

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin

in Kooperation mit

dem Berliner Institut für Geschlechterforschung in der Medizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Geschlechterunterschiede in kardialer Morphologie und
Funktion bei Aortenklappenstenose

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Georgi Petrov
aus Kyustendil, Bulgarien

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. V. Regitz-Zagrosek
2. Prof. Dr. med. C. Grohé
3. Prof. Dr. med. C. Tschöpe

Datum der Promotion: 03.09.2010

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	6
1.1.	Geschlechterunterschiede bei Herzinsuffizienz.....	6
1.1.1.	Bedeutung der Herzinsuffizienz	6
1.1.2.	Systolische und diastolische Herzinsuffizienz bei Männern und Frauen.....	6
1.1.3.	Ursachen und Risikofaktoren, geschlechtsspezifische Aspekte	8
1.2.	Geschlechterunterschiede bei Myokardhypertrophie.....	10
1.2.1.	GU in der Adaptation des linken Ventrikels auf chronische Druckbelastung.....	10
1.2.2.	Hypertrophie und myokardiale Struktur vor und nach AKE.....	10
1.2.3.	Molekulare Grundlagen der Myokardhypertrophie	11
1.3.	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	13
2.	Patienten und Methoden	14
2.1.	Planung, Design und Ablauf der 4H-Studie.....	14
2.2.	Ein- und Ausschlusskriterien.....	14
2.3.	Datenerfassung und Datenverwaltung	15
2.3.1.	Der Fragebogen: Case Report Form (CRF)	15
2.3.2.	Eigenschaften der 4H-Datenbank	15
2.4.	Echokardiographische Messungen und Berechnungen	17
2.4.1.	LV-Dimensionen und Wanddicken.....	17
2.4.2.	Valvuläre Struktur und Funktion.....	18
2.4.3.	Berechnung der LVMM und Detektion einer manifesten LV-Hypertrophie.....	18
2.4.4.	Normalisierung der LV-Diameter, IVSd und LA auf BSA und Alter.....	19
2.5.	Intraoperative Septumresektionen im Bereich des LV-Septums.....	19
2.6.	Molekularbiologische Methoden.....	21
2.6.1.	Umfang der molekularbiologischen Untersuchungen	21
2.6.2.	RNA Präparation, Qualitätskontrolle und Quantifizierung.....	21
2.7.	Statistische Auswertungen.....	28
3.	Ergebnisse	29
3.1.	Implementierung der 4H-Datenbank	29
3.2.	Qualitätssicherung und Datenschutz.....	32

Geschlechterunterschiede (GU) in Klinik, Medikation und Verlauf	35
3.3. Demographische und anthropometrische Angaben zur Studienpopulation	35
3.4. Klinischer Status der Patienten bei Aufnahme in die Studie	35
3.5. Rhythmusanalyse	38
3.6. Nierenfunktion.....	38
3.7. Medikation bei Anamnese.....	39
3.8. Intraoperativer Verlauf und Komplikationen	39
3.9. Frühpostoperative Komplikationen und Mortalität	41
3.9.1. Frühpostoperative Komplikationen.....	41
3.9.2. Mortalität im intra- und frühpostoperativen Verlauf.....	42
Morphologische Unterschiede in der Reaktion des linken Ventrikels auf Druckbelastung präoperativ und im frühpostoperativen Verlauf	43
3.10. Morphologie von Aorten- und Mitralklappe.....	43
3.11. GU in der Morphologie des Myokards vor AKE	43
3.11.1. Geschlechtervergleich in der präoperativen Echokardiographie.....	43
3.11.2. GU bei ausgewählten präoperativ gemessenen echokardiographischen Parameter nach Normalisierung auf BSA und Alter.....	45
3.12. GU in der Morphologie des Myokards nach AKE	46
3.12.1. Geschlechtervergleich in der frühpostoperativen Echokardiographie	46
3.12.2. GU bei ausgewählten frühpostoperativ gemessenen echokardiographischen Parameter nach Normalisierung auf BSA und Alter.....	47
3.13. GU im Myokardremodeling	48
3.13.1. GU in Hypertrophieprävalenz und –regression.....	49
3.13.2. Geschlechtsspezifische Veränderungen der LV-Diameter nach AKE	50
GU in der mRNA Expression ausgewählter Gene, die für extrazelluläre Matrixproteine kodieren und deren Bezug zur LV-Geometrie und Funktion.....	52
3.14. GU in der Regulation von Collagen und MMP auf mRNA Ebene	52
3.15. Korrelation zwischen mRNA Expression und klinischen Parametern	53
4. Diskussion	54
4.1. GU bei Myokardhypertrophie und ihren postoperativen Verlauf	54
4.1.1. Bedeutung der Normalisierung kardiovaskulärer Parameter für die Interpretation von GU in der Myokardadaptation vor und nach AKE	54
4.1.2. GU im postoperativen Myokardremodeling früh nach AKE.....	56
4.1.3. Molekulare Mechanismen für die Entstehung von Myokardhypertrophie.....	58

4.2.	GU in Klinik, Medikation und Verlauf.....	59
4.3.	Datenerfassung und –verwaltung.....	62
4.4.	Methodische Einschränkungen	62
5.	Zusammenfassung	63
6.	Abkürzungen.....	65
7.	Literaturverzeichnis.....	67
8.	Tabellenverzeichnis.....	73
9.	Abbildungsverzeichnis.....	74

1. Einleitung

1.1. Geschlechterunterschiede bei Herzinsuffizienz

1.1.1. Bedeutung der Herzinsuffizienz

Myokardhypertrophie, wie sie bei Druckbelastung des Herzens entsteht, ist einer der häufigsten Vorläufer der Herzinsuffizienz (HI). HI wiederum ist eine der wichtigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität in der industrialisierten Welt. Epidemiologische Daten aus der Weltgesundheitsorganisation zeigen, dass in der Gesamtpopulation westlicher Länder (Westeuropa, USA, Japan) etwa 13 Millionen Menschen an HI leiden [1]. Diese Tatsache zieht schwerwiegende medizinische und wirtschaftliche Konsequenzen nach sich, besonders im Hinblick auf den chronischen Verlauf der Erkrankung und den ökonomischen Einfluss auf das Gesundheitsversorgungssystem. Prävalenz, Inzidenz und Prognose der HI sind nicht nur altersabhängig sondern auch geschlechtsabhängig. Im Alter von 55 Jahren leidet bereits 1% der Bevölkerung an einer HI, während bei den 80-Jährigen schon 10% betroffen sind. Die jährliche Inzidenz steigt mit fortschreitendem Alter von 0,2% beim 50-Jährigen bis auf 4,0% beim 70-Jährigen und verdoppelt sich mit jeder Lebensdekade. Der Geschlechtervergleich zeigt, dass Männer häufiger als gleichaltrige Frauen an einer HI erkranken und insgesamt eine schlechtere Prognose hinsichtlich des Langzeitüberlebens haben [2-4]. Myokardhypertrophie bei Druckbelastung des Herzens ist eine häufigere und schwerwiegendere Ursache der Herzinsuffizienz bei Frauen als bei Männern [5, 6].

1.1.2. Systolische und diastolische Herzinsuffizienz bei Männern und Frauen

Für das komplexe klinische Bild der HI wurden zahlreiche Definitionen vorgeschlagen [7]. Unter anderem bedeutet HI die Unfähigkeit des Herzens, eine situationsabhängig angemessene Menge Blut zur Versorgung des Organismus zu pumpen, ohne pathologische Kompensationsmechanismen zu benutzen [8]. Verschiedene Einteilungen der HI sind im Gebrauch. Neben der akuten und der chronischen Form sind vor allem die Rechts- bzw. Linksherzinsuffizienz, das „low output“ oder „high output“ Syndrom, die Ruhe- bzw. Belastungsinsuffizienz oder die mechanische bzw. metabolische Form der Herzinsuffizienz unterschieden worden. Eine wichtige Unterscheidung bezieht sich auf die Art der Funktionsstörung, nämlich die systolische bzw. diastolische Dysfunktion. Als zentraler

Marker wird dabei die Einschränkung der Pumpfunktion, der systolischen Funktion, die durch die Ejektionsfraktion (EF) gemessen wird, herangezogen.

Während die systolische Dysfunktion relativ gut untersucht und durch Leitlinien abgedeckt ist, ist die Erkenntnis neu, dass Störungen der Dehnbarkeit, diastolische Dysfunktion oder HI mit normaler Ejektionsfraktion (HI-NEF) recht häufig sind [9-11]. Dabei ist die zugrundeliegende Pathophysiologie zurzeit noch unklar und Gegenstand zahlreicher Diskussion [12, 13]. Neu ist auch die Erkenntnis, dass die Prävalenz der HI-NEF in den letzten Jahren zugenommen hat, während die Prognose gleichermaßen schlecht geblieben ist [10]. Eine HI-NEF scheint häufiger bei Frauen als bei Männern aufzutreten [9, 11, 14-17]. Klinische Studien zeigen oft eine höhere Prävalenz von HI mit normaler systolischer Funktion bei Frauen, geben aber gleichzeitig unzureichende oder keine Auskunft über die diastolische Funktion. Zum Beispiel untersuchte eine große amerikanische Studie 19 710 hospitalisierte Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren, die mit der Hauptdiagnose Herzinsuffizienz entlassen wurden. Eine normale LVEF wurde bei 35% der Patienten gefunden, von denen 6700 (79%) Frauen waren. Nach Adjustierung für Alter und andere Risikofaktoren war weibliches Geschlecht eng mit normaler LVEF assoziiert. Von diastolischer Funktion wurde in der Studie nicht berichtet [14].

In Europa wurden im Rahmen des EuroHeart Failure Survey in 115 Krankenhäusern aus 24 Mitgliedsstaaten der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie von 2000 bis 2001 innerhalb eines 6-wöchigen Zeitintervalls konsekutiv alle Tode und Entlassungen stationär behandelter Patienten untersucht. Die LVEF wurde nur bei 63% der Patienten mit der Entlassungsdiagnose „Herzinsuffizienz“ dokumentiert. Bei den Patienten mit dokumentierter LVEF hatten 45% der Frauen und nur 22% der Männer eine normale LVEF [9]. Das „EuroHeart Failure Survey“ bestätigt also auch eine höhere Prävalenz von HI-NEF bei Frauen, gibt aber gleichzeitig, wie in der amerikanischen Studie, keine genauere Auskunft über die diastolische Funktion.

Wenige epidemiologische Studien haben die diastolische Funktion untersucht. Unter den Studien, die die diastolische Funktion untersucht haben, gehört die „Strong Heart“ Studie. Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 3184 amerikanische Indianer im Alter von 47 bis 81 Jahren klinisch und echokardiographisch untersucht, um neue Fälle von HI aufzudecken. Wenn herzinsuffiziente Patienten mit normaler Ejektionsfraktion und Patienten mit systolischer LV-Dysfunktion miteinander verglichen wurden, fand man heraus, dass die Patienten mit normaler EF überwiegend Frauen waren. Die Herzen dieser Patienten waren kleiner, hatten dickere Wände und wiesen häufiger konzentrische Hypertrophie auf. Die diastolische Funktion war häufig eingeschränkt, wie eine verlängerte Dezelerationszeit und ein reduziertes E/A-Ratio gezeigt haben [15].

Systolische LV-Dysfunktion mit $LVEF \leq 50\%$ war auch in der „Olmstead County“ Studie häufiger bei Männern (10,2%) als bei Frauen (3,8%) präsent. Die diastolische Funktion ist systematisch in der Studienpopulation auf der Grundlage echokardiographischer Messungen von E/A-Ratios und diastolischen Zeitintervallen untersucht worden. Überraschenderweise fanden sich hier keine signifikanten GU in Bezug auf die diastolische Funktion – Männer und Frauen hatten gleich häufig eine Einschränkung der diastolischen Funktion [16].

In einer deutschen epidemiologischen Studie wurden 2-dimensionale und Doppler Echokardiographie eingesetzt, um Prädiktoren für die Einschränkung der diastolischen Funktion in der Bevölkerung zu untersuchen. In der Studie wurde zwischen einer abnormen diastolischen Funktion und einer LV-Dysfunktion unterschieden. Aufgrund der Datenlage wurde von den Autoren postuliert, dass eine abnorme diastolische Funktion in der Bevölkerung insgesamt häufig und mehr bei Männern als bei Frauen zu finden ist. Hinsichtlich der diastolischen Dysfunktion konnten keine signifikanten GU gefunden werden [17].

