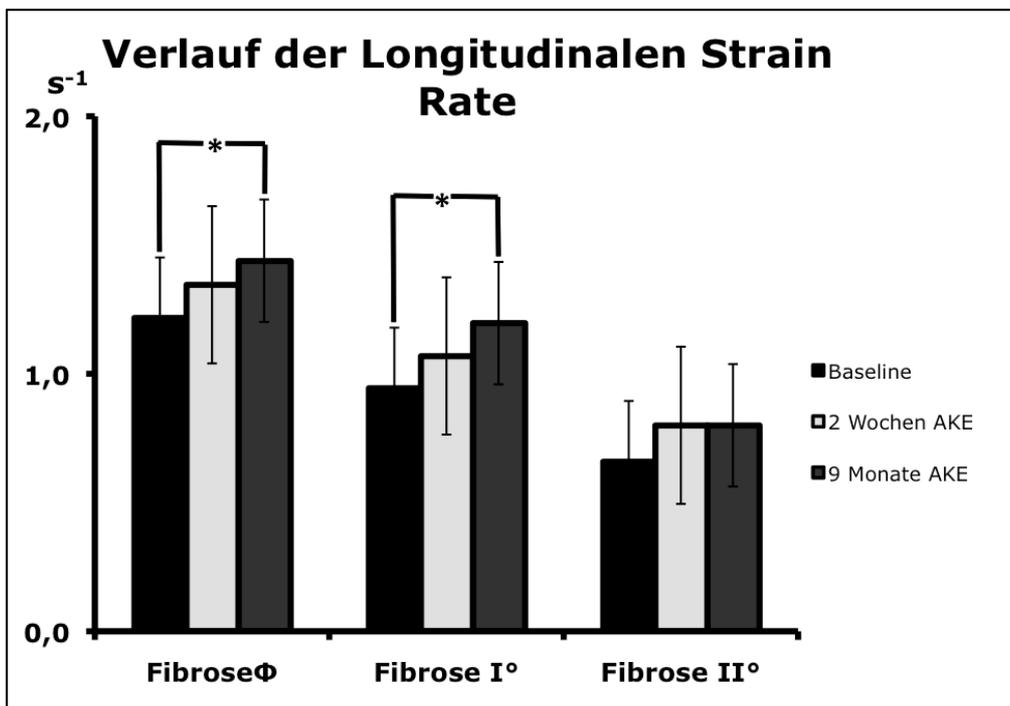


Abbildung 31: (*) $p < 0.05$ ANOVA Duncan's post hoc Analyse

Zusätzlich konnte noch gezeigt werden, dass die longitudinal gemessene Strain Rate und der Strain des Septums eine enge Korrelation mit der im M-Mode gemessenen systolischen Mitralannulusbewegung aufweisen (Abbildung 32 und 33).

**Longitudinale Septale Strain Rate vor AKE
vs.
Systolische Mitralannulus- Bewegung vor AKE**
 $r = 0.75 \quad p < 0,05$

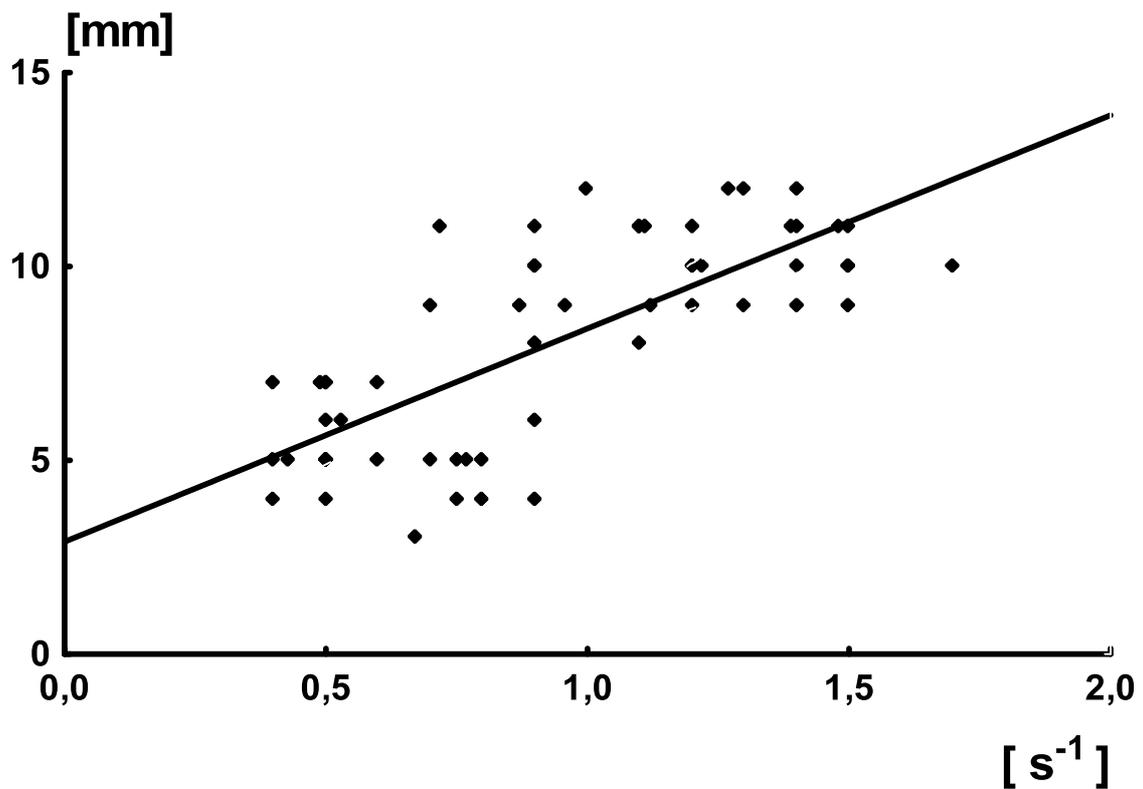


Abbildung 32

**Longitudinaler Septaler Strain
vor AKE
vs
Systolische Mitralannulus-Bewegung vor AKE
 $r = 0,7$ $p < 0,05$**

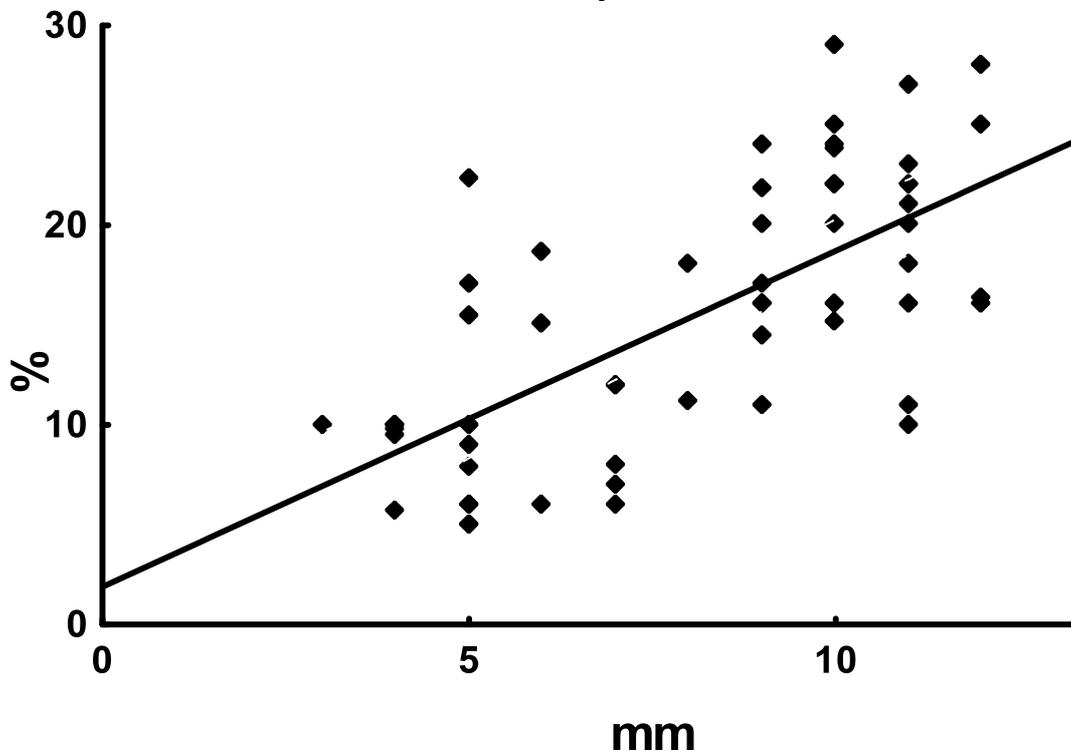


Abbildung 33

Betrachtet man weiterhin den Zusammenhang zwischen der präoperativ gemessenen septalen longitudinalen Strain Rate und vergleicht diese mit der klinisch erhobenen NYHA-Klasse nach 9 Monaten, so sieht man eine deutliche Korrelation zwischen der präoperativen longitudinalen septalen Strain-Rate und dem NYHA-Stadium 9 Monate post AKE. (Abbildung 34) Es gilt hierbei je höher die 9 monatige NYHA-Stadium war, desto höher war die präoperative longitudinale septale Strain Rate. Im Gegensatz dazu war diese Einschätzung mittels präoperativer EF nicht möglich (Abbildung 35). Schließlich konnte auch noch eine Korrelation zwischen der septalen longitudinalen Strain Rate und der Myokardfibrose gesehen werden. Es gilt hierbei, je weniger Myokardfibrose zu sehen war, desto höher war die regionale Myokardfunktion (Abbildung 36).

Longitudinale- Septale- Strain Rate vor AKE
vs
NYHA 9 Monate nach AKE
 $r = -0.83$ $p < 0.05$

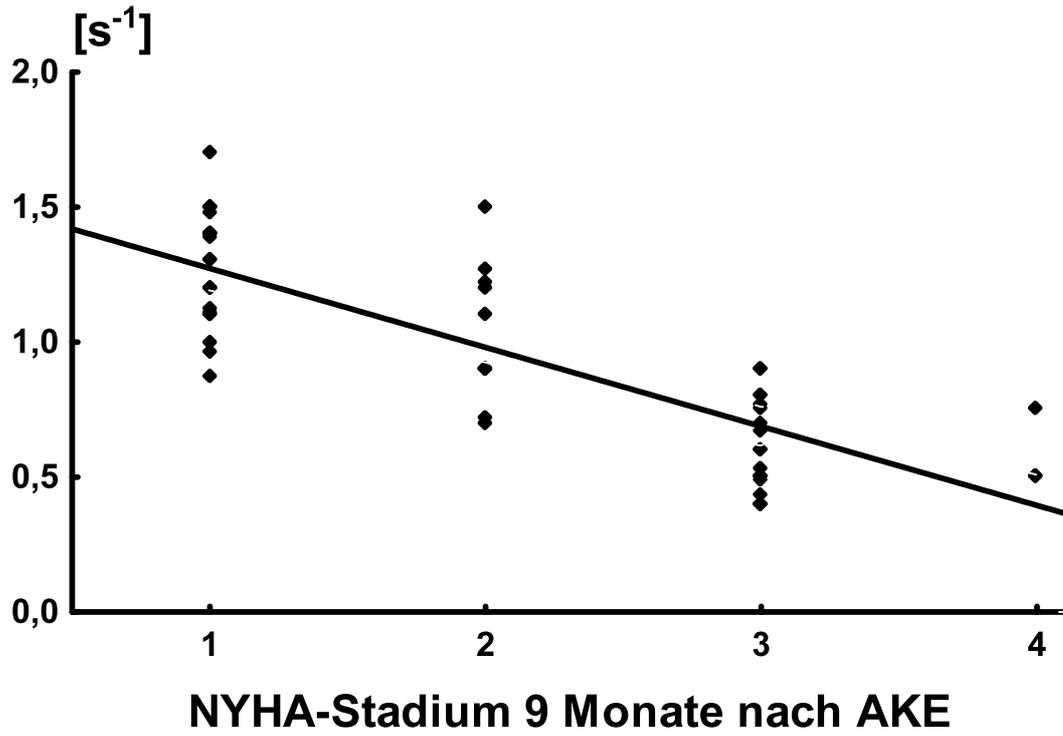


Abbildung 34

EF vor AKE
vs.
NYHA-Stadium 9 Monate nach AKE
 $r = -1,77$ n.s.

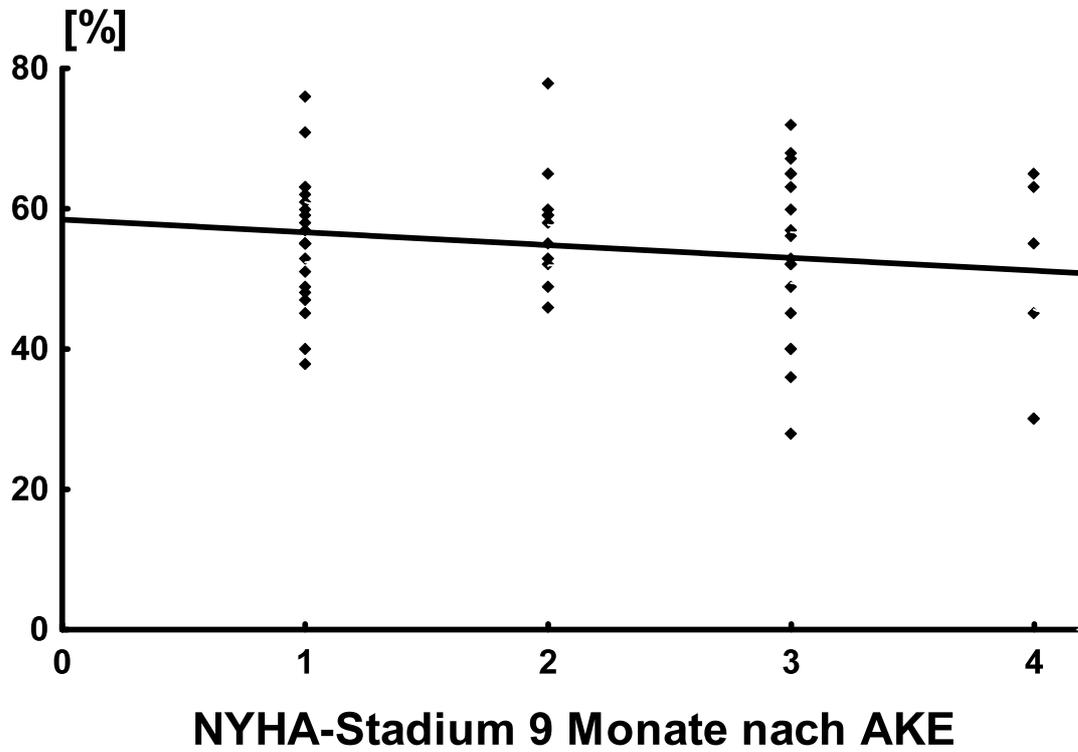


Abbildung 35

Longitudinale-Septale-Strain Rate vor AKE

vs.

Myokard-Fibrose aus Biopsie

$r = -0.73$; $p < 0.05$

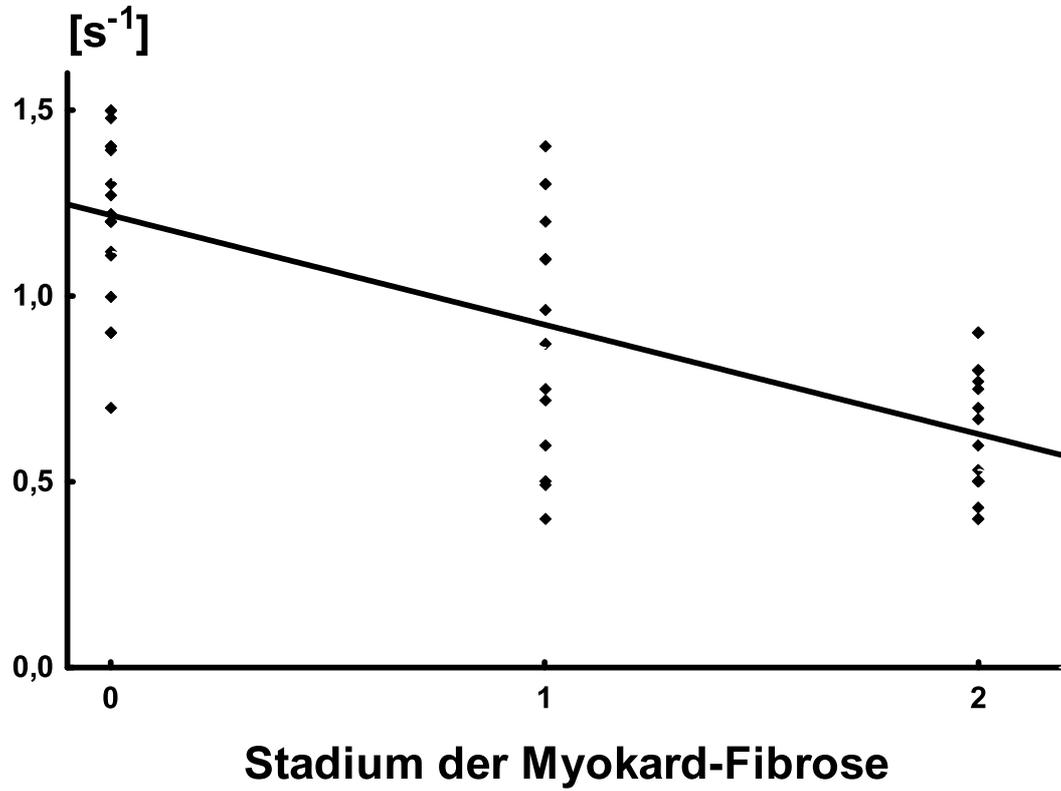


Abbildung 36

Die rechtsventrikuläre regionale Myokardfunktion zeigte direkt nach Aortenklappenersatz eine signifikante Reduktion der systolischen Maxima der Strain Rate, des Strains und der Myokardgeschwindigkeiten, die dann auch im Verlauf konstant reduziert blieben und in allen 3 Gruppen 9 Monate nach Aortenklappenersatz sich nicht signifikant unterschieden (Abbildung 37).

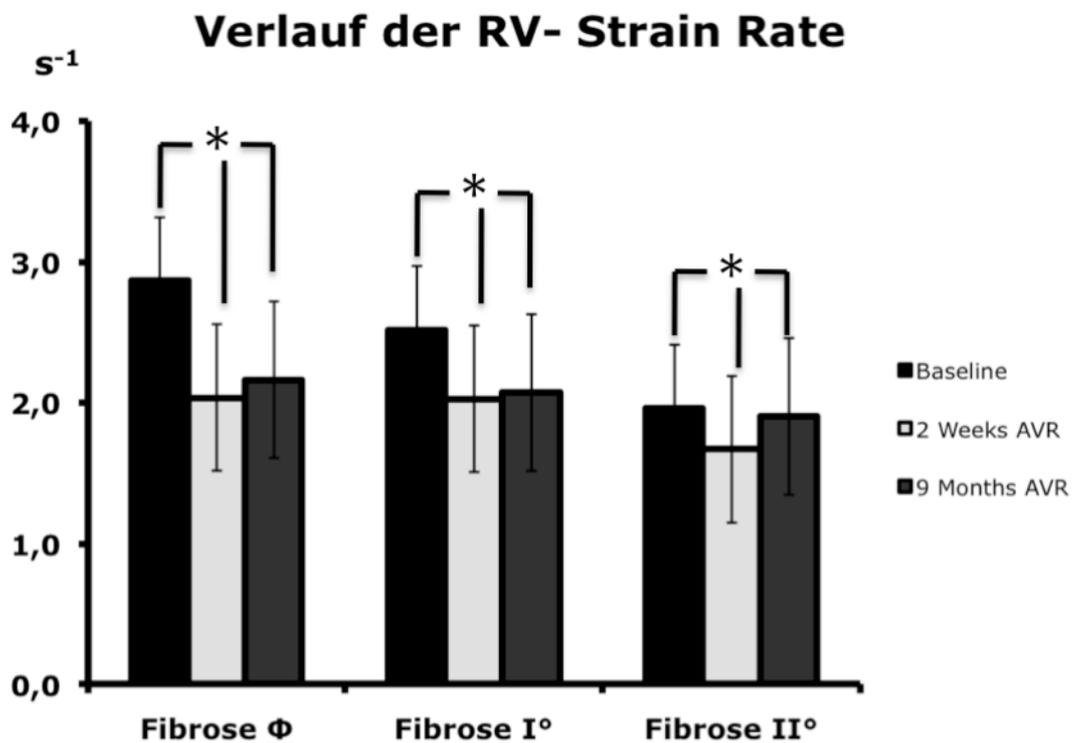


Abbildung 37

4.5 Ergebnisse der Serumspiegel kardialer Biomarker

Zum Zeitpunkt der Baseline Untersuchung wurden bei 40 von 58 Patienten die Serumspiegel für das kardiale Hormon NT-pro-BNP und für den Kollagenaufbaumarker PIIINP bestimmt. Es ergab sich, wie Tabelle 15 zeigt, folgendes Bild: NT-pro-BNP war in allen 3 Gruppen über den Normwert hinaus erhöht. Vorallem aber konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit hochgradiger histologischer Myokardfibrose signifikant höhere Serumspiegel gemessen wurden als bei Patienten der übrigen beiden Gruppen. Ähnliches konnte ebenfalls für das PIIINP beobachtet werden mit dem Unterschied, dass es keine Differenzen zwischen der Gruppe Fibrose ϕ und I° gab. Sehr wohl aber zwischen Gruppe Fibrose ϕ und Gruppe Fibrose II°.