Die Studienlage bezüglich GU bei HI-NEF ist kontrovers. Frauen haben bessere systolische Funktion und schlechtere diastolische Compliance [18]. In Studien, die auf der klinischen Diagnose der HI basiert sind, scheint die diastolische Dysfunktion die überwiegende Form der HI bei Frauen zu sein. Wenigstens in zwei großen Studien, in denen Echokardiographie benutzt wurde, sind aber keine GU gefunden worden. Bei Männern steht auf der anderen Seite die systolische Dysfunktion im Vordergrund. Männer mit systolischer HI haben dabei eine schlechtere Prognose und eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität als Frauen mit vergleichbarem klinischem Status [19].

1.1.3. Ursachen und Risikofaktoren, geschlechtsspezifische Aspekte

Myokardhypertrophie, die zu den wichtigsten Ursachen der HI zählt, ist eine Reaktion des Herzens auf dauerhafte Druckbelastung. Ihre prognostische Bedeutung unterscheidet sich jedoch bei Frauen und Männern. Weibliche Patientinnen sind häufiger von linksventrikulärer Myokardhypertrophie (LVH) betroffen und haben im Vergleich zu ihren männlichen Vergleichspartnern ein 3- bis 5-mal erhöhtes relatives Risiko letale kardiale Komplikationen im Verlauf zu erleiden [5, 6]. Hypertonie wiederum ist einer der wichtigsten Prädiktoren für Myokardhypertrophie. Die Effekte von Hypertonie unterscheiden sich bei Männern und Frauen. Die Assoziation zwischen isolierter systolischer Hypertonie und LV- Geometrie ist bei Studienteilnehmern der „Framingham offspring“ Studie [20] untersucht worden. Die untersuchten Patienten waren älter als 50 Jahre und eine koronare Herzerkrankung ist ausgeschlossen worden. Hypertonie war in der Studienpopulation mit einem höheren Risiko für LVH bei Frauen verbunden. Die Frauen hatten vergrößerte Wanddicke und kleinerer Durchmesser der LV-Kavität als Männer, die vorwiegend exzentrische Hypertrophie aufwiesen [20]. Der Anstieg in der Häufigkeit konzentrischer Hypertrophie bei Frauen war im

Einklang mit früheren Beobachtungen [21]. Eine Vergrößerung der LV-Muskelmasse mit fortschreitendem Alter bei Frauen ist auch im Rahmen der MONICA Kohorte gefunden worden [22]. Konzentrische Hypertrophie scheint zu Veränderungen im zeitlichen Verlauf der Ventrikelfüllung zu führen, was wiederum zur Zunahme der ventrikulären Steifigkeit beiträgt. Im diesem Kontext könnte ein höherer Grad an LVH die erhöhte ventrikuläre Steifigkeit bei Frauen erklären. Zusätzlich zu ihren Effekten auf die ventrikuläre Steifigkeit kann Hypertonie auch die arterielle Steifigkeit erhöhen und die vaskuläre Compliance reduzieren [23].

Der Alterungsprozess führt zu einer verlangsamten frühen Ventrikelfüllung und verlängerten Dezelerations- und isovolumetrischen Relaxationszeiten in beiden Geschlechtern. Dennoch zeigen die Frauen den Trend, größere ventrikuläre Flussgeschwindigkeiten und verlängerte Dezelerationszeit im Vergleich zu gleichaltrigen Männern zu haben [24]. Veränderungen in den Ventrikelvolumina können den Effekt des Alterungsprozesses auf die diastolische Funktion vermitteln und diese Effekte können unterschiedlich bei Frauen und Männern sein [25, 26]. In der bereits erwähnten Studie in "Olmstead County" [27] erhöhte sich das LV-Volumen im Alter mäßig bei Männern, nicht aber bei Frauen und war kleiner bei Frauen nach Adjustierung für Alter. Dies spricht dafür, dass die immer größer werdenden GU in LV-Größe im alternden Menschen eine Rolle für die GU in LV-Funktion spielen können. Der Alterungsprozess beeinflusst auch die Compliance von Herz und Gefäßen [26, 28-32]. Diverse voneinander unabhängige Studien unterstreichen, dass mit fortschreitendem Alter die vaskuläre Steifigkeit erhöht wird, was mit reduzierter Belastungstoleranz korreliert ist und stärker bei Frauen ausgeprägt ist [27, 33].

Adipositas und Diabetes mellitus führen zu Fibrose und Herabsetzung der endothelialen Funktion und der vaskulären Compliance. Aktuelle Untersuchungen deckten auf, dass bei übergewichtigen Patienten ohne signifikante Herzerkrankung bereits Veränderungen in der LV-Struktur und Funktion präsent sind [34]. Darüber hinaus führt Adipositas häufiger zu exzentrischer Hypertrophie in beiden Geschlechtern [35] und verstärkt den Effekt von Hypertonie auf Hypertrophie in geschlechtsspezifischer Weise [21]. Diabetes mellitus führt ebenfalls zu einer Verschlechterung von ventrikulärer Relaxation und Füllungsmustern bei beiden Geschlechtern [35]. Im Rahmen der „Framingham Heart“ Studie konnte gezeigt werden, dass Diabetes mit einer erhöhten Prävalenz von HI bei Männern (2.4-fach) und bei Frauen (5-fach) zusammenhängt, wobei der GU bei den Patienten jünger als 65 Jahre wesentlich stärker ausgeprägt ist (Männer: 4-fach, Frauen: 8-fach) [36]. Diabetes spielt offensichtlich eine wichtige Rolle als Risikofaktor für die Entwicklung einer HI bei jüngeren Frauen, was mit seinem stärkeren Einfluss auf die Entstehung von Arteriosklerose bei den Frauen zusammenhängen mag [37-40].

1.2. Geschlechterunterschiede bei Myokardhypertrophie

In der Literatur gibt es zahlreiche Hinweise dafür, dass LV-Myokardhypertrophie ätiologisch eine wichtige Rolle für GU bei systolischer und diastolischer HI spielt (Kapitel 1.1.2, Seite 6 und Kapitel 1.1.3, Seite 8). Die Pathophysiologie der Myokardhypertrophie kann besonders gut am Modell der druckinduzierten Myokardhypertrophie infolge AS und ihre Regression nach AKE verfolgt werden.

1.2.1. GU in der Adaptation des linken Ventrikels auf chronische Druckbelastung

Die Reaktion des linken Ventrikels auf chronische hypertensive oder valvuläre (AS) Druckbelastung resultiert in einer linksventrikulären Myokardhypertrophie (LVH). Die adaptiven Veränderungen werden vom Laplace'schen Gesetz beschrieben. Dabei gibt es eine direkte Beziehung zwischen Wanddicke, Ventrikelgröße, endsystolischem Druck und transmuraler Wandspannung. Ein erhöhter intraventrikulärer endsystolischer Druck löst eine Zunahme der LV-Muskelmasse (LVMM) aus, die sich in einer relativen Zunahme der Wanddicke zu Ventrikelgröße (vergrößerte relative Wanddicke) äußert. Dadurch wird die transmurale Wandspannung reduziert und eine normale systolische LV-Funktion aufrechterhalten. Neben anderen Faktoren scheint das Geschlecht einen entscheidenden Einfluss auf diese Adaptationsmechanismen auszuüben. Es finden sich gut dokumentierte klinisch relevante GU bei älteren Patientinnen und Patienten mit AS [41-45]. Bei vergleichbarem Grad der valvulären Obstruktion reagieren die Frauen mit einem günstigeren Hypertrophiemuster mit kleinen dickwandigen Ventrikeln im Gegensatz zu ihren männlichen Vergleichspartnern, die vorwiegend eine exzentrische Hypertrophieform zeigen [41]. Parallel finden sich im weiblichen Herzen bei vergleichbarer kontraktile Funktion eine geringere transmurale Wandspannung bei Endsystole, eine bessere Ejektionsfraktion und einen höheren endsystolischen Druck [42]. Größere relative Wanddicken, höhere transvalvuläre Druckgradienten und eine bessere systolische Funktion bei Frauen sind auch im amerikanischen „NHLBI Ballon Valvuloplasty Registry“ [43] und in anderen Studien [44, 45] beschrieben worden. Die auf BSA indizierte LVMM ist bei beiden Geschlechtern vergleichbar, wobei die weiblichen Patientinnen in Anlehnung an geschlechtsspezifischen Kriterien eine signifikant höhere Prävalenz für Hypertrophie haben [42, 43]. Konzentrische LVH, wird also häufiger bei Frauen als bei Männern gefunden. Gleichzeitig wird bei den Frauen eine besser erhaltene systolische Funktion beobachtet.

1.2.2. Hypertrophie und myokardiale Struktur vor und nach AKE

Druckinduzierte Myokardhypertrophie und ihre Regression im postoperativen Verlauf nach AKE sind in diversen Studien noch in den 1980er und 1990er Jahren ausführlich untersucht worden [46, 47]. Die hypertrophiebedingten Myokardveränderungen äußern sich klinisch

(makroskopisch) in einer Zunahme der LVMM und auf zellulärer Ebene (mikroskopisch) in einer Kardiomyozytenhypertrophie und einer vermehrten interstitiellen Fibrose (IF). Dabei werden im männlichen Herzen einen größeren Collagengehalt und vermehrte interstitielle und Endokardfibrose gefunden [44].

Nach Beseitigung der mechanischen Obstruktion kommt es zu einer signifikanten hämodynamischen Verbesserung und einer substantiellen Abnahme der LVMM. Die Hypertrophie regression weist bei Patienten mit chirurgisch korrigierter AS einen spezifischen Ablauf in der frühen, intermediären und spätpostoperativen Phase nach AKE. Die größte Abnahme der LVMM findet binnen den ersten 1-2 Jahren nach Operation statt und wird noch im späten postoperativen Verlauf fortgesetzt, so dass es nach 10 Jahren zu einer nahezu vollständigen Normalisierung kommt [47]. Diese makroskopische Hypertrophie regression wird auf zellulärer Ebene (mikroskopisch) im intermediären postoperativen Verlauf nach AKE in erster Linie durch Regression der Kardiomyozytenhypertrophie und spätpostoperativ hauptsächlich durch Abbau der IF vermittelt. Der verspätete Fibroseabbau hängt mit geringgradigen Veränderungen des enddiastolischen LV-Volumens zusammen und ist für die Abnahme einer erhöhten Myokardsteifigkeit, die präoperativ beobachtet wird, wichtig. Auch 6-7 Jahre nach Ersatz der Aortenklappe bleibt, trotz makroskopisch nahezu vollständiger Normalisierung der LVMM, die Regression struktureller Abnormalitäten im hypertrophierten Myokard inkomplett. Die geringe residuelle IF ist als eine auf zellulärer Ebene stattfindende Anpassung des linken Ventrikels auf eine leichte postoperative prothesenassoziierte systolische Druckbelastung zu betrachten [46].

Die bisher untersuchten Studienpopulationen bestanden vorwiegend aus Männern und eine systematische Analyse von GU bezüglich Hypertrophie im postoperativen Verlauf ist nicht gemacht worden.