Tabelle 15: Serumspiegel kardialer Biomarker zum Baseline-Zeitpunkt

	Fibrose ϕ (n=10)	Fibrose I° (n=12)	Fibrose II° (n=18)
NT-pro-BNP, (pg/ml)	367±149*	956±715*	4001±2336
PIIINP, (μ g/ml)	3.5±0.3*	3.5±0.4	4.6±0,3

(#) $p < 0,05$ vs Fibrose I° ANOVA Duncan's post hoc Analyse

(*) $p < 0,05$ vs. Fibrose II° ANOVA Duncan's post hoc Analyse

4.6 Ergebnisse Messparameter Rechts-und Linksherzkatheter

Im Rahmen der präoperativen Links-und Rechtsherzkatheteruntersuchung wurde bei 31 von 58 Patienten ähnlich wie in der Echokardiographie eine etwa gleich große Aortenöffnungsfläche bestimmt. Unterschiede bezüglich des Einteilungskriteriums konnten bei diesen Untersuchungen für das kardiale Schlagvolumen und die pulmonalarterielle O₂-Sättigung nachgewiesen werden. Insgesamt lag das Schlagvolumen und die pulmonalarterielle Sättigung bei Patienten mit hochgradiger LV-Fibrose im Mittel unterhalb der Normgrenze und zusätzlich noch deutlich niedriger gegenüber den Patienten ohne myokardiale Fibrose. Weiterhin konnte noch ein signifikant höherer systolischer intracavitärer Druck bei Patienten ohne und mit leichtgradiger Myokardfibrose gegenüber Patienten mit hochgradiger Myokardfibrose

festgestellt werden. Für LV-Max dp/dt war das Ergebnis mit $p=0.051$ Gruppe Fibrose ϕ versus Gruppe Fibrose II° nur knapp oberhalb der signifikanten Grenze. Der Wedge Druck lag bei Patienten mit hochgradiger LV-Fibrose mit durchschnittlich 16 mmHg oberhalb der Normgrenze. Bezüglich des linksventrikulären enddiastolischen Druckes gab es zwar zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede, jedoch lag dieser mit durchschnittlich 20 mmHg deutlich über der Norm.

Tabelle 16: Invasive Messparameter der Rechts-und Linksherzkatheter Untersuchung zum Baseline-Zeitpunkt

	Fibrose ϕ (n=10)	Fibrose I° (n=6)	Fibrose II° (n=15)
AÖF, (cm ²)	0.8±0.1	0.8±0.2	0.7±0.2
Wedge Druck, (mm Hg)	13±9	13±7	16±6
LVEDP, (mm Hg)	21±6	20±9	20±5
LVSP, (mm Hg)	204±16*	198±14*	175±20
Schlagvolumen, (ml)	82±16#*	67±22	56±19
Peak toPeak Gradient,(mmHg)	56±14	56±13	50±20
LV-Max dp/dt	2357±636	2017±505	1967±552
PA-O ₂ -Sättigung, (%)	69±4*	65±7	62±7

AÖF=Aortenklappenöffnungsfläche; LVEDP=Linksventrikulärer enddiastolischer Druck;
 LVSP=Linksventrikulärer systolischer Druck; LV-Max dp/dt= Linksventrikuläre Druckanstiegssteilheit;
 PA-O₂-Sättigung= Pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung
 (#) $p < 0,05$ vs Fibrose I° ANOVA Duncan´s post hoc Analyse
 (*) $p < 0,05$ vs. Fibrose II° ANOVA Duncan´s post hoc Analyse

5 Diskussion

Der Einfluss irreversibler struktureller Veränderungen am Myokard in Form der interstitiellen und subendokardialen Fibrose auf das spätere Langzeitergebnis bzw. auf die Erholung der LV-Funktion nach Aortenklappenersatz ist noch nicht ausreichend untersucht. Es werden daher noch weitere Studien zu diesem Thema gefordert.² In einem experimentellen Tiermodell konnten Derumeaux et al. zeigen, dass im Rahmen induzierter LV-Hypertrophie, bedingt durch ein Aortenbanding, eine signifikante Reduktion der maximal systolischen Deformationseigenschaften in Form der spitzensystolischen Strain Rate vorlag.¹⁹ Auf der anderen Seite zeigten Ratten mit induzierter LV-Hypertrophie durch physische Belastung eine normale systolische Strain Rate. Die Histologie dieser Ratten mit deutlich erhöhter Nachlast, bedingt durch das Aortenbanding, wiesen zudem eine enge Korrelation zwischen reduzierter Strain Rate und myokardialer Fibrose auf. Weitere Studien konnten ebenfalls zeigen, dass die LV-Kontraktilität mittels Conductance Katheter in Form der maximalen endsystolischen Elastanz eine enge Korrelation zur regionalen spitzensystolischen Strain Rate aufweist.^{30,45} Versucht man nun diese experimentellen Ergebnisse auf eine klinische Studie zu übertragen, so könnte man postulieren, dass die Myokardfibrose bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose ebenso Einfluss auf die regionale Myokardfunktion und deren Erholung nach Aortenklappenersatz und damit auch auf das klinische Langzeitergebnis nimmt.

Bei über 60% der Patienten in dieser Studie konnte mittels Biopsie aus dem linken Ventrikel Fibrose unterschiedlichen Schweregrades histologisch diagnostiziert werden. Daher können aus diesem Datensatz Hypothesen zur Relation präoperativer Myokardfibrose und postoperativem Ergebnis generiert werden.

5.1 Allgemeine Daten Myokardfibrose und Langzeitergebnis

In Bezug auf allgemeine Patientendaten wie kardiale Vorerkrankungen und deren typische Risikofaktoren kann auch bei dieser Studie, ähnlich wie in vielen anderen Arbeiten, auf eine enge Assoziation dieser Faktoren für die Ursache der Entstehung der Aortenklappenstenose zurückgeschlossen werden. Die arterielle Hypertonie war beispielsweise mit 88% die am häufigsten dokumentierte Vorerkrankung in der Vorgeschichte dieser Patienten. Es wird aber deutlich, dass man anhand der

Symptomatik sowie der Vorerkrankungen und kardialen Risikofaktoren keine direkten Rückschlüsse auf den Schweregrad der Myokardfibrose ziehen kann. Es war in der hier untersuchten Patientengruppe auch nicht möglich, vor Aortenklappenersatzoperation mittels NYHA-Stadium exakte Aussagen über das Ausmaß des irreversiblen Myokardschadens und des späteren klinischen Verlaufes bzw. der Erholung der LV-Funktion zu treffen. Zwar werden körperliche Symptome, je nach körperlicher Konstitution, häufig erst mit fortschreitendem NYHA-Stadium wahrgenommen und müssten daher auch auf ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung hinweisen, jedoch zeigt diese Studie, dass dies nicht unbedingt mit einem höheren Grad an irreversiblen strukturellen Myokardschäden zusammenhängen muss. In unserer Studie sieht man, dass sich vor Operation die Mehrheit der Patienten in NYHA Stadium III befanden und sich nach Operation, Patienten ohne bzw mit leichtgradiger Fibrose eher in NYHA I und II verbesserten, während Patienten mit hochgradiger Myokardfibrose im präoperativen NYHA Stadium stagnierten.

Vorhofflimmern und pulmonale Hypertonie dagegen können auf ein fortgeschrittenes Stadium kardialer Insuffizienz und struktureller Veränderungen des Myokards im Zusammenhang mit hochgradiger Aortenklappenstenose deuten.^{63,64} Sie geben somit zwar Hinweise auf strukturelle Myokardschäden, jedoch können sie keine eindeutigen Aussagen über das Ausmaß und die Prognose nach Aortenklappenersatz treffen. Sie sind zum einen Folgeerscheinung myokardialer Fibrose, können aber auch schon vorher im Rahmen der Aortenklappenstenose oder anderen kardialen Erkrankungen aufgetreten sein. Weiterhin können wir zeigen, dass die koronare Herzerkrankung zwar häufig mit der Aortenklappenstenose assoziiert ist, sich jedoch über den Einfluss bezüglich des Schweregrades der Fibrose nur schwierig Aussagen treffen lassen, sofern ein Myokardinfarkt ausgeschlossen werden kann.

Es zeigt sich aber deutlich, dass der Schweregrad der Myokardfibrose erhebliche Auswirkungen auf das spätere klinische Outcome dieser Patienten hat, da sich 9 Monate nach Aortenklappenersatz fast ausschließlich Patienten der Gruppe mit hochgradiger Myokardfibrose signifikant häufiger in höheren NYHA-Stadien befanden und zudem noch 6 Patienten dieser Gruppe kardial bedingt verstarben. Wir können daher zeigen, dass sich hochgradige myokardialer Fibrose auf den klinischen Langzeitverlauf negativ auswirkt. Andere bekannte Determinanten für die postoperative Prognose wie signifikant höhere Altersunterschiede zwischen den Gruppen sowie Komplikationen

während des Aortenklappenersatzes oder zu klein gewählte Prothesen bzw. Prothesendysfunktionen konnten in dieser Studie für alle Patienten ausgeschlossen werden.

5.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie mittels Gadolinium Late Enhancement-Technik gilt derzeit als Goldstandard für die nichtinvasive Detektion interstitiellen Freiraumes und damit indirekt als Marker für das Vorliegen von Fibrose.⁴²⁻⁴⁴ Dies konnte auch in unserer Studie durch eine enge Korrelation zwischen histologischer Myokardfibrose und vorhandenem Late Enhancement gesehen werden. Daher wird Late Enhancement als ein wichtiger Indikator für einen bereits strukturell geschädigten Herzmuskel angesehen.^{61,62} Vorwiegend wurden LE positive Segmente vor allem in den basalen Segmenten des linken Ventrikels gesehen. Dies könnte man anhand des Gesetzes von Laplace (Beziehung zwischen transmuralen Druck und tangentialer Wandspannung) deuten. Dieses Gesetz besagt, dass die tangentielle Wandspannung bedingt durch den transmuralen Druck um so niedriger ist, je kleiner der Innenradius eines Gefäßes ist oder je dicker die Gefäßwand ist.⁴⁶ Überträgt man dies nun auf den linken Ventrikel, so kann man feststellen, dass vor allem basal der Durchmesser des linken Ventrikels am größten ist und somit auch die Wandspannung (Wandstress) auf das Myokard durch die intracavitäre Druckbelastung bei massiv erhöhter Nachlast. Es konnte dabei häufig vor allem im basalen Septum eine Art Vorwölbung des Myokards in das Cavum beobachtet werden (Septumwulst) sowie eine deutliche Hypertrophie des gesamten linken Ventrikels. Dies könnte man als Versuch zur Kompensation des Wandstress, wie im Laplace-Gesetz beschrieben, durch Hypertrophie der Myozyten sehen, um somit die Wandspannung und Druckbelastung auf das Myokard zu senken. Kommt es nun nicht unverzüglich zu einer Senkung der Nachlast, beispielsweise durch einen Aortenklappenersatz, so hat es den Anschein, dass mechanisch, neurohumeral und durch subendokardiale Ischämie aufgrund steigender transmuraler Druckwerte auf Endstromgefäße sich am Myokard in diesen basalen Segmenten vermehrt Fibrose bildet. Dies kann man sehr gut daran erkennen, dass bei Patienten der Gruppe mit leichtgradiger Fibrose (Gruppe Fibrose I°) vorwiegend isoliert subendokardial im basalen Septum bzw. in der basalen lateralen Wand des linken Ventrikels LE

vorgefunden wurde. Dagegen zeigten Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung bzw mit hochgradiger LV-Fibrose signifikant häufiger in mehr als zwei Segmenten des Myokards Late Enhancement. Dieses späte Enhancement dehnte sich auch eher in Richtung Epikard von basal beginnend bis mittventrikulär aus. Dass im Verlauf durch den Wegfall der zuvor massiv erhöhten Nachlast nach Aortenklappenersatz kein LE neu detektiert wurde, spricht auch für die oben erwähnte Hypothese. Dieser Prozess kann wahrscheinlich durch die chirurgische Therapie nicht komplett aufgehalten werden, jedoch besteht die Hoffnung, diesen Verlauf erheblich zu verlangsamen und somit die LV-Funktion und Myokardfibrose auf dem präoperativen Status möglichst lange zu halten. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit nur leichtgradiger Fibrose und isoliertem LE in einem Segment die LV-Funktion auf Normalwerte nach Aortenklappenersatz ähnlich dem nicht Fibrose Kollektiv erholte und somit leichtgradige Fibrosebildung bzw. fokal begrenzte fibrosierte Myokardsegmente wahrscheinlich keinen negativen Einfluss auf die global Funktion bzw. auch auf das klinische Outcome nach 9 Monaten haben. In wie fern hier auch der Einsatz von medikamentösen Blockaden des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems dienlich ist, um das myokardiale Remodelling dieser Patienten günstig zu beeinflussen, müsste man in gesonderten Studien über längere Beobachtungszeiträume untersuchen. Passend zu unserer oben genannten Hypothese für die Bildung von Fibrose durch Wandstress kam es auch zu keinen signifikanten Unterschieden bezüglich der LV-Hypertrophie und LV-Masse.

Dies könnte erklären, warum es keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Hypertrophie und Masse gab, sowie auch Massen- und Hypertrophie-Rückgang nach AKE durch den Wegfall der zuvor erhöhten Nachlast zwischen den Gruppen ähnlich verlief, da die Druckbelastung für alle Patienten etwa gleich war und lediglich bei Patienten der Gruppe Fibrose II° über einen längeren Zeitraum bestand als beispielsweise bei Patienten der anderen beiden Gruppen. Es muss weiterhin auch erwähnt werden, dass im rechten Ventikel (RV) kein Late Enhancement detektiert wurde. Der Grund dafür könnte darin liegen, dass die tangentielle Wandspannung auf das Myokard im RV auf Grund der niedrigeren intracavitären Druckwerte erheblich geringer ist.

Zusammenfassend können wir festhalten, dass uns die MRT-Untersuchung wichtige Informationen über die Morphologie und den Metabolismus am Myokard geben kann

und somit auch eine gute Aussage über die Prognose und das Stadium der Erkrankung liefert. Solange es aber nicht möglich ist vermeintlich irreversible Prozesse wie die Myokardfibrose therapeutisch eindeutig zu beheben, stellt sich die Frage welchen klinischen Nutzen die MRT-Untersuchung vor und im Verlauf nach Aortenklappenersatz hat. Daher sollte man diese Untersuchung nur in Ausnahmefällen bei Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS durchführen, da bei diesen Patienten eine klare Indikation zum Herzklappenersatz gegeben ist. Interessant könnte diese Untersuchung aber für Patienten mit hochgradig asymptomatischer Aortenklappenstenose sein, da man frühzeitig strukturelle Veränderungen detektieren kann, um somit bei beginnender subendokardialer Fibrose in Kombination mit echokardiographischen Funktionsparametern den Operationszeitpunkt frühzeitig respektive des Langzeitergebnisses zu wählen.

5.3 Echokardiographie

5.3.1 Standardechokardiographie

Schaut man bei der allgemeinen Echokardiographie auf die globale systolische Funktion vor Aortenklappenersatz, so stellen wir in dieser Studie fest, dass die präoperativ erhobene Ejektions-Fraktion (EF) und Verkürzungsfraktion (FS) keine Aussage bezüglich Ausmaß myokardialer Fibrose und Funktionserholung nach AKE geben kann. Dies könnte sich dadurch erklären, dass es im Rahmen der hochgradigen AS bei allen Patienten zu einer leichtgradigen Reduktion der EF ($EF < 55\%$), bedingt durch die massiv erhöhte Nachlast, kommt. Es kann somit nicht zwischen regionalen irreversiblen Funktionsschäden aufgrund myokardialer Fibrose und Nachlast bedingter reversibler Minderkontaktillität des Myokards differenziert werden, da dieses Verfahren zur Beurteilung der LV-Funktion ausschließlich volumenbedingte Diameterveränderungen zwischen Systole und Diastole wahrnimmt und nicht tatsächlich die myokardiale Kontraktion misst. Es kann somit, durch die hohe intracavitäre Druckbelastung maskiert, zu einer gleichmäßigen Reduktion der globalen LV-Funktion vor AKE kommen. Beachtet man nun die postoperative Daten 14 Tage sowie 9 Monate nach AKE an, so wird deutlich, dass durch den Wegfall der erhöhten Nachlast und der damit verbundenen Reduktion des Wandstresses für das Myokard, Patienten ohne Myokardfibrose eine signifikante bessere Erholung der globalen LV-Funktion zeigten

als beispielsweise Patienten mit hochgradiger Myokardfibrose. Man könnte spekulieren, dass regionale Funktionsdefizite mit der EF lange Zeit nicht erfasst werden können und sich dies erst durch mangelnde Funktionserholung des Myokards funktionell in Form eines nicht adäquaten Anstiegs der EF nach der Operation bemerkbar macht. Führen wir aber ein regionales Verfahren zur Quantifizierung der systolischen Myokardfunktion durch, wie beispielsweise die im M-Mode gemessene maximale systolische Bewegung des septalen oder lateralen Mitralannulus, so konnten wir signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit hochgradiger Myokardfibrose und Patienten ohne - bzw. leichtgradiger Myokardfibrose sehen. Dies bedeutet, dass regionale Funktionsdefizite frühzeitiger detektiert werden können und entsprechend auch schon früher die Indikation zum Aortenklappenersatz gestellt werden könnte, um eine weitere Fibrsoierung des Myokards zu verhindern .

Wird nun die diastolische Funktion bei Patienten mit hochgradiger AS betrachtet, so kann man feststellen, dass es im Rahmen dieser Erkrankung verstärkt zu einer diastolischen Funktionseinschränkung kommt.^{65,66} Es konnte zwar mittels herkömmlichen Standardparametern wie E/A und der diastolischen Dezelerationszeit keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Schweregrades der Aortenklappenstenose festgestellt werden, jedoch zeichnete sich in unserer Studie ein Trend in Richtung höhergradiger diastolischer Funktionstörungen für Patienten mit hochgradiger Myokardfibrose ab. Ein weiterer diastolischer Indikator für eine Myokardfibrose könnte auch der Parameter E/E' darstellen. Hier waren signifikante Unterschiede präoperativ sowie auch postoperativ zwischen den Gruppen sichtbar. Die Frage, warum nun einige Patienten eine hochgradige Myokardfibrose bzw. ausgedehnte Befunde des LE entwickelt hatten und in den anderen beiden Gruppen eher weniger bis keine, lässt sich anhand unserer Daten nicht eindeutig erklären. Hierzu müssten wir die Zeitdauer zwischen Beginn der Aortenstenose und dem Zeitpunkt des Aortenklappenersatzes kennen. Es liegt jedoch auf der Hand, dass diese Patienten mit hochgradiger Myokardfibrose schon über einen längeren Zeitraum eine massive Nachlasterhöhung hatten und damit möglicherweise Kompensationsmechanismen erschöpft waren. Dies lässt sich durch invasive Messungen mittels Links- und Rechtsherzkatheter und allgemeinen echokardiographischen sowie Gewebedoppler-Daten nachvollziehen. Zum einen ließ sich für Patienten mit hochgradiger Myokardfibrose ein bereits signifikant reduzierter mittlerer Gradient in der

Echokardiographie und auch ein signifikant niedrigeres Schlagvolumen invasiv im Herzkatheter erheben. Ebenso konnten deutlich größere endsystolische und enddiastolische Durchmesser gemessen werden, sodass man daraus schließen kann, dass diese Patienten schon über einen längeren Zeitraum diese massiv erhöhte Nachlast hatten, als dies bspw. bei Patienten der beiden anderen Gruppen der Fall war. Es lässt sich somit bei Patienten mit hochgradiger Myokardfibrose spekulieren, dass sich diese schon in einem weit fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung befanden. Bekannt ist zudem aus mehreren Arbeiten wie bspw. von Hachicha et al., dass Patienten ähnlich unserem Kollektiv aus Gruppe Fibrose II° mit bereits reduziertem mittlerem Druckgradienten < 40 mmHg aber einer hochgradigen AS ein signifikant schlechteres klinisches und funktionelles Langzeitergebnis haben gegenüber Patienten mit mittlerem Druckgradienten > 40 mmHg, selbst wenn bei diesen Patienten die LV-EF noch auf normal- bzw. leichtgradig reduziertem Niveau lag.⁴⁸⁻⁵⁰ Diese genannten Parameter werden derzeit, belegt durch mehrere Studien, als Hinweise für ein fortgeschrittenes Stadium bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose gesehen. Dabei könnte die Myokardfibrose wie in unserer Studie ein wesentlicher Grund für das schlechte funktionelle Ergebnis nach Klappenoperation sein.⁴⁸⁻⁵⁰