1.2.3. Molekulare Grundlagen der Myokardhypertrophie

Die GU in der klinischen Präsentation der Myokardhypertrophie (MH) sowie die geschlechtsspezifischen strukturellen Unterschiede, die im hypertrophierten Myokard zu finden sind, sind mit Veränderungen in der myokardialen Genexpression verbunden. Die genomischen Antworten auf akute und chronische Druckbelastung sind im Tiermodell untersucht worden, wohingegen die molekularen Pathomechanismen beim Menschen noch Gegenstand der aktuellen Hypertrophieforschung sind. Die GU in der Klinik konnten im Tiermodell weitgehend reproduziert werden [48, 49], dennoch bleibt die Vergleichbarkeit zwischen Mensch und Mausmodell trotz zahlreicher Gemeinsamkeiten limitiert. Die druckinduzierte Hypertrophieentwicklung und die Progression zur Dilatation werden in erster Linie in genetisch modifizierten spontan hypertensiven Ratten und in Mausmodellen mit transverser Aortenkonstriktion (TAC) untersucht. Während das Modell der spontan hypertensiven Ratten

einer arteriellen Hypertonie nachahmt, resultiert die transverse Aortenkonstriktion in einer Druckbelastung als Stimulus für die Entwicklung konzentrischer Myokardhypertrophie und gleicht somit dem klinischen Szenario in Patienten mit AS. Problematisch bleibt in diesen Modellen nach wie vor, dass der komplexe und langwierige Verlauf bei der menschlichen AS mit einer kurzen Expositionszeit von wenigen Wochen an jungen Tieren nur unvollständig imitiert wird. Bei der Mehrzahl der untersuchten Hypertrophiemechanismen liegt jedoch eine weitgehende Übereinstimmung in Mensch und Mausmodell vor [50-55] und aus Mausmodellen wurden bereits wichtige Informationen über Hypertrophiemechanismen beim Menschen gewonnen [56].

Die Genexpression im hypertrophierten Myokard wird geschlechtsspezifisch reguliert und die lastinduzierten Genexpressionsprofile unterschieden sich bei akuter und chronischer Druckbelastung [57, 58]. Während bei akuter Belastung (1 Tag nach TAC) in erster Linie Gene für Inflammation und Stress hochreguliert werden, werden bei chronischer Druckbelastung (30 Wochen nach TAC) bevorzugt Gene für Transkriptionsregulation überexprimiert. Überraschenderweise werden keine Gene gefunden, die allein bei chronischer Druckbelastung reguliert werden [57] – ein Hinweis darauf, dass die akute molekulare Antwort möglicherweise eine wichtige Determinante für den späteren myokardialen Remodeling sein könnte. Im kompensierten Stadium der Myokardhypertrophie (6 bzw. 9 Wochen nach TAC) zeigen weibliche Mäuse eine relative Überexpression von Genen, die für mitochondriale Funktionen und Metabolismus kodieren, während bei den männlichen Tieren überwiegend Gene für Biosynthese und Remodeling der extrazellulären Matrix hochreguliert werden [58]. Die bessere Adaptation des Metabolismus im weiblichen Herzen und die Induktion der Proteinsynthese und des Matrixumsatzes im männlichen Herzen scheinen also wichtige Mediatoren für die beobachteten GU in der Manifestation der Myokardhypertrophie und ihre Progression zur Dilatation zu sein. Im Hinblick auf die Genexpressionsprofile scheinen weibliche Mäuse bei Druckbelastung eine mehr physiologische Form der Myokardhypertrophie zu entwickeln und diese über längere Zeit aufrechterhalten zu können. Im Gegensatz dazu zeigen die männlichen Tiere bei vergleichbarem Hypertrophiestadium nicht nur morphologisch, sondern auch auf Genebene, mehr eine pathologische Hypertrophieform mit dem Trend zur früheren Dilatation [48, 49, 59].

GU bei Genen, die für extrazelluläre Matrixproteine (z.B. Collagene, MMPs, etc.) kodieren und deren Genexpression, die molekulare Pathomechanismen in einer geschlechtsspezifischen Art und Weise bestimmt oder markiert, sind bisher noch nicht an humanem Untersuchungsmaterial überprüft worden.

1.3. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Diese Arbeit untersucht klinisch relevante GU bei menschlicher Myokardhypertrophie bei Patientinnen und Patienten mit AS, die sich einem AKE unterziehen müssen. Dabei werden erstmals auch GU in der Reversibilität der Myokardhypertrophie nach AKE in die Untersuchungen einbezogen. Neben den klinischen Variablen werden echokardiographische Parameter für Hypertrophie, für Geometrie der LV-Kavität und für LV-Funktion herangezogen. Weiter wird die Grundlage für die Untersuchung molekularer Mechanismen geschaffen und in einem ersten Ansatz GU in Zielgenen, die für extrazelluläre Matrixproteine kodieren, überprüft. Die Regulation dieser Zielgene wird in Bezug zur Klinik, Ventrikelfunktion und Verlauf gesetzt, um ihre Rolle im Krankheitsgeschehen zu verstehen. Um die Vielzahl der Parameter und ihren Einfluss auf Verlauf, sowie „event“ bestehende Abhängigkeiten adäquat erfassen und beurteilen zu können, wird in einem ersten Schritt eine geeignete Datenbank geschaffen.

2. Patienten und Methoden

2.1. Planung, Design und Ablauf der 4H-Studie

Die 4-H-Studie ist als prospektive klinische Studie für die Dauer von 6 Jahren konzipiert. Es werden konsekutive Patienten mit Aortenklappenstenose aus dem Krankengut des Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) untersucht, die nach Evaluation in der chirurgischen Ambulanz des Hauses zum electiven Aortenklappenersatz einbestellt werden. Die Patienten werden bei Erfüllung aller vordefinierten Einschlusskriterien und mündlich und schriftlich dokumentiertem Einverständnis in einer für die Studie entworfene Access-Datenbank registriert. Intraoperativ wird bei ihnen eine Septumbiopsie aus dem hypertrophierten Bereich des linksventrikulären Septum unterhalb der Klappe entnommen. Die Patientendaten vom präoperativen, intraoperativen und frühpostoperativen Verlauf werden in Echtzeit von der Patientenakte erfasst und in die Studiendatenbank eingegeben. Die intraoperativ entnommenen Biopsien werden in den Labors von Prof. Regitz-Zagrosek im Center for Cardiovascular Research (CCR) der Charité molekularbiologisch untersucht.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie werden nur Patienten mit der Diagnose „umschriebene hochgradige Aortenklappenstenose“ eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien sind die schriftliche Zustimmung der Patienten für Teilnahme an der Studie inklusive intraoperative Biopsieentnahme und das Vorliegen verwertbarer Echokardiographie. Alle Echokardiographien werden im DHZB und nur von erfahrenen Untersuchern durchgeführt (Kapitel 2.4, Seite 14). Mittels Anamnese und klinischer Befunde werden eine unkontrollierte Hypertonie (>160/>100), Zweiterkrankung des Herzens (Kardiomyopathie, Myokarditis) oder andere schwere Systemerkrankungen, die den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen können, ausgeschlossen. Mittels einer präoperativ durchgeführten Echokardiographie werden höhergradige Klappenvitien oder angeborene Vitien ausgeschlossen. Es werden nur Patienten rekrutiert, bei denen in einer präoperativ durchgeführten Herzkatheteruntersuchung kein Hinweis auf eine hämodynamisch relevante Koronarstenose (> 50%) gefunden wurde.

2.3. Datenerfassung und Datenverwaltung

Für die effiziente Datenerfassung und Datenverwaltung werden Fragebögen und eine Datenbank entworfen.

2.3.1. Der Fragebogen: Case Report Form (CRF)

Die Fragebögen, die mit der Datenbank abgestimmt sind, dienen in erster Linie der Datenerfassung. Der Fragebogen umfasst standardisierte Fragen für Anamnese, sowie Felder für die klinischen Befunde im präoperativen, operativen und postoperativen Verlauf.

2.3.2. Eigenschaften der 4H-Datenbank

Die 4H-Datenbank ist eine Access-Anwendung zur Verwaltung von biomedizinischen Daten im Rahmen der 4-H-Studie: "Geschlechterunterschiede bei Aortenstenose". Als Grundlage der Datenbank dient das relationale Datenmodell von Edgar F. Codd [60]. Die fundamentale Idee des relationalen Modells ist die Möglichkeit, Tabellen mit untergeordneten Daten zueinander in Beziehung zu setzen und so auszuwerten, dass das Ergebnis wiederum aus Tabellen besteht.

2.3.2.1. Relationales Modell und Normalform

Tabellen: Die Tabelle ist in relationalen Datenbanksystemen von zentraler Bedeutung, da sie als Objekt zur Speicherung der anfallenden Daten dient. Jede Datentabelle in Access kann aus bis zu 255 Spalten bestehen. Access unterstützt sowohl Felder mit fester als auch mit variabler Länge. Ein Feldname kann bis zu 64 Zeichen lang sein. Für einen Feldnamen sind alle Zeichen erlaubt mit Ausnahme von ".", "!", "[", "]", "'", "" und Zeichen mit einem ASCII Wert von kleiner als 32. Möglich sind auch Leerzeichen, allerdings nicht als erstes Zeichen eines Feldnamens.

Indizes und Schlüssel: Für jede Tabelle lassen sich Indizes festlegen. Ein Index oder Schlüssel ermöglicht Access, die jeweilige Spalte schnell zu sortieren und durchzusuchen. Es lassen sich zwei Schlüsselarten unterscheiden: eindeutige (ohne Duplikate) und mehrdeutige (mit Duplikaten) Indizes. Damit Beziehungen gebildet werden können, sollte in jeder Tabelle darüber hinaus ein Primärschlüssel definiert werden. Besondere Eigenschaften des Primärschlüssels sind erstens, dass kein Wert in der Primärschlüssel-Spalte mehrfach vorkommen darf (Eindeutigkeit des Primärschlüssels) und zweitens, dass Nullwerte nicht ignoriert werden dürfen. Dies sorgt zum einen dafür, dass jeder Datensatz in der Tabelle eindeutig identifiziert werden kann, zum anderen, dass die Eingabe des Primärschlüssels vom System erzwungen wird.

Beziehungen und Relationen: Zwischen den einzelnen Tabellen in der 4H-Datenbank lassen sich Beziehungen aufbauen. Die einfachste Beziehung ist die 1:1-Relation. Dabei existiert für jeden Datensatz der einen Tabelle genau ein Datensatz der zweiten Tabelle. Weitere Relationen zwischen den Tabellen sind 1:n-Beziehungen, bei denen ein Datensatz der einen Tabelle eine Beziehung zu n Datensätzen in der zweiten Tabelle hat.

Normalform: Um eine optimale Datenbankstruktur zu erhalten, sollten die Daten normalisiert sein. Durch den Normalisierungsprozess wird erreicht, dass keine redundanten Daten in den Tabellen abgelegt werden. Die Normalisierung kann stufenweise anhand von fünf Regeln, den sogenannten Normalformen, erfolgen. Die ersten drei Normalformen sind in der Praxis am wichtigsten.

Eine Tabelle ist in der ersten Normalform, wenn alle Spaltenwerte atomar sind. So ist ein Spaltenwert nicht atomar, wenn er noch weiter aufgeteilt werden kann. Die Regel für die zweite Normalform besagt, dass eine Tabelle in der zweiten Normalform ist, wenn jede Nicht-Schlüssel-Spalte vom Primärschlüssel vollständig funktional abhängig ist. Die dritte Normalform setzt voraus, dass zwischen jeder Nicht-Schlüssel-Spalte und dem Primärschlüssel keine transitiven Abhängigkeiten bestehen. Eine Datenabhängigkeit bezeichnet man als transitiv, wenn folgende Bedingung erfüllt ist: Seien X, Y und Z drei Spalten. Ist X von Y funktional abhängig, d.h. sind X und Y direkt voneinander abhängig, und Y von Z, so ist X von Z transitiv abhängig.

Der Prozess der Normalisierung beginnt immer mit der ersten Normalform. Ist die Datenbank nach den Regeln der ersten Normalform zerlegt, wird die zweite angewandt, danach wird die dritte Stufe der Normalisierung durchgeführt. Jede Normalform ist dabei in der darauffolgenden enthalten, d.h. eine Datenbank, die der zweiten Normalform genügt, erfüllt auch die erste Normalform.

2.3.2.2. Datenintegrität

Ein gutes Datenbanksystem stellt Mechanismen bereit, die dafür sorgen, die Gültigkeit und Integrität des darin verwalteten relationalen Datenbestandes sicherzustellen. Zwei Mechanismen stehen dabei zur Verfügung: die Gültigkeitsüberprüfung und die referentielle Integrität.

Gültigkeitsüberprüfung: Eine Validitätsüberprüfung umfasst hauptsächlich Steuerung der Dateneingabe über den Datentyp, sowie Steuerung der Dateneingabe über vordefinierte Gültigkeitsregeln. Die Steuerung der Dateneingabe über den Datentyp in der 4-H-Datenbank erfolgt über 5 vordefinierten Datentypen: String, Zahl, Datum/Uhrzeit, Ja/nein, Memo. Die Steuerung der Dateneingabe über vordefinierte Gültigkeitsregeln schließt eine oder mehrere

anhand logischer Operatoren verknüpfte Bedingungen ein, die von den einzugebenden Daten erfüllt sein müssen.

Referentielle Integrität (Beziehungsintegrität): Zur Sicherstellung der Datenintegrität trägt außer der Validitätsüberprüfung noch die referentielle Integrität bei. Bei der referentiellen Integrität muss jeder Wert eines Fremdschlüssels als Wert des dazugehörigen Primärschlüssels vorhanden sein. Die Regel der referentiellen Integrität besteht aus zwei Teilen: Erstens ein neuer Datensatz kann nicht in einer Tabelle mit einem Fremdschlüssel eingefügt werden, wenn ein entsprechender Wert nicht in der referenzierten Tabelle existiert. Zweitens wenn ein Wert in einer Tabelle, die durch einen Fremdschlüssel referenziert ist, geändert oder gelöscht wird, dürfen die Datensätze in der Tabelle mit dem Fremdschlüssel nicht inkonsistent bleiben.

2.3.2.3. Entwicklungsumgebung und -zeitraum

Die 4H-Datenbank ist auf einem IBM ThinkPad T60 System von Lenovo (Seriennummer L37D03G, Maschinenmodell 2007-FUG) mit Intel® Core™ 2 CPU 1833 MHz unter Windows XP Professional Service Pack 2 und Microsoft Office Access Version 2003 Service Pack 2 entwickelt worden. Die Interoperabilität der Datenbankapplikation ist für die Betriebssysteme Windows XP, Windows 2000 und Microsoft Office Access Versionen 2000 bis 2003 gesichert und umfasst Kompatibilitätstests für diese Betriebssysteme bzw. Access Softwareversionen. Der Entwicklungszeitraum erstreckt sich von Mitte April 2006 bis Ende Oktober 2007 und umfasst eine Vorversion, die vor allem zu Testzwecken benutzt wurde, sowie zwei aufeinander folgende endgültige Datenbankversionen.

2.4. Echokardiographische Messungen und Berechnungen

Alle echokardiographischen Messungen und Berechnungen wurden gemäß den aktuellen Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie (ASE) für Ventrikelquantifizierung durchgeführt [61]. Die von ASE aktuell empfohlene Anwendung von Echokardiographie in klinischen Studien [62] ist ebenfalls berücksichtigt worden. Die LV-Muskelmasse wurde mit der ASE-cube Methode, korrigiert nach Devereux et al [63], berechnet. Ausgewählte echokardiographische Parameter sind nach der von Henry et al [64] vorgeschlagenen Formel an Alter und BSA adjustiert worden.

2.4.1. LV-Dimensionen und Wanddicken

Von den LV-Dimensionen und Wanddicken sind linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LV-EDD), linksventrikulärer endsystolischer Diameter (LV-ESD), interventrikuläre Septumdicke enddiastolisch (IVSd), Hinterwanddicke enddiastolisch (LV-HWd), rechtsventrikulärer

enddiastolischer Diameter (RV-EDD) und rechtsventrikulärer endsystolischer Diameter (RV-ESD) gemessen worden. Die Messungen sind in M-Mode Aufnahmen, gesteuert mit 2-D Echo, gemacht worden. Fractional Shortening (FS) und die Ejektionsfraktionen (LV-EF, RV-EF) sind aus den LV-Dimensionen bzw. Volumina berechnet worden.

2.4.2. Valvuläre Struktur und Funktion

Die Struktur und Funktion der Aorten- und Mitralklappe sind echokardiographisch untersucht worden. Gemäß den ASE - Empfehlungen für Anwendung der Echokardiographie in klinischen Studien [62] wurden quantitative Methoden zur Bestimmung des Schweregrades der Klappenvitien angewendet. Bei den Stenosen wurde die Klappenöffnungsfläche ausgemessen. Je nach Größe der Klappenöffnungsfläche wurde die Einteilung in leichtgradiger, mittelgradiger bzw. hochgradiger Stenose vorgenommen. Bei den Klappeninsuffizienzen wurde die Regurgitationsfraktion bestimmt. Je nach Größe der Regurgitationsfraktion wurden die Insuffizienzen in Schweregrad I bis IV eingeteilt.

2.4.3. Berechnung der linksventrikulären Muskelmasse und Detektion einer manifesten LV-Hypertrophie

Die LVMM wurde aus den M-Mode Daten mit der ASE-cube Methode, korrigiert nach Devereux et al [63], berechnet: $0,80 \cdot (1,04 \cdot ((IVSd + LVEDD + LVHwd)^3 - LVEDD^3)) + 0,6$. Die Berechnung basiert auf Messungen des LV-EDD, der IVSd und der LV-HWd, wobei die Endokardkonturen in die Wanddickenmessung mit aufgenommen werden (ASE-Konvention, Kapitel 2.4.1, Seite 17). Bei der Bestimmung der LVMM mit der ASE-cube Methode zeigen mit der Formel geschätzte und bei Nekropsie anatomisch gemessene Werte ähnlich hohe Korrelation ($r=0,90$), dennoch wird LVMM systematisch überschätzt (im Mittel 25%). Nichtsdestotrotz erweist sich die ASE-cube Methode als geeignet, allerdings nach Korrektur anhand der Regressionsgleichung: Anatomischer LVMM = $0,80$ (ASE-cube LVMM) + $0,6$ g. Die Aussagekraft der ASE-cube Methode zur Bestimmung der LV-Muskelmasse wird unter Umständen limitiert. Vor allem bei folgenden Situationen ist Vorsicht geboten: chronische linksventrikuläre Volumenbelastung wegen Aorten- oder Mitralsuffizienz, massive Myokardinfarkte oder ventrikuläres Aneurysma, rechtsventrikuläre Volumenbelastung bei pulmonaler Hypertonie und genetisch bedingte asymmetrische Septumhypertrophie. Bei den Studienpatienten wurde eine hämodynamisch relevante \geq Grad 2+) Aortenklappeninsuffizienz ausgeschlossen. Die anderen oben aufgeführten Diagnosen wurden bei Aufnahme der Patienten in die Studie ebenfalls ausgeschlossen.

Die Kriterien für die Präsenz von LV-Hypertrophie sind von anderen Studien adaptiert worden, die unterschiedliche Methoden zur Berechnung des LVMM-Index angewendet haben. In der „MONICA Kohorte Augsburg“ wurde bei der Indizierung der LVMM auf

Körpergröße einen für manifeste Hypertrophie entsprechenden Schwellenwert von 139 g/m für Männer bzw. 108 g/m für Frauen vorgeschlagen [22]. Wenn LVMM auf Größe^{2,7} normalisiert wurde, ist die obere Grenze für LV-Hypertrophie nach der „Cornell Medical Center“ Studie definiert worden: 50 g/m^{2,7} für Männer und 47 g/m^{2,7} für Frauen [65, 66]. Bei der Anwendung von BSA zur Normalisierung der LV-Masse wurden die Schwellenwerte für LV-Hypertrophie nach der „MONICA Kohorte Augsburg“ [22] bei 125 g/m² für die Männer und 104 g/m² für die Frauen gesetzt, wohingegen nach der Studie vom „Cornell Medical Center“ [65, 66] die Schwellenwerte bei 117 g/m² für die Männer und 104 g/m² für die Frauen gewählt wurden.

2.4.4. Berechnung der BSA und Alter entsprechenden Normwerte für die LV-Diameter, IVSd und LA

Aus den gemessenen Werten werden nach der von Henry et al [64] vorgestellten Formel (Tabelle 1) erwartete Werte berechnet und ein Normbereich definiert, in dem sich dem Patientenalter und BSA entsprechend die Normwerte befinden sollten (Abbildung 11, Seite 45). Anschließend wird mit einer Funktion überprüft, ob die tatsächlich gemessenen Werte sich in diesem errechneten Erwartungsbereich (Referenzbereich) befinden. Falls dies der Fall ist, wird angenommen, dass die beobachteten Werte normal sind. Wenn die untere Grenze des Normbereichs unterschritten wird, werden die beobachteten Werte als verkleinert angesehen. Andernfalls, wenn die obere Grenze des Normbereichs überschritten wird, werden die beobachteten Werte als pathologisch-größer klassifiziert.

Echoparameter	Formel	Ref. Bereich
LV-EDD	$45,3 (BSA)^{1/3} - 0,03 (ALTER) - 7,2$	± 12%
LV-ESD	$28,8 (BSA)^{1/3} - 0,03 (ALTER) - 4,1$	± 18%
IVSd	$5,44 (BSA)^{1/2} + 0,03 (ALTER) + 1,5$	± 18%
LA	$28,5 (BSA)^{1/3} + 0,08 (ALTER) - 0,9$	± 18%

Tabelle 1: Formeln zur Berechnung der BSA und Alter entsprechenden Normwerte nach Henry et al [64]

2.5. Intraoperative Septumresektionen im Bereich des LV-Septums

Die Septumbiopsien wurden durch den Arzt, der den Aortenklappenersatz durchgeführt hat, entnommen. Voraussetzung für die Biopsieentnahme war die schriftliche Zustimmung des Patienten für die Entnahme und zeitlich befristete anonymisierte Lagerung und Analyse der Biopsien im Rahmen der 4H-Studie. Eine intraoperative Asservierung erfolgte nur, wenn die Biopsieentnahme zur Hypertrophiereduktion indiziert war. Nach Vorbereitung des Patienten, medianer Längssternotomie und Y-förmiger Eröffnung des Perikards erfolgte die Kanülierung des Aortenbogens und des rechten Vorhofes. Die Patienten wurden anschließend an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Nach Übergang auf extrakorporale Zirkulation

erfolgte die Einlage eines Ventkatheters über die rechte obere Pulmonalvene. Kammerflimmern wurde induziert und die Aorta ascendens wurde unterhalb des Truncus brachiocephalicus abgeklemmt und proximal der Klemme über eine Längsinzision eröffnet, die nach akoronar geführt wurde. Das Herz wurde mit blutkardioplegischer Lösung still gelegt und Entkalkung des verkalkten Klappenannulus mit dem Rangeur vorgenommen. Das Cavum des linken Ventrikels wurde mit physiologischer Kochsalzlösung gespült und der Anulus ausgemessen. Die keilförmige Exzision der Septumbiopsie aus dem hypertrophierten LV-Septum erfolgte wenige Minuten nach Induktion des Kammerflimmerns. Der Aortenklappenersatz wurde nach der Biopsieentnahme vorgenommen.

Nach Entnahme der Biopsie durch den Operateur, wurde die Biopsie gemäß dem Studienprotokoll innerhalb von 60 Sekunden oder weniger in flüssigem Stickstoff eingefroren. Um die Integrität der Biopsie zu gewährleisten, wurde die Biopsie im Labor in DHZB in einen Gefrierkühlschrank umgelagert und bei -80°C aufbewahrt. Die Umlagerung im Labor dauerte nur wenige Sekunden.

LV-Biopsien von 12 Spenderherzen (6 Frauen, 6 Männer) dienten als Kontrollen. Die Biopsien wurden in derselben Region wie bei den Studienpatienten entnommen. Als Spenderorgane wurden Herzen herangezogen, die aufgrund des Alters bzw. Herzproblemen des Spenders nicht transplantiert worden sind.

2.6. Molekularbiologische Methoden

2.6.1. Umfang der molekularbiologischen Untersuchungen

Bei 10 Patienten (ca. 11% aller Patienten) wurde die mRNA Expression von Collagen 1, 3, MMP 2 und 9 in den intraoperativ asservierten Septumbiopsien mittels RT-PCR quantifiziert. Aus technischen Gründen konnten bei einem Patienten die MMP-2 mRNA und bei einem weiteren Patienten die MMP-9 mRNA nicht zuverlässig quantifiziert werden (Kapitel 2.6.2, Seite 21). Klinische Daten für die molekularbiologisch untersuchten Patienten waren in der Studiendatenbank verfügbar. *Tabelle 2* gibt Übersicht über die GU in Bezug auf LV-Hypertrophie, Größe und Funktion, Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme.