5.3.2 Gewebedoppler Echokardiographie

In einer klinischen Studie von Schwartzkopff et al. konnten Unterschiede bezüglich der histologisch erfassten myokardialen Fibrose zwischen Patienten mit arterieller Hypertonie und Aortenklappenstenose festgestellt werden.⁵¹ Sie fanden bei Patienten mit AS einen höheren Grad an Fibrose als bei Hypertonikern. Eine kürzlich veröffentlichte Gewebedoppler Studie von Strotmann et al. konnte bezüglich dieser beiden Erkrankungen auch funktionelle Unterschiede in Form der spitzensystolischen Strain Rate feststellen.⁵² Dort zeigte er auf, dass Patienten mit hochgradiger AS deutlich reduzierte systolische Spitzen-Strain Rate Werte gegenüber Hypertonikern aufwiesen und spekulierte, dass die Patienten mit hochgradiger AS einen wahrscheinlich höheren Grad an LV-Fibrose bedingt durch den höheren Wandstress hatten und sich schon in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befanden. Diese Spekulation deckt sich mit den Ergebnissen dieser Studie, da sich bei unseren Patienten mit hochgradiger Myokardfibrose eine signifikant niedrigere longitudinale systolische Strain Rate und Strain zeigte und daher die longitudinale Strain Rate

auf regionale Myokardfunktionsveränderungen bedingt durch Fibrose hinweist. Unser Kollektiv zeigt ähnlich wie anderen Gewebedoppler Studien über Diabetes und metabolische Kardiomyopathien, dass die EF und radiale spitzensystolische Strain Rate und Strain über lange Zeit auf normalem bis leicht reduziertem Niveau bleibt, obwohl Histologie und MRT zum Teil schon erhebliche struktureller Myokardschäden nachweisen. Korrelationskurven aus unserer Studie zeigen, je höhergradiger die longitudinale Strain Rate reduziert ist, desto höhergradiger ist auch der strukturelle Schaden am Myokard und desto schlechter das klinische Langzeitergebnis nach AKE. Schaut man auf den Vergleich präoperative longitudinale Strain Rate und 9 monatige NYHA-Klasse bzw. Myokardfibrose in der Histologie, so kann man z.B. sehen, dass ein Großteil der Patienten mit präoperativer longitudinale Strain Rate $< 0.8 \text{ s}^{-1}$ sich nach 9 Monaten in NYHA-Klasse III bzw IV befinden und zudem einen hohen Grad an Myokardfibrose haben. Darüber hinaus zeigte sich auch noch eine enge Korrelation zwischen longitudinalem septalen Strain bzw. Strain-Rate und der mit dem M-Mode gemessenen systolischen septalen Mitralringbewegung. Weiterhin zeigte sich bei der Erholung der LV-Funktion nach Aortenklappenersatz, dass Patienten mit Myokardfibrose, auch wenn es im Verlauf nach Aortenklappenersatz zu einer deutlichen Reduktion der Wandstärken im Rahmen des LV-Remodellings kam, keine signifikante Verbesserung der regionalen longitudinalen Myokardfunktion hatten. Es kann daher die longitudinale Strain Rate bei AS indirekt subendokardiale Fibrose durch regionale Funktionsdefizite nachweisen, da wir mit ihr hauptsächlich die subendokardialen Deformationseigenschaften des Myokards messen. Ähnliche Ergebnisse zum LV-Remodelling konnte Kraysenbühl et al. in einer Studie über Patienten mit hochgradiger AS, die ebenfalls biopsiert wurden nach Aortenklappenersatz sehen.⁵³ Diese indentifizierten eine Gruppe von Patienten mit einer EF $< 57\%$, die im Verlauf an Masse abnahmen und einen Anstieg der EF von 44% auf 59% hatten. Im Gegensatz dazu blieb der Grad an myokardialer Fibrose auch nach Aortenklappenersatz unverändert. Sie konnten dadurch zeigen, dass es trotz myokardialer Fibrose zu einer Erholung der Myokardfunktion gekommen ist. Eine ähnliche Erholungen der LV-Funktion sehen wir auch bei unseren Patienten mittels radialem Strain und Strain Rate und EF mit leichtgradiger Myokardfibrose nach Aortenklappenersatz, so dass bei diesen Patienten midmyokardiale und epikardiale Myokardbereiche, die wir hauptsächlich mittels der radialen Strain Rate erfassen, noch

nicht bzw nur gering von Myokardfibrose betroffen waren. Auch das MRT zeigte in diesen Bereichen kaum LE. Bei Patienten ohne Myokardfibrose konnten wir im gleichen Maße einen signifikanten Anstieg regionaler und globaler Funktionparameter messen. Dies könnte auch darauf hinweisen, dass bedingt durch einen geringeren Fibrosegrad die kontraktile Reserve vor und während des Verlaufes nach Aortenklappenersatz, bei Patienten mit nur leichtgradig ausgeprägter Fibrose deutlich höher sein müsste. Bei der Beurteilung des rechten Ventrikels im Rahmen einer hochgradigen Aortenklappenstenose vor AKE kann zum einen gezeigt werden, dass es wahrscheinlich in Abhängigkeit mit zunehmender Reduktion der regionalen LV-Funktion auch zu einer Reduktion der RV-Funktion kommt.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es trotz normaler bzw leichtgradig reduzierter EF (EF>50%) zu einer signifikant reduzierten regionalen Myokardfunktion kommen kann und diese in Zusammenhang mit der bestehenden myokardialen Fibrose steht. Es ist somit möglich, mittels Strain Rate und Strain bzw auch mittels systolischer Mitralannulusbewegung ein myokardiales Funktionsdefizit frühzeitiger zu detektieren als mit herkömmlichen Parametern wie EF oder FS. Mittels Gewebedopplertechnik kann man daher frühzeitiger auf einen strukturellen Myokardschaden und auf das damit verbundene klinische Outcome geschlossen werden. Diese neue echokardiographische Technik könnte zukünftig nicht nur zur Einschätzung der Prognose und Risikostratifizierung bezüglich des Langzeitverlaufes bei Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS dienlich sein, sondern auch hilfreich zur Verlaufskontrolle bzw zur Optimierung des OP-Zeitpunktes bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose. Denn führt man rechtzeitig den chirurgischen Aortenklappenersatz durch, wie beispielsweise in den Patientengruppen Fibrose ϕ und Fibrose I°, so kann mit einer Verbesserung oder zumindest Stabilisierung des klinischen Ergebnisses sowie mit einer Erholung der Herzfunktion gerechnet werden. Wartet man aber zu lange mit der Operation, wie es bei unseren Patienten der Gruppe Fibrose II° den Anschein macht, so wirkt sich das funktionell und klinisch auf das Langzeitergebnis doch erheblich negativ aus.

Wenn man die sechs verstorbenen Patienten genauer analysiert, so muss man feststellen, dass diese aufgrund der hohen Komorbiditäten und der massiv reduzierten LV-Funktion bzw. hochgradigen Fibrose keinen Nutzen von der Operation hatten und man deshalb auch überlegen müsste, diesen Patienten vielleicht ein alternatives

Verfahren wie bspw. den perkutanen oder transapikalen Aortenklappenersatz künftig anzubieten. Dies ist Gegenstand aktueller Studien.

5.4 Kardiale Biomarker

Das B-Type natriuretische Peptid (BNP) und sein N-terminales Fragment NT-pro-BNP werden infolge einer Zunahme der ventrikulären Wandspannung im Rahmen einer Druck- oder Volumenbelastung von Kardiomyozyten synthetisiert und freigesetzt. Beide Marker sind in zahlreichen großen Studien für die Herzinsuffizienz gut untersucht und haben Eingang in die klinische Routine gefunden.^{54,55} Da es bei der Aortenklappenstenose bedingt durch die Zunahme der kardialen Nachlast zu einem Druckanstieg im linken Ventrikel und dadurch bedingt zu einer erhöhten Wandspannung kommt, wird es auch hier verstärkt eine neurohumorale Antwort in Form der Synthesesteigerung von BNP geben.⁵⁶ Für die klinische Routine im Rahmen von Herzklappenerkrankungen sind diese Biomarker noch nicht etabliert.⁵⁵ Es konnte aber auch anhand kleinerer Patientenkollektive bereits gezeigt werden, dass erhöhte BNP und NT-pro-BNP Serumspiegel auch bei Aortenklappenstenose wesentliche Informationen in Bezug auf Monitoring, Wahl des Operationszeitpunktes, Schweregradbestimmung, Symptomatik und Minderung der Myokardfunktion geben können.^{55,56,57} Darüber hinaus scheint eine neurohumorale Aktivierung auch prädiktiv für eine ungünstige Prognose zu sein, vor allem bei Patienten, die konservativ behandelt werden müssen und die Kriterien für einen Aortenklappenersatz nicht mehr erfüllen.⁵⁵ Gemäß unseren Ergebnissen konnte ein Zusammenhang zwischen dem Serumspiegel von NT-pro-BNP und dem Ausmaß an Myokardfibrose gesehen werden. Bei Serumspiegel über 2000 pg/ml konnte auf einen höhergradigen Myokardschaden geschlossen werden und damit auch auf ein schlechtes Langzeitoutcome. Diese Ergebnisse zeigen einige Abweichungen zu einer Studie von Weber et al. über den prognostischen Aussagewert von NT-pro-BNP in Bezug auf die Schweregradbeurteilung bei Aortenklappenstenose. In dieser Studie wird beschrieben, dass die Höhe der NT-pro-BNP Spiegel abhängig sind von der klinischen Symptomatik (NYHA-Klasse) und dem Schweregrad des Vitiums, gemessen anhand des transvalvulären mittleren Gradienten. Diese Aussagen kann man aber nur bedingt treffen, da es mit zunehmender Dauer der Aortenklappenstenose durch Fibrosebildung

aufgrund des überschießenden Wandstress im LV, der nicht auf Dauer durch Hypertrophie des Myokards kompensiert werden kann, auch wieder zu einem Absinken des mittleren Gradienten durch ein reduziertes Schlagvolumen kommt. So wird bei diesen Patienten mit sogenannten low Gradient Stenosen der Grad der Stenose durch den mittleren transvalvulären Druckgradienten nicht korrekt wiedergegeben. Die höchsten Spiegel für NT-pro-BNP konnten wir nämlich bei Patienten mit niedrigem Gradienten auf Grund hochgradiger Myokardfibrose sehen, sodass sich dieser Parameter in Kombination mit regionalen Deformationseigenschaften gut für die Differenzierung des fortgeschrittenen Stadiums der AS eignet und auch für die Differenzierung zwischen der „pseudoschweren“ AS (effektive AÖF unter Belastung $> 1\text{cm}^2$) und einer hämodynamisch hochgradigen Aortenstenose ohne und mit bereits reduziertem Gradienten. Ähnliche Ergebnisse konnten kürzlich durch eine Studie von Bergler-Klein et al. bezüglich Outcome und BNP bei low flow low gradient AS und „pseudoschwerer“ AS gezeigt werden.⁵⁸