	Gültige N	Frauen (N=5)	Männer (N=5)	p
Alter [Jahren]	10	71 ± 9,5	79 ± 4,7	0,117
BMI [kg/m ²]	10	25,1 ± 3,9	28,1 ± 2,9	0,347
BSA [m²]	10	1,69 ± 0,2	1,99 ± 0,1	0,047
LVMM [g]	10	206 ± 45,2	218 ± 38,9	0,465
LVEDD [mm]	10	44 ± 3,9	47 ± 1,8	0,293
LVESD [mm]	8	31 ± 3,3	29 ± 5,9	0,559
LVEF [%]	10	61 ± 2,2	59 ± 5,5	0,606
Kreatinin Clearance [ml/min]	10	52 ± 11,5	66 ± 21,7	0,347
Hypertonie	10	N=4	N=5	1,000
Diabetes mellitus	10	N=0	N=2	0,444
Koronarsklerose	10	N=1	N=4	0,206
COPD	10	N=0	N=1	1,000
ACE-Hemmer	10	N=2	N=3	1,000

Tabelle 2: Klinische Charakteristika der molekularbiologisch untersuchten Patienten

2.6.2. RNA Präparation, Qualitätskontrolle und Quantifizierung

RNA-Präparation

Zur Gewinnung der mRNA aus den LV-Myokardbiopsien wurden ca. 30µg tiefgefrorenes Gewebe in einem Lysis-Matrix-D-Gefäß mit 600µl RNazol versetzt und im Fast-Prep-Gerät auf Stufe 4.0 für 20sec homogenisiert. Anschließend wurde das Homogenat mit weiteren 400µl RNazol auf 1ml aufgefüllt und für 5min auf Eis inkubiert. Danach wurden die Proben 30min lang bei 4°C kräftig geschüttelt. Das Lysat, das dabei entstanden ist, wurde in ein 1,5ml großes Eppendorfgefäß aufgenommen und mit 0,2ml Chloroform versetzt. Es folgten ein Durchmischen mit dem Vortex für 2min und eine Inkubation auf Eis für 5min. Nach der Inkubation wurden die Proben für 10min bei 4°C und 14000U/min zentrifugiert. Um die RNA zu fällen, wurde die wässrige Phase abgenommen und mit dem gleichen Volumen an Isopropanol ersetzt (ca. 500µl). Die Proben wurden über Nacht bei -20°C gefällt und am nächsten Tag erneut 30min lang bei 4°C mit 14000U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert, das RNA-Pellet zweimal mit 1000µl 80%-igem Ethanol gewaschen und 5min lang

mit 8000U/min zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand nochmals dekantiert und das Pellet luftgetrocknet. Je nach Größe wurde das RNA-Pellet in 25-50µl DEPC-H₂O aufgenommen und bei -80°C gelagert.

RNA-Qualitätskontrolle mit dem Bioanalyzer

Die RNA- Qualitätskontrolle wurde mit dem Agilent RNA 6000 Nano Reagents & Supplies Kit und dem RNA 6000 Ladder von Ambion, Inc. nach dem Agilent RNA 6000 Nano Assay Protokoll durchgeführt. *Tabelle 3* beinhaltet die eingesetzten Reagenzien.

Reagenz	Hersteller
RNase ZAP*	Ambion, Inc
RNA 6000 Ladder	Ambion, Inc
RNA 6000 Nano Dye Konzentrat	Agilent Technologies
RNA 6000 Nano Marker	Agilent Technologies
RNA 6000 Nano Gel Matrix	Agilent Technologies

Tabelle 3: RNA-Konzentrationsmessung: Übersicht über die eingesetzten Reagenzien

* Um Kontaminationen zu verhindern, wurden der Chips mit RNase ZAP vor jeder Messung gereinigt.

Die Beladung der RNA Nano Chips mit den Reagenzien und Proben erfolgte in vier Schritten. Im ersten Schritt wurde die Gel-Farbstoff-Mischung zubereitet. Zu diesem Zweck wurde zunächst das Farbstoff-Konzentrat (RNA 6000 Nano Dye Konzentrat) 30min lang auf Raumtemperatur equilibriert, mit dem Vortex durchmischt und 10sec lang bei 13000U/min zentrifugiert. Anschließend wurden 65µl Gel (RNA 6000 Nano Gel Matrix) zusammen mit 1µl Farbstoff-Konzentrat in ein Eppendorfgefäß gegeben (*Abbildung 1a*). Im zweiten Schritt wurden die Chips mit der Farbstoff-Gel-Mischung beladen. Jeweils 9µl der Gel-Farbstoff-Mischung wurden in zwei Pipetierschritten in den dafür vorgesehenen Wells auf dem Chip aufgetragen (*Abbildung 1b*, links Pipetierschritt 1, rechts Pipetierschritt 2). Im dritten Schritt wurden die Chips mit 5µl des Markers (RNA 6000 Nano Marker, *Abbildung 1c*) und im vierten Schritt mit dem Ladder und den Proben beladen. Nach Vorbereitung (2-minütige Denaturierung bei 70°C, anschließend Lagerung auf Eis) wurde 1µl des Ladders (RNA 6000 Ladder) ins speziell gekennzeichnete Ladderwell auf dem Chip pipettiert (*Abbildung 1d* links) und jeweils 1µl der zu bestimmenden Proben in die Probenwells (*Abbildung 1d* rechts). Der beladene Chip wurde abschließend mit 24000U/min mit dem Vortexgerät geschüttelt und die RNA-Konzentrationsmessung und die Qualitätskontrolle vorgenommen.

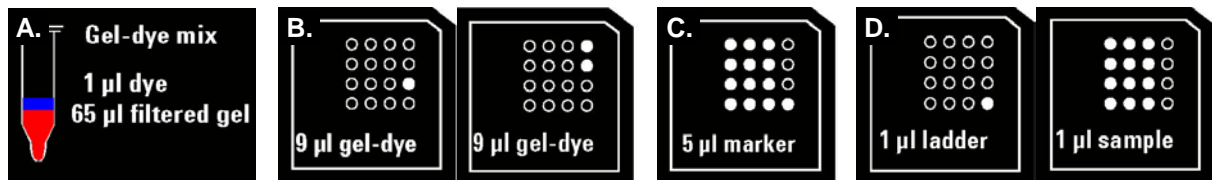
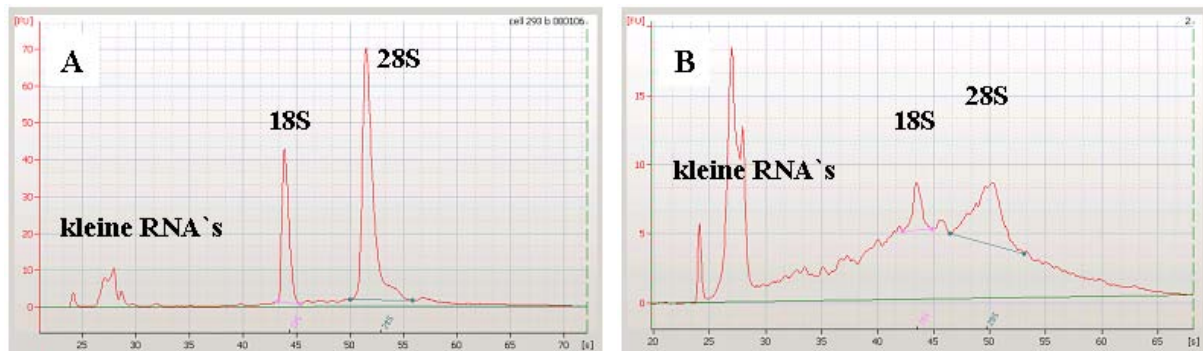


Abbildung 1: Vorbereitung und Beladen der Chips mit den Reagenzien und RNA-Proben
 Zubereitung (a) und Auftragen (b, links Pipetierschritt 1 und rechts Pipetierschritt 2) der Gel-Farbstoff-Mischung, Auftragen des Markers (c), Auftragen des Ladders (d, links) und den RNA-Proben (d, rechts). Die Abbildung wurde nach dem Agilent RNA 6000 Nano Assay Protokoll (Publikations-Nr.: G2938-90034, Letzte Aktualisierung: 11/2006, Agilent Technologies, <http://www.agilent.de>) modifiziert.

Die Integrität der isolierten RNA wurde mit dem 2100 Bioanalytiker (Agilent Technologies) sichergestellt. Das Messprinzip dieser Methode beruht auf einer elektrophoretischen Auftrennung der RNA-Fragmente nach Größe in einer Kapillare mittels photometrischer Detektion. Zur Beurteilung der RNA- Qualität dient neben dem Verhältnis 28S/18S der rRNA-Banden die so genannte RNA-Integritätsnummer (RIN), die bei optimaler RNA-Qualität Werte bei 10.0 annimmt. Die RIN repräsentiert neben dem Verhältnis 28S/18S der rRNA-Banden auch weitere Qualitätsmerkmale wie Anomalien in der 5S Region oder in der Basislinie (Abbildung 2).



RNA Fläche	348,4
RNA Konzentration	561ng/µl
rRNA Ratio (28s/18s)	2,2
RIN	10.0 (B.02.02)

RNA Fläche	356,3
RNA Konzentration	419ng/µl
rRNA Ratio (28s/18s)	3,6
RIN	3.9 (B.02.02)

Abbildung 2: RNA-Qualitätskontrolle mit Hilfe des Bioanalyzers
 Die RNA-Qualität wird anhand des 28S/18S-rRNA-Verhältnisses (Optimum bei ~2.0) und der RNA-Integritätsnummer (RIN, Optimum bei ~10.0) dokumentiert (a). Beginnende Degradation der RNA führt zu veränderten 28S/18S-Ratios und kleinen RIN-Werten (b).

Die folgenden Abbildungen zeigen eine Übersicht der Chipauswertung (Abbildung 3), sowie eine alternative gelähnliche Ergebnisdarstellung (Abbildung 4).

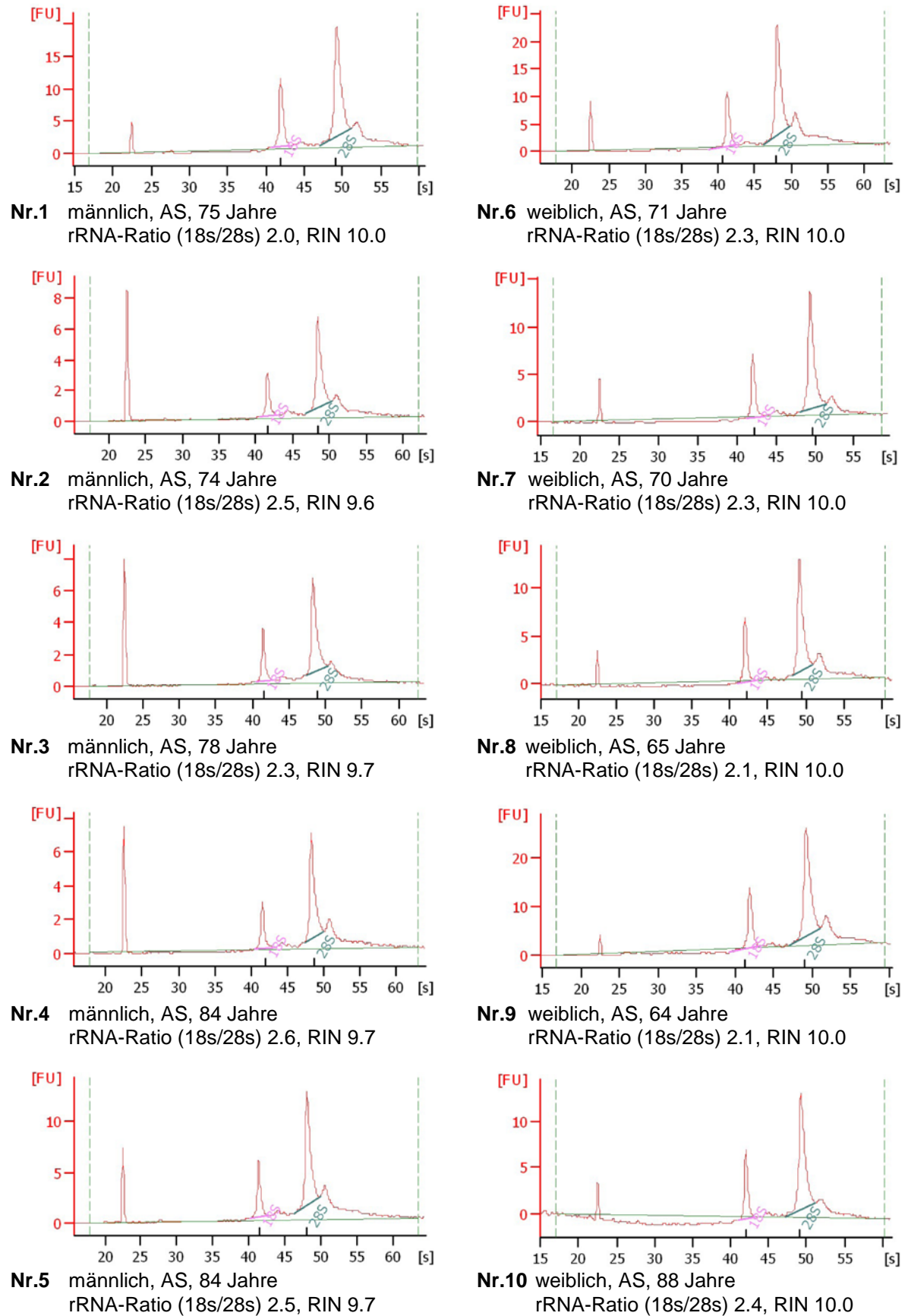


Abbildung 3: RNA-Qualitätskontrolle: Übersicht der Chipauswertung

In den gemessenen RNA-Proben wurden keine RNA-Degradata und keine Kontaminationen durch Lösungsmittel oder Proteine gefunden. Erster Peak: pre-Region (nicht immer zu sehen); zweiter Peak: Marker, fast-Region; dritter Peak: 18 s-Fragment, inter-Region; vierter Peak: 28 s-Fragment, Precursor und post-Region.

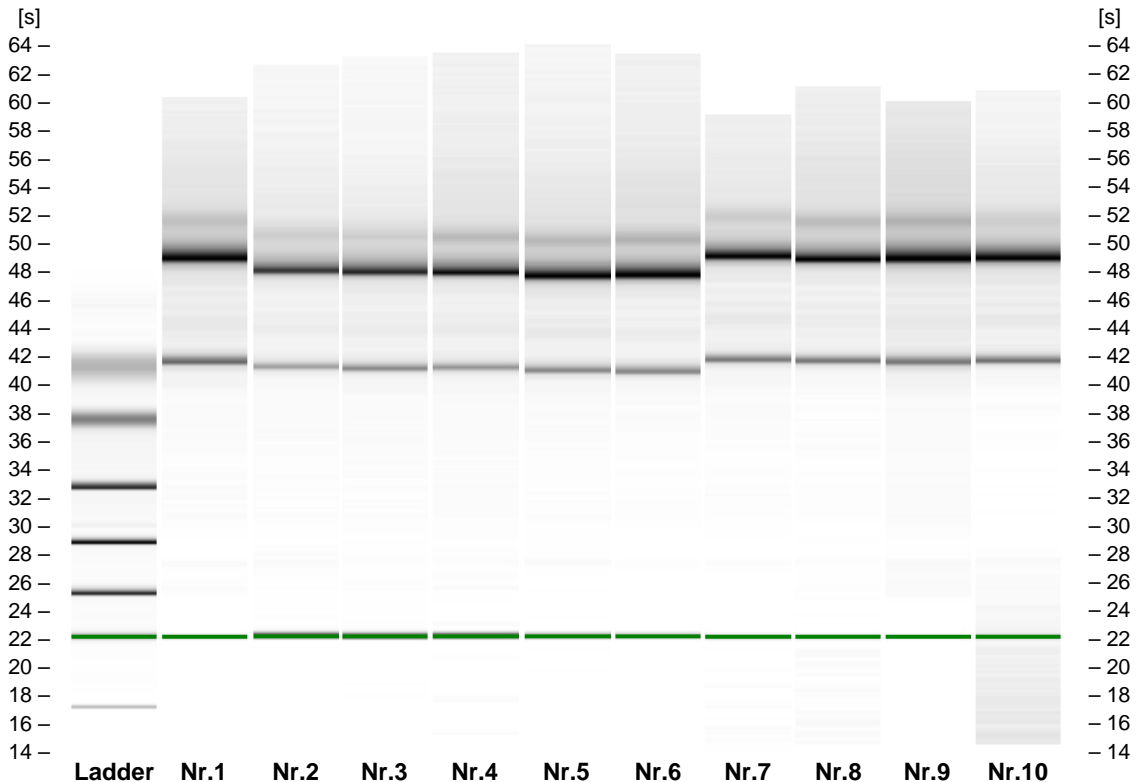


Abbildung 4: RNA-Qualitätskontrolle: Gelähnliche Darstellung der Chipauswertung
 Die RNA-Proben stammen aus 2 unterschiedlichen Chips: Chip 1 beinhaltet Messungen der RNA-Proben 2-6 und Chip 2 Messungen der RNA-Proben 1 und 7-10. In der Darstellung ist noch der Ladder aus Chip 1 zu sehen.

RNA Quantifizierung mittels real time PCR

Nach Primerdesign und -optimierung und reverser Transkription erfolgte die Quantifizierung der Genexpression von Collagen 1, 3, MMP 2, 9 und dem Referenzgen PDH mit Hilfe der „real time polymerase chain reaktion“ (kurz: real time PCR).

Das Primerdesign wurde mit Hilfe der „Universal Probe Library Essay Design“ Software (Roche Applied Science, www.roche-applied-science.com) vorgenommen. Nach Möglichkeit wurden intronüberspannende Primer gewählt, um die Amplifikation genomischer DNA zu vermeiden. Vor Verwendung wurden mit jedem genspezifischen Primerpaar* Amplifikationen einer Eichgeraden aus einem Probenpool† vorgenommen, um die optimale Annealingtemperatur, Zykluszahl und Primerverhältnis zu ermitteln.

Vor dem Reaktionsansatz für die real time PCR wurde die bereits präparierte mRNA mittels reverser Transkription in komplementäre DNA (cDNA) umgeschrieben. Zu diesem Zweck wurden die RNA-Proben zunächst auf eine Konzentration von 125ng/µl verdünnt. Jeweils 4µl der verdünnten RNA-Proben wurden mit DEPC-H₂O auf 10µl aufgefüllt, mit 2µl Random-Primer versetzt, kurz zentrifugiert, 10min lang bei 70°C inkubiert und bis zur Zugabe des Master-Mixes auf Eis abgekühlt. Der Master-Mix enthielt: 4,0µl Puffer (5-fach konzentriert),

* Forward- und Reverse-Primer

† Proben aus allen vier Gruppen: weiblich gesund, weiblich AS, männlich gesund, männlich AS

1,0µl dNTP (0,5mM), 1,0µl RNase-Inhibitor (2U/µl), 2,0µl DTT (10mM) und 1,0µl Superscript-II-Reverse-Transkriptase. Nach Zugabe von 9µl Master-Mix wurden die Proben 10min lang bei Raumtemperatur (~25°C) und dann weitere 50min bei 42°C inkubiert. Zum Stoppen der cDNA-Synthese wurde das Enzym 5min bei 95°C im Thermoblock inaktiviert und die Proben kurz auf Eis abgekühlt.

Nach der Vorbereitung des Reaktionsansatzes für die real time PCR, bestehend aus den anfangs genspezifisch designten Forward- und Reverse-Primern^{*}, 5,5µl H₂O, 12,5µl einer industriell angefertigten Master-Mix[†] und 5µl DNA[‡] wurde die PCR-Reaktion im ABI 7000 real time PCR System gestartet. Dabei wurden alle Proben in Hinsicht auf Reproduzierbarkeit im Doppelansatz gemessen. Der DNA Gehalt der untersuchten Gene wurde mit der ABI 7000 Software ermittelt und die Mittelwerte aus den beiden Messungen mit Microsoft Excel 2003 berechnet. Sowohl bei den AS-Patienten als auch bei den gesunden Referenzpatienten wurde die untersuchte Genexpression von Collagen 1,3, MMP 2 und 9 auf das Referenzgen PDH (Pyruvatdehydrogenase), das eine stabile Expression zeigt, bezogen. Die Ratio untersuchtes Gen auf Referenzgen wurde bei jeder Frau bzw. jedem Mann mit AS in einem zweiten Schritt auf den Mittelwert aus den entsprechenden normalisierten Ratios der referierten gesunden Frauen und Männern bezogen. Mit diesem Vorgehen konnte eine 2-fache Normalisierung erreicht werden: auf ein Referenzgen, dessen Expression konstant ist (im ersten Schritt) und auf eine gesunde Referenzgruppe (im zweiten Schritt). Mit der Normalisierung wurde die Messvariabilität zwar deutlich reduziert, dennoch hätten Ausreißer, die wegen suboptimaler Probenqualität (z. B. subendokardiale Fibrose, Myokardödem, etc.) zustande kommen, bei einem Stichprobenumfang von N=10 Patienten zu enormen Verzerrungen im Datenset führen können. Um die Ausreißer in einem nicht willkürlichen und systematischen Verfahren nach standardisierten Kriterien auszuschließen, wurden Korrelationen der normalisierten Genexpression mit der LVMM in Punktdiagrammen dargestellt (*Abbildung 5*). Dabei wurde angenommen, dass Werte in den Punktdiagrammen Ausreißer sind, wenn sie außerhalb der doppelten Standardabweichung um die Korrelationsgerade abweichen. Es gab bei einem Patienten eine MMP-9 Ratio >600%. Der Wert wurde als Ausreißer interpretiert und vom Datenset entfernt.

^{*} jeweils in einer Konzentration von 5pmol/µl

[†] Hersteller: ABI, Master-Mix-Komponenten: SybrGreen (Fluoreszenzfarbstoff), NTP, Taq-Polymerase

[‡] es handelt sich um die mittels reverser Transkription in cDNA umgeschriebenen RNA-Proben