Weiterhin ist bekannt, dass P-III-N-P (Pro-Kollagen III N-terminales Peptid) bei der Kollagenbiosynthese im Rahmen extramyokardialer Zellmatrixbildung einen hohen prognostischen Stellenwert bezogen beispielsweise auf die Sterblichkeit bei chronischer Herzinsuffizienz und auf die linksventrikuläre Funktion bei chronischer linksventrikulärer Hypertrophie sowie bei der Fibrosebildung nach Myokardinfarkt hat.^{40,41,59,60} Es kann daher auch bei hochgradiger AS Hinweise auf Strukturveränderungen am Myokard geben. Schaut man nun parallel zu den Ergebnissen der NT-pro-BNP-Spiegel auf die Serumspiegel unserer Patienten bezüglich des P-III-N-P, so können wir feststellen, dass Patienten mit hochgradiger Myokardfibrose im Serum signifikant erhöhte Werte für P-III-N-P mit durchschnittlich $4.6\ \mu\text{g/l}$ aufweisen. Nahezu gleiche Serumspiegel mit $4,5\ \mu\text{g/l}$ konnten in einer Arbeit von Zannad et al. aus dem Jahre 2001 für Patienten mit fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz nachgewiesen werden.^{40,41} Dagegen waren die Serumspiegel bei Patienten aus der Gruppe ohne Myokardfibrose signifikant niedriger und wiesen gleiche Spiegel mit durchschnittlich $3.5\ \mu\text{g/l}$ wie das Kontrollkollektiv aus der oben zitierten Arbeit zur Herzinsuffizienz auf.^{40,41} Diese Daten weisen daraufhin, dass die Myokardfibrose bei hochgradiger AS ein Stadium fortgeschrittener kardialer Insuffizienz ist. Dies bedeutet, dass bei diesen Patienten mit chronischer LV-Druckbelastung nicht nur eine Aktivierung des neurohumeralen Systems stattgefunden

hat, sondern dass es auch über die Zeit in erheblichem Maße zu einer Kollagenbiosynthese am Myokard gekommen ist und diese strukturellen Schäden, bedingt durch eine Einschränkung der regionalen Myokardfunktion, sich somit auch auf das klinische Outcome dieser Patienten auswirken. Zukünftig könnte man erwägen, dass diese Marker in Kombination mit bildgebenden Verfahren für das Monitoring und zur Detektion irreversibler Myokardschäden sowie zur Risikostratifizierung vor Aortenklappenersatz bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose dienen könnten. Vor allem wäre dieser Aspekt interessant für Patienten mit hochgradig asymptomatischer Aortenklappenstenose, um somit auch bei diesen Patienten Hinweise auf irreversible strukturelle Veränderung zu bekommen und ggf. den Operationszeitpunkt früher zu wählen. Jedoch muss man hinzufügen, dass ein beginnender fibrotischer Umbau am Myokard in Form leichtgradiger subendokardialer Fibrose nicht alleine mittels dieser Serummarker detektiert werden kann und derzeit exakte Cutt-off Werte nur in kleineren Studien für die Aortenklappenstenose vorliegen. Daher sollten diese Parameter eher als eine Zusatzinformation in Zusammenhang mit bildgebenden Verfahren gesehen werden.

5.5 Limitationen der Studie

Erkenntnisse dieser Studie sind für Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose bezüglich irreversibler struktureller myokardialer Veränderungen und deren Einfluss auf den Langzeitverlauf nach Aortenklappenersatz von großer Bedeutung. Es lässt sich aber über den Beobachtungszeitraum von 9 Monaten hinaus und für asymptomatische Patienten mit hochgradiger AS nur spekulieren. Hierzu sind weitere Studien nötig. Ferner sollten noch größere Patientenkollektive mit ähnlicher Fragestellung untersucht werden, da die Aortenklappenstenose ähnlich wie die koronare Herzerkrankung eine sehr häufige Erkrankung ist.

Der Gewebedoppler sowie die Standardchokardiographie beinhalten per se einige Limitationen. Jedes Dopplerverfahren unterliegt einer gewissen Meßgenauigkeit bezüglich des Anschallwinkels, der nicht beliebig korrigiert werden kann und daher z.B. bei der Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche mittels PW- und CW-Doppler Messfehler entstehen kann. Um möglichst genaue Werte für Strain und Strain

Rate zu bekommen, ist eine exakte parallele Anlotung des Myokards auf den Dopplerstrahl nötig. Dies ist aufgrund der unterschiedlichen Schallbedingungen der Patienten nicht immer möglich. Ferner kann durch Aliasing oder durch Translation bedingt durch Atemtätigkeit der Patienten während der Aufnahme eine genaue Auswertung der Daten beeinflusst werden. Auch können Myokardgeschwindigkeitsmessungen (TVI) von der Bewegung des gesamten Herzens und von sogenannten "tethering effects" (Wechselwirkungen mit umliegendem Gewebe) beeinflusst werden. Durch die Wahl geeigneter Geschwindigkeitsfilter sowie der Möglichkeit zur manuellen Winkelkorrektur und einer geeigneten Bildrate (Frame Rate) und Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) können diese Limitationen vor allem für Strain- und Strain Rate Imaging mittels der "Tissue tracking Methode" gering gehalten werden. Wie jede technische Diagnostik, die im medizinischen Bereich angewendet wird, zeigt auch die MRT-Untersuchung keine 100 % Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von Late-Enhancement als Marker für myokardiale Fibrose. Es kann hier auch im Rahmen der Kontrastmittelgabe zu Bild-Artefakten für falsch positives sowie falsch negatives Late-Enhancement kommen.

Bei der Bestimmung der kardialen Biomarker wie P-III-N-P oder NT-pro-BNP gibt es auch Limitationen. Bei der Bestimmung von P-III-N-P bspw. wird ein bestimmter Anteil der P-III-N-P-Moleküle in intakter Form in das Bindegewebe eingelagert und erst später im Rahmen von entzündlichen und/oder nekrotisierenden Prozessen freigesetzt, so dass keine perfekte Korrelation zwischen der Serum P-III-N-P-Konzentration und der Kollagen-Neusynthese besteht. Dadurch dass auch Patienten in unserer Studie mit einer koronaren Herzerkrankung aufgenommen wurden, kann man nicht exakt für diese Biomarker differenzieren, ob sie nun im Rahmen der chronischen Druckbelastung durch die Aortenklappenstenose derart erhöht waren oder bedingt durch die koronare Herzerkrankung. Es konnten aber Myokardinfarkte und damit verbundene fibrosierte Infarktarnen für diese Patienten ausgeschlossen werden, außerdem gab es eine gleichmäßige Häufigkeit der Patienten mit begleitender koronarer Herzerkrankung zwischen den Gruppen.

6 Strukturierte Zusammenfassung

Ziel dieser klinisch prospektiven Studie ist es myokardiale Fibrose bei Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose nicht invasiv zu detektieren und ihren Einfluss auf das klinische Langzeitergebnis und auf regionale Deformationseigenschaften des linken -und rechten Ventrikels mittels neueren echokardiographischen Verfahren wie der Gewebedopplertechnik vor und im Verlauf nach Aortenklappenersatz zu quantifizieren.

Methoden: Bei 58 Patienten wurden intraoperativ Biopsien aus dem linken Ventrikel zur histologischen Beurteilung myokardialer Fibrose entnommen und im Serum Biomarker für Fibrose und chronische linksventrikuläre Druckbelastung vor Aortenklappenersatz bestimmt. Zusätzlich wurde bei allen Patienten eine konventionelle Echokardiographie (Beurteilung der globalen Herzfunktion mittels Ejektions Fraktion) zusammen mit einer Strain Rate Imaging Studie (Beurteilung regionaler Myokardfunktion) vor -, 14 Tage nach- und 9 Monate nach Aortenklappenersatz (AKE) durchgeführt. Des Weiteren wurde vor sowie 9 Monate nach AKE eine Gadolinium Late-Enhancement (LE) Magnetresonanztomographie (MRT) Studie durchgeführt. (Detektion und Kontrolle der Myokardfibrose)

Ergebnisse: Alle Patienten wurden gemäß des Schweregrades der Myokardfibrose aus den Biopsien in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe Fibrose ϕ (n=21 keine Fibrose); Gruppe Fibrose I° (n=15 leichtgradige Fibrose); Gruppe Fibrose II° (n=22 hochgradige Fibrose). Biomarker für Fibrose und chronisch linksventrikuläre Druckbelastung P-III-N-P und NT-pro-BNP waren signifikant niedriger in Gruppe 1 gegenüber den beiden anderen Gruppen. An Hand der globalen Ejektions Fraktion waren Patienten aller drei Gruppen nicht zu unterscheiden. Im Gegensatz dazu war die regionale systolische Funktion der Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 3 signifikant höher. Gruppe 3 zeigte vor AKE häufiger und ausgeprägter LE im MRT, das auch neun Monate nach AKE unverändert war. Neun Monate nach Aortenklappenersatz konnte ein signifikant niedrigeres NYHA-Stadium in Gruppe 1 gegenüber Gruppe 3 dokumentiert werden.

Zusammenfassung: Diese Daten lassen vermuten, dass bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose myokardiale Fibrose einen signifikanten Einfluss auf den klinischen Verlauf und auf die regionale Myokardfunktion hat sowie nicht invasiv detektiert und funktionell mittels Gewebedoppler evaluiert werden kann

7 Literaturverzeichnis

1. Anger T, Ekici A, Daniel W.G., et al. Genpolymorphismus bei der verkalkten Aortenklappenstenose. *Herz* 7.06; 635-641; B 2296
2. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, 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;28:230-68.
3. Steward BF, Siscovick D., Lind B, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4
4. Kleikamp G, Maleszka A, Zittermann A, et al. Standardtherapie der Aortenklappenstenose.
5. Kaden J et al. Patogenese der kalzifizierenden Aortenklappenstenose. *Herz* 7.06; 620-628; B 2296
6. Chenevard R, Bechir M, Hurlimann D, et al. Persistent endothelial dysfunction in calcified aortic stenosis beyond valve replacement surgery. *Heart* 2006;92:1862-3.
7. Weiss RM, Ohashi M, Miller JD, Young SG, Heistad DD. Calcific aortic valve stenosis in old hypercholesterolemic mice. *Circulation* 2006;114:2065-9.
8. Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG, et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2229-36.
9. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61-7.
10. Harrison T.H., Kasper D.L., Braunwald E, Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition 2005
11. Laissy JP, Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, et al Comprehensive Evaluation of Preoperative Patients with Aortic Valve Stenosis: Usefulness of Cardiac Multidetector Computed Tomography. *Heart* 2007;93: 1121-1125
12. Arishiro K, Hoshiga M, Negoro N, et al. Angiotensin receptor-1 blocker inhibits atherosclerotic changes and endothelial disruption of the aortic valve in hypercholesterolemic rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1482-9.
13. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:554-61.
14. Jamieson E, German E, Aupart M, et al. 15 year comparisom of supra-

annular porcine an perimount aortic bioprotheses. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2006; 14:200-205

15. Moon MR, Pasque MK, Munfakh NA, et al. Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement: impact of age and body size on late survival. *Ann Thorac Surg* 2006;81:481-8; discussion 9.

16. Devereux RB, Reichek N., et al. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8.

17. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, et al. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1013-9.

18. Weidemann F, Kowalski M, D'Hooge J, et al. Doppler myocardial imaging. A new tool to assess regional inhomogeneity in cardiac function. *Basic Res Cardiol* 2001;96:595-605.

19. Derumeaux G, Mulder P, Richard V, et al. Tissue Doppler imaging differentiates physiological from pathological pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats. *Circulation* 2002;105:1602-8.

20. Köhler E, Tataru MC. et al. *Klinische Echokardiographie – Lehrbuch und Video- Atlas (CD-ROM)*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2001.

21. Sutherland GR, Hatle L, Rademakers FE, et al. *Doppler Myocardial Imaging – A Textbook*. Leuven University Press, Leuven Belgium 2002.

22. Flachskampf FA. *Praxis der Echokardiographie – Das Referenzwerk zurechokardiographischen Diagnostik*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York 2002.

23. Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, et al. New method for evaluating left ventricular wall motion by colorcoded tissue doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 717-24.

24. Ofili E, Nanda NC, et al. Color doppler imaging of the myocardium: current status and potential clinical applications. *Ultrasound Med Biol* 1998; 24(2): 177-185

25. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, et al. Strain and Strain Rate Imaging: A new clinical approach to quantifying regional myocardial function – Review article. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 788-802

26. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, et al. Myocardial Strain by doppler echocardiography – Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102: 1158-1164.

27. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional Strain and Strain rate measurements by cardiac ultrasound: Principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiography* 2000; 1: 154-170.
28. Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, et al. Can natural Strain and Strain Rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 1087-1097.
29. Strotmann J, Janerot-Sjöberg B, Kimme P et al. The combined effect of acute betablockade and pacing induced heart rate variation on normal longitudinal and circumferential regional myocardial function: a cardiac ultrasound study. *Eur J Echocardiogr* 2001; 1: 184-95.
30. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H792-9.
31. Fleming AD, Xia X, McDicken WN, et al. Myocardial velocity gradients detected by doppler imaging. *The British Journal of radiology* 1994; 67: 679-688.
32. Westermann D, Kasner M, Schultheiss HP, et al. Die diastolische Herzinsuffizienz - No Time to Relax *Journal für Kardiologie* 2006; 13 (7-8), 246-251
33. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161–167.
34. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B, et al The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 571–88.
35. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al Improvement of defective sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport in diabetic heart of transgenic rats expressing the humankallikrein-1 gene. *FASEB J* 2004; 18: 1967–9.
36. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure *Circulation* 1993, 87:464-9
37. Laborlexikon E-journal für Labormedizin (ISSN 1860-966X)
38. Gressner, A.M. Connective tissue parameters in serum for diagnosis and follow up of liver fibrosis. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 24, 283 (1987)

39. Schuppan D. Connective tissue polypeptides in serum as parameters to monitor antifibrotic treatment in hepatic fibrogenesis. *J. Hepatol.*, 13 (Suppl.3), 17 (1991)
40. Zannad F, Dousset B, Alla F, et al. Treatment of congestive heart failure Interfering the Aldosterone-Cardiac Extracellular Matrix Relationship Hypertension 2001; 38; 1227-2232
41. Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. Serum markers of cardiac extra-cellular matrix turnover in heart failure and high risk patients. *Eur Heart J* 2001;22:378. Abstract.
42. Moon, J.C., et al., *Myocardial late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in troponin I*. *Heart*, 2005. 91(8): p. 1036-40.
43. Moon, J.C., et al., *Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium*. *Eur Heart J*, 2003. 24(23): p. 2151-5.
44. Debl, K., et al., *Delayed hyperenhancement in magnetic resonance imaging of left ventricular hypertrophy caused by aortic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy: visualisation of focal fibrosis*. *Heart*, 2006. 92(10): p. 1447-51.
45. Gorcsan J, Strum DP, Mandarino WA, et al. Quantitative assessment of alterations in regional left ventricular contractility with color-coded tissue Doppler echocardiography. Comparison with sonomicrometry and pressure-volume relations. *Circulation* 1997;95:2423-33.
46. Hick C, Hick A, *Kurzlehrbuch Physiologie 4. Überarbeitete Auflage* 2002; Urban&Fischer Verlag München
47. Bruch C, Schmermund A, Dages N, et al. Severe aortic valve stenosis with preserved and reduced systolic left ventricular function: diagnostic usefulness of the Tei index. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:869-76
48. Carabello BA. Clinical practice Aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002;346:677-82.
49. Quere JP, Monin JL, Levy F, et al. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation* 2006;113:1738-44.
50. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, et al. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007;115:2856-64.
51. Schwartzkopff B, Frenzel H, Dieckerhoff J, et al. Morphometric investigation

of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis. *Eur Heart J* 1992;13 Suppl D:17-23.

52. Strotmann J.M, Lengenfelder B, Blondelot J, et al. Functional Differences of Left Ventricular Hypertrophy Induced by Either Arterial Hypertension or Aortic Valve Stenosis in press 2008

53. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, et al. Function and structure of the failing left ventricular myocardium in aortic valve disease before and after valve replacement. *Basic Res. Cardiol.* 1991;86 Suppl 3:175-185

54. Weber M, Hausen M, Arnold R, et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for conservatively and surgically treated patients with aortic valve stenosis. *Heart* 2006;92:1639-44.

55. Weber M, Hamm C. Biomarkers for the evaluation of valvular aortic stenosis. *Herz* 2006;31:658-63.

56. . Wagner J.A., Störk S., Weidemann F., et al. Natriuretic peptides and myocardial oxygen supply-to-demand ratio in patients with aortic stenosis. *Eur J Clin Invest* 2007;37(6): 463-471

57. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B, et al. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 571–88.

58. Bergler-Klein J, Mundigler G, Pibarot P, et al. B-type natriuretic peptide in low-flow, low-gradient aortic stenosis: relationship to hemodynamics and clinical outcome: results from the Multicenter Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) study. *Circulation* 2007;115:2848-55.

59. Jensen LT, Horslev-Petersen K, Toft P, et al. Serum amino-terminal type III procollagen peptid reflects repair after myocardial infarction. *Circulation.* 1990;81:52–57.

60. Poulsen SH, Host NS, Jensen SE, et al. Relationship between serum amino-terminal propeptide of type III procollagen and changes of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:1527–1532.

61. Debl K, Djavidani B, Buchner S, Lipke C, Nitz W, Feuerbach S, Riegger G, Luchner A. Delayed hyperenhancement: Frequent finding in magnetic resonance imaging of left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* (2006) 92:1447–1451

62. Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, et al. A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium *European Heart Journal* 2007 28(24):3020-3026

63. K. Silver, G. Aurigemma, S. Krendel, N. Barry, et al Pulmonary artery

hypertension in severe aortic stenosis: incidence and mechanism, *Am Heart J* 125 (1993), pp. 146–150.

64. J.R. Aragam, E.D. Folland, D. Lapsley, et al Cause and impact of pulmonary hypertension in isolated aortic stenosis on operative mortality for aortic valve replacement in men, *Am J Cardiol* **69** (1992), pp. 1365–1367

65. P. Gjerdtsson, K. Caidahl, M. Farasati, A. Oden, Preoperative moderate to severe diastolic dysfunction: a novel Doppler echocardiographic long-term prognostic factor in patients with severe aortic stenosis, *J Thorac Cardiovasc Surg* 129 (2005), pp. 890–896

66. Casacang-Verzosa G, Nkomo V, Sarano M, E/Ea is the major determinant of pulmonary artery pressure in moderate to severe aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008 Jul;21(7):824-7. Epub 2008 Jan 28.

8 Anhang

8.1 Danksagung

Ich bedanke mich herzlichst:

Bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Jörg. Strotmann und Priv.-Doz. Dr. Frank Weidemann für eine einzigartig gute Betreuung und Unterstützung und für ein in jeder Hinsicht stets offenes Ohr. Vielen Dank für die sehr lehrreichen und freundschaftlichen Stunden in der Kardiologie. Vielen Dank auch dafür, dass ich zahlreiche Möglichkeiten bekam meine Arbeit auf nationalen und internationalen Kongressen präsentieren zu dürfen und vor allem, dass sie mir eine Arbeitsstelle in ihrem Team an der Uniklinik Würzburg ermöglichten.

Bei Herrn Priv.-Doz. Dr. M. Beer, Herrn Priv.-Doz. Dr. V. Lange, Herrn Prof Dr. S. Gattenlöhner, Frau Wahn und Frau Bock sowie den MTA's im Echolabor für eine sehr gute und stets freundliche Zusammenarbeit.

Bei Herrn Dr. B. Lengenfelder, der mir durch seine Unterstützung einen guten Anfang ermöglichte.

Bei Markus Niemann für intensive gemeinsame und stets freundschaftliche Stunden im Echolabor.

Bei Yulia Afanasiva, die mir immer mit ihrer maximalen Hilfe und Einsatzbereitschaft zur Seite stand.

Vor allem bei meinen Eltern ohne die diese Arbeit durch ihre finanzielle sowie seelisch moralische Unterstützung nie möglich gewesen wäre.

Ganz besonders bei meiner Freundin Simone, die mir zu jeder Zeit zur Seite stand und mich immer selbstlos unterstützte.