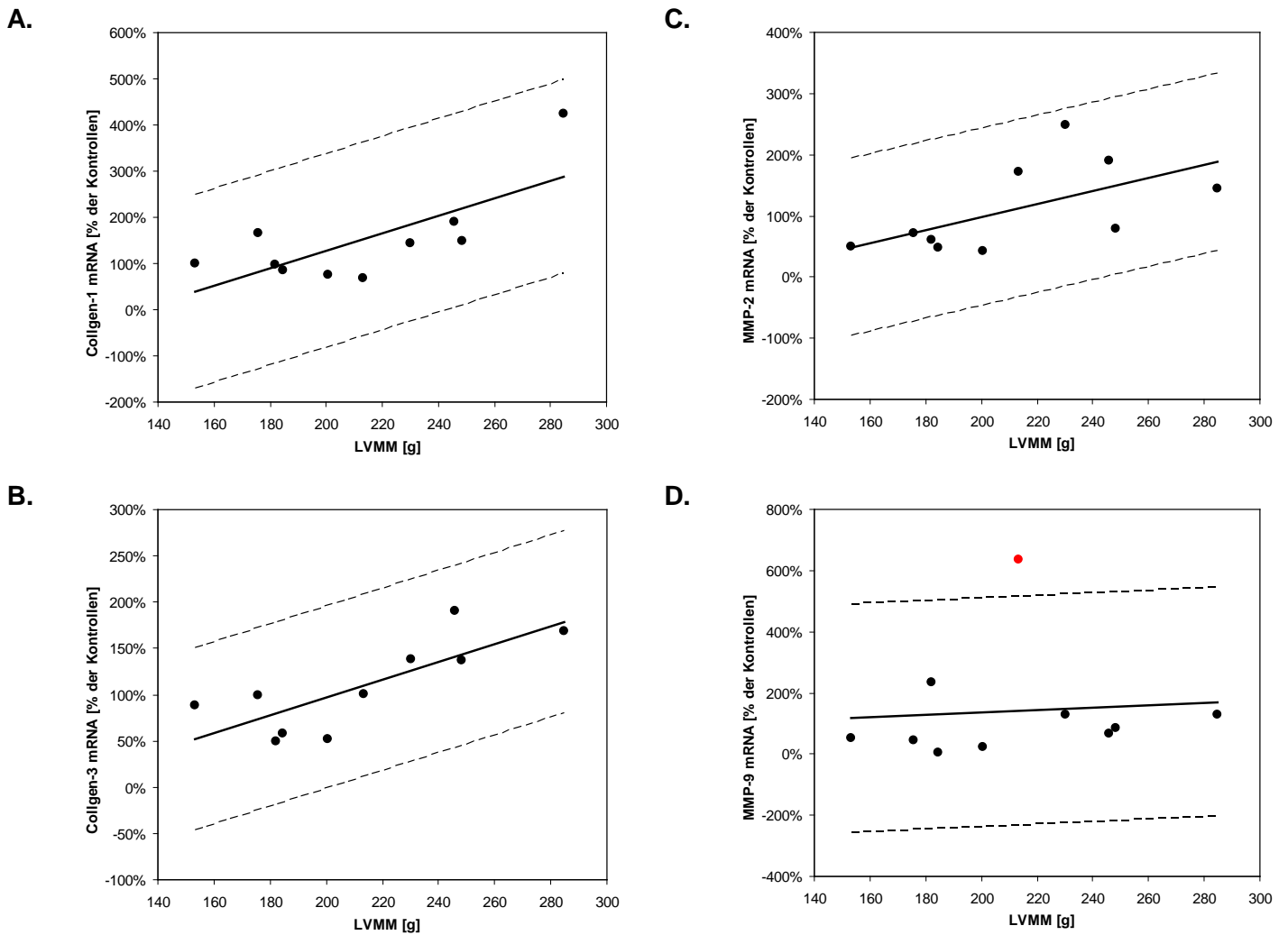


Abbildung 5: RNA Quantifizierung: Punktdiagramme zur Darstellung der Ausreißer
 Darstellung von Collagen 1 (a) und 3 (b), MMP 2 (c) und 9 (d) mRNA versus LVMM in Punktdiagrammen. Die mRNA Expression der untersuchten Gene ist als % der Kontrollen angegeben. Werte, die außerhalb der doppelten Standardabweichung um die Korrelationsgerade liegen, werden als Ausreißer interpretiert. Bei einem Patienten gibt es eine MMP-9 Ratio >600%. Der Wert wird mit roter Farbe markiert und als Ausreißer interpretiert.

2.7. Statistische Auswertungen

Zur statistischen Datenanalyse wurden die Softwareanwendungen Microsoft Excel 2003 und SPSS 15.0 eingesetzt. Bei der deskriptiven Statistik sind, sofern nicht anders angegeben, die qualitativen Daten als prozentuale Häufigkeiten und die quantitativen Daten als Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben. Die Inferenzstatistik wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests für qualitative Daten, sowie mit Hilfe des Student'schen t-Tests für unabhängige Stichproben für quantitative, normalverteilte Daten bzw. des Mann-Whitneys-U-Tests für nichtnormalverteilte Daten ausgeführt. Das Signifikanzniveau wurde jeweils auf 5% ($p < 0.05$) festgelegt. Sofern nicht gesondert im Text hingewiesen, beziehen sich die angegebenen p-Werte auf den Vergleich von Werten weiblicher und männlicher Patienten.

Für die bivariaten Korrelationen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson errechnet. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von 5% ($p < 0.05$) zugrunde gelegt. Zur Überprüfung, ob ein linearer Zusammenhang zwischen den jeweiligen Variablen vorliegt, wurden Punktdiagramme erstellt.

3. Ergebnisse

3.1. Implementierung der 4H-Datenbank

Das Back-Ende der 4H-Datenbank beinhaltet 13 datentechnisch wichtige Tabellen. Es sind auch weitere Tabellen im Datenbankcontainer vorhanden, die jedoch ausschließlich zu programminternen Zwecken genutzt werden (Performancesteigerung etc.) und datentechnisch bedeutungslos sind. In den 13 Tabellen sind insgesamt 321 Variablen enthalten. Präoperativ werden 212 Variablen (66% aller Variablen) erhoben, intraoperativ 23 Variablen (7% aller Variablen) und im postoperativen Verlauf 86 Variablen (27% aller Variablen). Weitere Einzelheiten bezüglich der Datenbankstruktur sind in *Abbildung 6* zu finden.

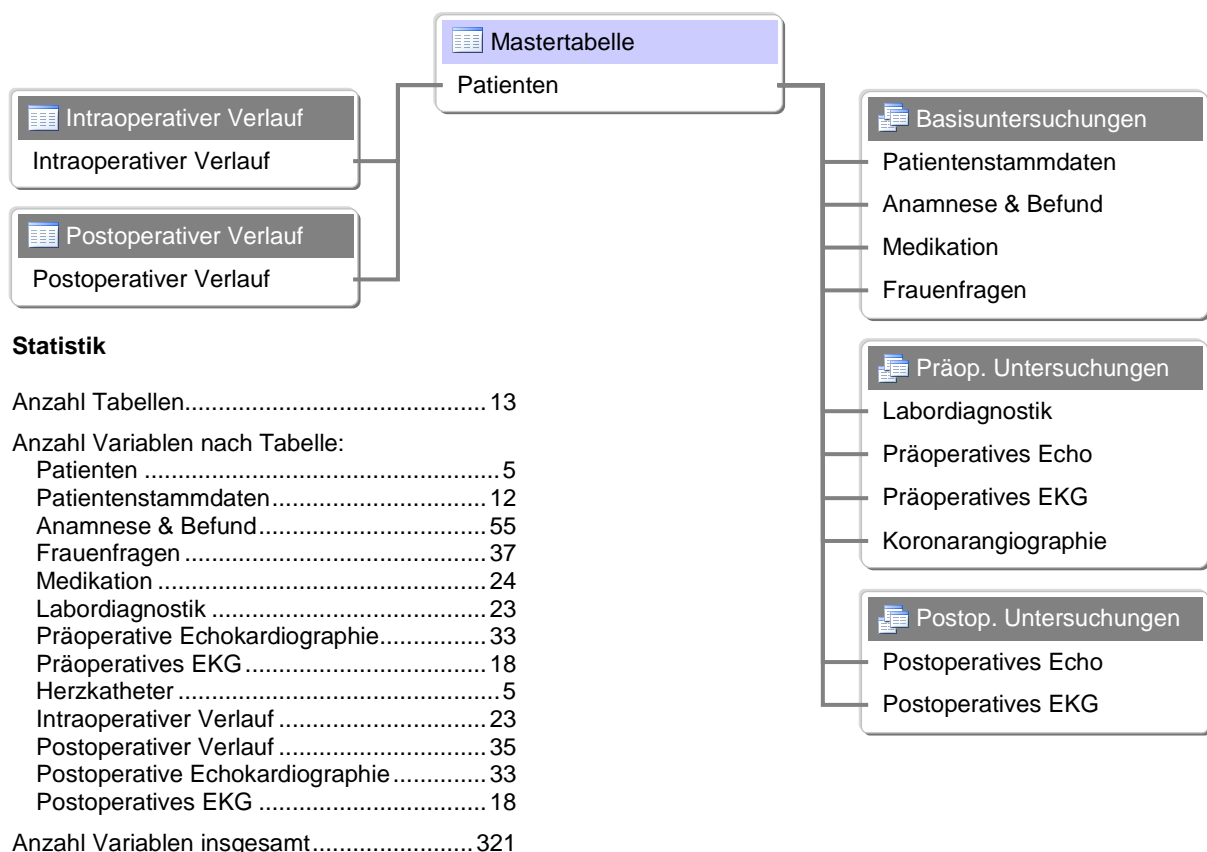


Abbildung 6: Schematische Übersicht der Datenbankstruktur

Das Front-Ende der Datenbank, in dem die grafische Oberfläche implementiert ist, besteht hauptsächlich aus 2 Modulen – Eingabedomäne und Auskunftssystem, sowie einige Formulare, die supplementäre Funktionen zur Verfügung stellen. Die Eingabedomäne, die

Werkzeuge für die Dateneingabe bereitstellt, besteht aus 2 Formularen. Im Formular „Patientenstammdaten“ erfolgt die Patientenregistrierung in der Datenbank. Es ist aus einem Eingabebereich und Navigationsleiste aufgebaut (Abbildung 7a, b). Der Eingabebereich (Abbildung 7a) beinhaltet Steuerelemente, die mit den entsprechenden Variablen in der Back-End-Datei korrespondieren. Alle für die Sicherstellung der Datenintegrität wichtigen Variablen werden dabei in roter Farbe hervorgehoben. In der Navigationsleiste (Abbildung 7b) sind zusätzliche Funktionen enthalten, die in Gruppen eingeteilt werden. Im Formular „Patientenstammdaten“ ist weiterhin eine Suchmaschine für Patienten (Abbildung 7c) implementiert und Verbindungen zu Ressourcen im Intranet des DHZB, sowie Verbindungen zur Gewebedatenbank, die der Verwaltung der intraoperativ entnommenen Biopsien dient (Abbildung 7d).

The screenshot shows the 'Patientenstammdaten' form for 'Max Mustermann' (DOB: 01.01.1950). The form is divided into several sections:

- Patientenstammdaten:** Contains fields for Name (Mustermann), Vorname (Max), Strasse, Aufnahme-Nr. (123123123), PID DHZB, Geburtsdatum (01.01.1950), gestorben am, Geschlecht (männlich), and Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch).
- Logistik:** Contains checkboxes for 'Patientenregistrierung in die 4-H-Datenbank' and 'Eingabe präoperativ erhobener Daten' (Basisdaten, Anamnese & Befund, Medikation, Frauenfragen, Labor, Herzkatheter, Präop. EKG, Präop. Echo). It also includes 'Erfassungsdatum' (01.06.2007), 'OP Tag' (05.06.2007), and 'Entlassung'.
- Datenbankverbindungen:** Contains a button for 'Patientenidentifikationsdaten aus der Gewebe Datenbank importieren'.
- Aufgaben:** Contains buttons for 'Neuer Patient eingeben', 'Aktueller Patient löschen', 'Befunde eingeben', 'Postop. EKG eingeben', and 'Frauenfragen eingeben'.
- Berichte:** Contains buttons for 'Übersicht: Datenerhebung' and 'ToDo: Checkliste "Akte bestellen"'. There is also a 'ToDo: Checkliste "Akte bestellen"' entry.
- Supplement:** Contains buttons for 'Warteschlange', 'Summary Report', and 'Statusmonitor'.

Red boxes and lines highlight specific areas: A. (bottom left of the main form), B. (bottom right of the main form), C. (search bar), and D. (top navigation bar).

Abbildung 7: Patientenregistrierung im Formular „Patientenstammdaten“

Alle Untersuchungsdaten werden im Formular „Untersuchungen“ eingetragen. Das Formular „Untersuchungen“ hat einen sehr ähnlichen Aufbau wie das Formular „Patientenstammdaten“ und besteht aus einem Arbeitsbereich (Abbildung 8a), einer Navigationsleiste (Abbildung 8b), Suchmaschine und Verbindungen zu anderen Ressourcen im Netzwerk. Die Daten von den unterschiedlichen Untersuchungen werden jeweils in Unterformularen eingetragen, die im Arbeitsbereich des Formulars „Untersuchungen“ programmatisch bei Interaktion in der Navigationsleiste geladen werden. Die Navigationsleiste stellt weiterhin einige supplementäre Funktionen zur Verfügung. Diese umfassen eine Warteschlange mit

allen Patienten, bei denen noch Untersuchungsdaten fehlen, Möglichkeit zum Ablegen von Notizen und Referenzbereiche der Laborwerte (*Abbildung 8b*).

Abbildung 8: Eingabe der Untersuchungsdaten im Formular „Untersuchungen“

Das Auskunftssystem der 4H-Datenbank stellt grundlegende Funktionen für den Patientenmanagement zur Verfügung. Es setzt sich aus zwei Formularen zusammen: zusammenfassenden Bericht („online SummaryReport“) und Statusmonitor. Der zusammenfassende Bericht stellt eine Art „elektronische Patientenakte“ dar und gibt alle Angaben über einen Patienten, die in die Eingabedomäne eingetragen wurden. Weiterhin werden im zusammenfassenden Bericht alle Berechnungen, Auswertungen und Arbeitsabläufe im Programmcode integriert. Der Statusmonitor gibt tabellarische Übersicht über alle in die 4H-Datenbank registrierten Patienten.