8.2 Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN:

- | | |
|------------------------|--------------------|
| ▪ Name | Sebastian Herrmann |
| ▪ Familienstand: | ledig |
| ▪ Staatsangehörigkeit: | deutsch |
| ▪ Geburtstag: | 24. November 1978 |
| ▪ Geburtsort: | Würzburg |

SCHULBILDUNG

- | | |
|-----------------|---|
| 11 / 2008 | 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 09 / 2004 | 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 10 / 2002 | Medizinstudium an der bayerischen Julius Maximilians
Universität zu Würzburg |
| 2002 – 10/ 2002 | Universita per Sranieri Siena (I) |
| 2001 - 2002 | Vorsemesterkurs Medizin am Rheinischen
Bildungs-
Zentrum Köln (Institut für Biologie und
Medizin) |
| 2000 - 2001 | International. Language School Sydney (AUS) |
| 1999 - 2000 | Zivildienst (Ausbildung Rettungssanitäter) |
| 1992 – 1999 | Riemenschneider Gymnasium Würzburg |
| 1992 – 1993 | Egbert – Gymnasium Münsterschwarzach |
| 1989 – 1992 | Celtis – Gymnasium Schweinfurt |
| 1985 – 1989 | Grundschule (Schweinfurt) |

SPRACHKENNTNISSE

Englisch ,Cambridge Examina : FCE , CAE

Italienisch: Sprachdiplom der Universita per stranieri Siena

PRAKTIKA UND FAMULATUREN

Julius Spital Würzburg

Praktisches Jahr Dezemebr 2007- Juli 2008

Fächer: Innere Medizin und Chirurgie

Universität Würzburg

Praktisches Jahr August 2007- Dezemebr 2007

Fächer: Anästhesiologie

Universität Würzburg

Famulatur Kardiologie (Echolabor) Februar – März 2007

Dr.med. Klaus Weiland Ingelheim (Allgemeinarzt)

Famulatur Allgemeinmedizin September – Oktober 2006

Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt

Famulatur Neurochirurgie März – April 2006

Kreiskrankenhaus Norden

Famulatur Viszeral und Unfallchirurgie August – September 2005

Universität Würzburg

Famulatur Kardiologie (Station Kraus und Morawitz) Februar-
April 2005

Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt

Krankenpflegepraktikum Innere und Intensiv Station Februar –
März 2003

St. Josef Krankenhaus Schweinfurt

Krankenpflegepraktikum in Chirurgie und Intensivstation August
– Oktober 2003

St. Vincent Hospital, Sydney, Australia

Praktikum Heart Unit and Emergency Admission. April – June 2001

St. Jones Ambulance, Sydney, Australia

Ehrenamtliche Tätigkeit als Rettungsanitäter Januar – April 2001

Bayerisches Rotes Kreuz, Schweinfurt

13 Monate Zivildienst mit Ausbildung als Rettungsanitäter und ehrenamtlicher Mitarbeiter seit August 1999

01 /2005 Beginn der Doktorarbeit

„Quantifizierung der myokardialen Funktion und des Metabolismus bei Patienten mit Aortenklappenstenose vor und im Verlauf nach Aortenklappenersatz“

1.Artikel in Internationalen Fach-Magazinen (Co Autorschaften)

1. Non-Ischemic Fibrosis can be Reliably Detected by a Typical “Double Peak Sign”
Extracted from Regional Myocardial Deformation Curves. Eur Heart J. 2007
Dec;28(24):3020-6. Epub 2007 Nov

Frank Weidemann, Markus Niemann, Sebastian Herrmann, Margret Kung, Meinrad Beer*, Frank Breunig, Wolfram Voelker, Bart Bijnens#, Joerg M Strotmann.

2. Functional differences of left ventricular hypertrophy induced by either arterial hypertension or aortic valve stenosis. Am J Cardiol. 2008 May 15;101(10):1493-7.
Epub 2008 Mar 10.

Jörg M. Strotmann MD^a, Björn Lengenfelder MD^a, Jacques Blondelot MD^a, Wolfram Voelker MD^a, Sebastian Herrmann^a, Georg Ertl MD^a and Frank Weidemann MD

3. Heart Valve Involvement in Fabry Cardiomyopathy in press "Ultrasound in Medicine and Biology" 10/2008

Frank Weidemann, Joerg M. Strotmann, Markus Niemann, Sebastian Herrmann, Mario Wilke, Meinrad Beer (*), Wolfram Voelker, Georg Ertl, Andrea Emmert, Christoph Wanner, Frank Breunig

4. Progression of Left Ventricular Functional Abnormalities in Hypertensive Patients with Heart Failure – An Ultrasonic 2-D Speckle Tracking Study in press “JASE” 10/2008

W. Kosmala, R Plaksej, J. Strotmann, C. Weigel, S. Herrmann, M.Niemann, Mazurek,W. Voelker, F. Weidemann

2. Abstracts 2006 – 2008

1. Unterschiede in der LV-Hypertrophie Regression bei Patienten mit Morbus Fabry unter langjähriger Enzym-Ersatz-Therapie. Frank Weidemann, Markus Niemann, Frank Breunig, Sebastian Herrmann, Christoph Wanner, Wolfram Voelker, Georg Ertl, Jörg Strotmann Zeitschrift für Kardiologie 2006, Suppl. 1

2. Vergleich der Nieren- und Herzbeteiligung bei Patienten mit klassischem Morbus Fabry. Frank Weidemann, Markus Niemann, Frank Breunig, Sebastian Herrmann, Christoph Wanner, Wolfram Voelker, Jörg Strotmann Zeitschrift für Kardiologie 2006, Suppl. 1

3. Sequential Changes of Myocardial Hypertrophy and Regional Myocardial Function in Patients with Severe Aortic Stenoses at Baseline and During Long Term Follow-up after Aortic Valve Replacement. Frank Weidemann, Sebastian Herrmann, Volkmar Lange, Andre Renner, Meinrad Beer, Markus Niemann, Stefan Gattenlöhner, Wolfram Voelker, Georg Ertl, Jörg M Strotmann. European Heart Journal, Abstr. Suppl. Sept 2006,

4. Differences in Regression of left Ventricular Hypertrophy in Patients with Fabry Cardiomyopathy during long term Enzyme Replacement Therapy. Frank Weidemann, Markus Niemann, Frank Breunig, Sebastian Herrmann, Christoph Wanner, Wolfram Voelker, Georg Ertl, Jörg M Strotmann. European Heart Sept 2006

5. Changes of Regional Myocardial Function and Myocardial Hypertrophy in Patients with Severe Aortic Stenoses During Long Term Follow-up after Aortic Valve Replacement. Frank Weidemann, Sebastian Herrmann, Volkmar Lange, Andre Renner, Meinrad Beer, Markus Niemann, Stefan Gattenlöhner, Wolfram Voelker, Georg Ertl, Jörg M Strotmann. Eur J Echocardiography Vol , Abstr. Suppl. 1; 2006.

6. Regression of left Ventricular Hypertrophy in Patients with Fabry Cardiomyopathy during long term Enzyme Replacement Therapy. - The Impact of the Baseline Conditions. Frank Weidemann, Markus Niemann, Frank Breunig, Sebastian Herrmann, Christoph Wanner, Wolfram Voelker, Georg Ertl, Jörg M Strotmann. Eur J Echocardiography Vol , Abstr. Suppl. 1; 2006 .

7. Non-Ischemic Fibrosis can be Reliably Detected by a Typical “Double Peak Sign” Extracted from Regional Myocardial Deformation Curves. Frank Weidemann, Markus Niemann, Sebastian Herrmann, Margret Kung, Meinrad Beer*, Frank Breunig, Wolfram Voelker, Bart Bijmens#, Joerg M Strotmann. Eur J Echocardiography Vol , Abstr. Suppl. 1; 2006 .

8. Cardiac contrast-enhanced MRI for non-invasive detection of myocardial fibrosis in patients with aortic valve stenosis

M. Weininger, M. Beer, C. Ritter, S. Herrmann, H. Koestler, D. Hahn, J. M. Strotmann, F. Weidemann

9. TDI in the Assessment of Aortic Stenosis

Jörg, Strotmann, Sebastian Herrmann

Euro Echo 10 Prag Dice Talk 2006

10. Langzeitverlauf der Regionalen Myokardialen Funktion und der Hypertrophie bei Patienten mit Schwerer Aortenklappenstenose nach Aortenklappenersatzoperation

Frank Weidemann, Sebastian Herrmann, Volkmar Lange, Andre Renner, Meinrad Beer, Markus Niemann, Stefan Gattenlöhner, Wolfram Voelker, Georg Ertl, Jörg M Strotmann.

ESC – Barcelona 2006, Euro Echo 10 Prag 2006 und Mannheim DGK

Frühjahrstagung 2007

11. Die Rechtsventrikuläre Funktion bei Patienten mit Morbus Fabry. – Welche Rolle spielt der Linke Ventrikel?

Markus Niemann, Joerg Strotmann, Hanna Mende, Sebastian Herrmann, Frank Breunig, Christoph Wanner, Frank Weidemann

Mannheim DGK Frühjahrstagung 2007

12. Ist der Morbus Fabry Wirklich eine Restriktive Kardiomyopathie?

Frank Weidemann, Markus Niemann, Sebastian Herrmann, Frank Breunig, Christoph Wanner, Wolfram Voelker, Georg Ertl, Jörg Strotmann

Mannheim DGK Frühjahrstagung 2007

13. Myokardiale funktionelle und morphologische Veränderungen als Marker für den klinischen Verlauf bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose vor und nach Aortenklappenersatzoperation

Sebastian Herrmann, Frank Weidemann, Markus Niemann, Volkmar Lange, Meinrad Beer, Stefan Gattenlöhner, Wolfram Voelker, Georg Ertl, Jörg Strotmann

Bad Brückenauer Wintertagung 2007

14. Functional and Morphological Changes as Predictor for Clinical Outcome in Patients with Severe Aortic Valve Stenoses after Aortic Valve Replacement.

Sebastian Herrmann, Jörg Strotmann, Markus Niemann, Volkmar Lange, Meinrad Beer, Stefan Gattenlöhner, Wolfram Voelker, Georg Ertl, Frank Weidemann

ESC –Wien 2007

15.1. Regionale Myokardiale Funktion und klinisches Outcome bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose aber niedrigem Gradienten über der Aortenklappe. Sebastian Herrmann, Jörg Strotmann, Markus Niemann, Volkmar Lange, Meinrad Beer, Stefan Gattenlöhner, Wolfram Voelker, Georg Ertl, Frank Weidemann

2. Hat das myokardiale Remodeling bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose Einfluß auf die myokardiale Funktion und den klinischen Langzeitverlauf nach Aortenklappenersatzoperation?

Sebastian Herrmann, Jörg Strotmann, Markus Niemann, Stefan Frantz, Volkmar Lange, Meinrad Beer, Stefan Gattenlöhner, Wolfram Voelker, Georg Ertl, Frank Weidemann

Mannheim DGK Frühjahrstagung 2008

16. Welchen Einfluß hat die myokardialen Fibrose und Funktion bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose auf den klinischen Langzeitverlauf nach Aortenklappenersatzoperation?

Sebastian Herrmann, Jörg Strotmann, Markus Niemann, Volkmar Lange, Meinrad Beer, Stefan Gattenlöhner, Wolfram Voelker, Georg Ertl, Frank Weidemann

Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Wiesbaden 2008

17.1. Impact of Myocardial Fibrosis on Patients with Severe Symptomatic Aortic Valve Stenosis

Sebastian Herrmann, Jörg Strotmann, Markus Niemann, Volkmar Lange, Meinrad Beer, Stefan Gattenlöhner, Wolfram Voelker, Georg Ertl, Frank Weidemann

2. Regional Myocardial Function und Clinical Outcome in Patients with Low Gradient Aortic Valve Stenosis.

Sebastian Herrmann, Jörg Strotmann, Markus Niemann, Volkmar Lange, Meinrad Beer, Stefan Gattenlöhner, Wolfram Voelker, Georg Ertl, Frank Weidemann

ESC-München 2008

(Sebastian Herrmann)