Die supplementären Funktionen der 4H-Datenbank umfassen eine Warteschlange, Notizen, Referenzbereiche für die Laborwerte, Verbindungen zu Ressourcen im Internet und im Intranet des DHZB. In der Warteschlange werden alle Patienten aufgeführt, bei denen die Daten einer oder mehrerer Untersuchungen nicht eingetragen wurden. Es besteht noch die Möglichkeit Notizen abzulegen. Die Notizen werden zu jedem Patienten eindeutig zugeordnet.

3.2. Qualitätssicherung und Datenschutz Besonderheiten im Datenbankdesign

Für die 4H-Datenbank wurde das sogenannte Front-End-Back-End Design beschlossen. Beim Front-End-Back-End Design wird die Datenbank in eine Back-End-Datenbank mit allen Tabellen, die die auswertungstechnisch relevanten Daten beinhalten, sowie eine Front-End-Anwendung mit allen übrigen Datenbankobjekten (Formulare, Berichte, Abfragen, etc.) aufgeteilt. Dabei erfolgt die Benutzerinteraktion ausschließlich in der Front-End-Anwendung. Alle Datentransaktionen werden dann vom Datenbankmanagementsystem ausgeführt, das sich formell zwischen dem Front-Ende und dem Back-Ende befindet, und die Daten werden schließlich ins Back-Ende übertragen. Dieses Workflow hat zur Folge, dass Strukturänderungen am Datenset, die essentiell für die Datenqualität sind, jederzeit unabhängig von Performance und Benutzerinteraktion bleiben. Somit wird vermieden, dass das Datenset durch temporäre Performanceverluste oder fehlerhafte Benutzerinteraktionen unwillkürlich verändert oder beschädigt wird.

Formal hierarchische Datenbankstruktur

Der Datenbankcontainer beinhaltet eine Mastertabelle und verwandte Tabellen. Die Tabelle Patienten ist dabei die zentrale Tabelle (Mastertabelle) der Datenbank. Sie speichert die wichtigsten personenbezogenen Patienteninformationen und verkörpert somit die Ebene der Patientenidentifikation in der Studie. Die von den klinischen Untersuchungen erhobenen Daten werden in anonymisierter Form in die verwandten Tabellen abgelegt. Zwischen der Mastertabelle und den verwandten Tabellen werden dann 1:1-Beziehungen mit referenzieller Integrität eingerichtet. Die Integritätsregel umfasst Aktualisierungs- und Löschweitergabe, die für sämtliche Beziehungen gelten.

Primärschlüsseldefinition

Als Primärschlüssel wird die Aufnahme Nummer definiert, die im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) beim letzten stationären Aufenthalt vor dem operativen Eingriff vergeben wird. Die PID wird als 9-stellige Zahl vom Typ Long Integer (speichert Zahlen von -2.147.483.648 bis 2.147.483.647 (keine Bruchzahlen) eingestellt.

Automatische Generierung der Datenbankindizes

Die Aufnahme Nummer wird an einer einzigen Stelle in die Mastertabelle Patienten eingegeben. In den verwandten Tabellen wird die Aufnahme Nummer von der Mastertabelle über Beziehungen nachgeschlagen. In diesem Prozess wird auf keiner Ebene programmatisch eingegriffen, so dass die Generierung der Datenbankindizes ausschließlich vom Datenbankmanagementsystem gesteuert wird. Die Zuordnung der anonymisierten

Untersuchungsdaten in den verwandten Tabellen zu einem Patienten erfolgt über Beziehungen zur Mastertabelle, wo alle personenbezogenen Daten abgelegt sind.

Variablen in der 4H-Studie und angewandte Datentypen in der 4H-Datenbank

Die im Rahmen der 4H-Studie erhobenen Patientendaten werden grundsätzlich zwei Variablentypen zugeordnet: kontinuierliche oder numerische Daten werden quantitativen Variablen zugeordnet, während kategoriale Daten qualitativen Variablen zugeordnet werden. Die quantitativen Variablen werden metrisch skaliert, die qualitativen Variablen werden dagegen auf einem Nominal bzw. Ordinalskala gemessen. Bei den Nominalvariablen gibt es einen besonderen Subtyp, und zwar binäre Variablen mit dichotomer Verteilung der Werte. Um die komplexe Natur der Daten gerecht in die Datenbankstruktur wiederzugeben, werden in der 4H-Datenbank folgende Datentypen eingesetzt:

- für metrisch skalierte Variablen werden Zahlenfelder und Datumsfelder eingesetzt;
- für nominal skalierte Variablen werden Textfelder eingesetzt;
- für binäre Variablen vom booleschen Typ werden Ja/Nein-Felder eingesetzt.

Um die Integrität des Datenbestandes zu gewährleisten, wird die Gültigkeit der Daten bei der Eingabe in die Front-End-Anwendung anhand der oben aufgeführten Datentypen sichergestellt.

Zeitlicher Ablauf der Datenerhebung und Sicherstellung der Gültigkeit

Die Patientendaten werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben. Basisdaten, Anamnese, Frauenfragen, Medikamente, sowie Befunde von präoperativ durchgeführten Untersuchungen, werden vor der Operation erfasst, während postoperativer Verlauf und postoperative Untersuchungsbefunde nach der Operation erhoben werden. Um die Integrität des Datenbestandes nicht zu verletzen, müssen Gültigkeitsregeln definiert werden, die eine korrekte chronologische Anordnung der Patientendaten sicherstellen. Zu diesem Zweck werden das Datum jeder Untersuchung, kurz Untersuchungsdatum, und das Datum der Operation, kurz Operationsdatum, aufgezeichnet. Die Eingabe des Untersuchungsdatums ist für den Validierungsvorgang von wichtiger Bedeutung und wird vom System erzwungen. Ebenso wichtig ist die Eingabe des Operationsdatums, die in jedem Fall vom System erzwungen wird. Die Validierung, die sich hier in die korrekte zeitliche Anordnung der Daten äußert, erfolgt anhand des Vergleichs von Untersuchungsdatum und Operationsdatum. Dabei muss bei den präoperativ erhobenen Patientendaten das Untersuchungsdatum kleiner als das Operationsdatum sein, bei den postoperativ erhobenen Patientendaten dagegen muss das Untersuchungsdatum größer als das Operationsdatum sein. Mit der so definierten Gültigkeitsregel wird sichergestellt, dass Untersuchungen, die vor der Operation gemacht werden, nicht mit postoperativen Untersuchungen verwechselt werden können.

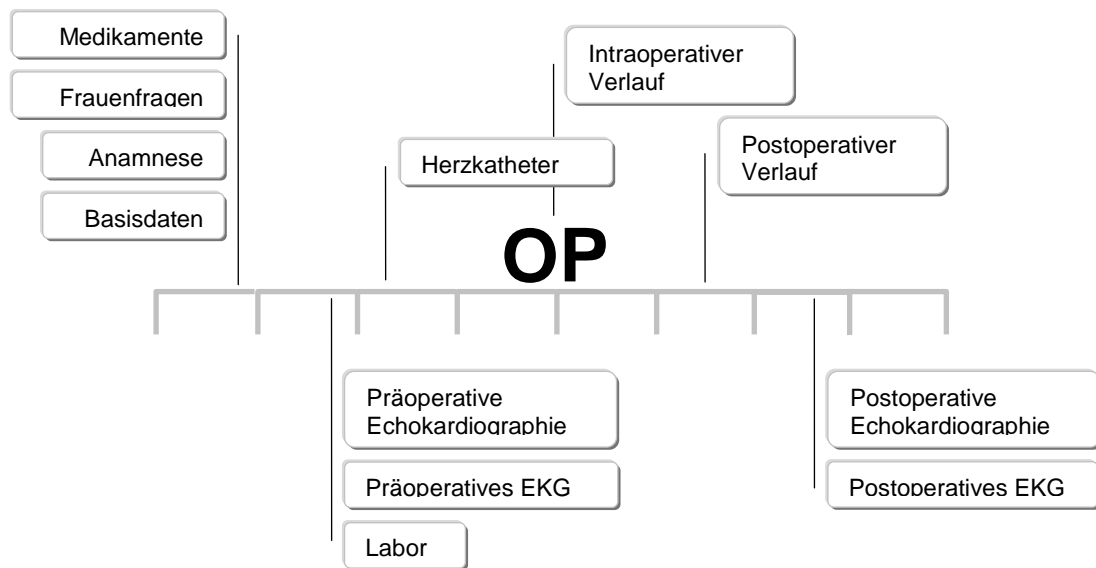


Abbildung 9: Schema der zeitlichen Validierung der Daten in der 4H-Datenbank
 Patientendaten werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben. Vor der Operation werden Patientendaten, Anamnese, Medikation, Frauenfragen, Echokardiographie, EKG, Labordiagnostik und Herzkatheter dokumentiert. Postoperativ werden Echokardiographie, sowie eventuelle früh im postoperativen Verlauf aufgetretene Komplikationen erfasst. Die Biopsieentnahme erfolgt während des operativen Eingriffs.

Geschlechterunterschiede (GU) in Klinik, Medikation und Verlauf

3.3. Demographische und anthropometrische Angaben zur Studienpopulation

Im Zeitraum vom 12.12.2004 bis zum 02.07.2007 sind aus dem Krankengut des Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) Patienten mit Aortenklappenstenose konsekutiv im Rahmen der „4-H-Studie“ untersucht worden. Insgesamt 92 Patienten haben alle vordefinierten Einschlusskriterien der Studie erfüllt (Kapitel 2.1, Seite 14). Von diesen waren 58% Frauen und 42% Männer (*Tabelle 4*). Die Frauen waren im Mittel 72 Jahre alt und die Männer waren 67 Jahre alt. Der Altersunterschied von 5 Jahren war statistisch signifikant. In Bezug auf Körpergröße, Gewicht und Körperoberfläche (BSA) waren Männer im Geschlechtervergleich signifikant größer, schwerer und hatten größere Körperoberfläche als Frauen. Der Körper-Maß-Index (BMI) betrug im Mittel 29,6 kg/m² und entsprach einem bei beiden Geschlechtern manifesten Übergewicht.

	Frauen	Männer	<i>p</i>
Anzahl (%)	53 (58%) ^a	39 (42%)	
Alter (Jahren)	72 ± 9	67 ± 11	0,028
Anthropometrie			
Körpergröße [cm]	161 ± 8	174 ± 7	0,000
Gewicht [kg]	76 ± 18	85 ± 14	0,016
Körper-Maß-Index [kg/m ²]	29,2 ± 6,2	27,9 ± 4,1	0,702
Körperoberfläche [m²]	1,84 ± 0,2	2,02 ± 0,2	0,000

Tabelle 4: Demographische und anthropometrische Angaben zur Studienpopulation

^a Anzahl der Patienten ist in absoluten Zahlen angegeben. Der prozentuale Anteil an Männern bzw. Frauen von der Gesamtgruppe ist in Klammern hinter der Anzahl der Patienten angegeben. Alle anderen Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung.

3.4. Klinischer Status der Patienten bei Aufnahme in die Studie

Symptomatik und NYHA Stadium der Herzinsuffizienz

Beide Geschlechter- Mann und Frau, hatten ähnliche Symptomatik, zumeist in der New York Heart Association (NYHA) funktionellen Klasse II oder III (*Tabelle 5*). Es gab allerdings gehäuft Ruhedyspnoe bei den Frauen. Sie hatten in Ruhe fast 4-mal häufiger Luftnot als Männer. Darüber hinaus hatte jeder fünfte Patient über Synkope oder periphere Ödeme (Armödeme, Beinödeme, etc.) in der Vorgeschichte berichtet. Ein Lungenödem ist nur bei 6% der Frauen bzw. 3% Männer aufgetreten.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Nebendiagnosen

Die Patientenpopulation hatte hinsichtlich Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus ein generell erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Hypertonie kam von allen

kardiovaskulären Risikofaktoren mit Abstand am häufigsten vor (*Tabelle 5*), sowohl bei den Frauen (81%) als auch bei den Männern (77%). Der systolische Blutdruck betrug bei den Frauen $136 \pm 18 \text{ mmHg}^*$, bei den Männern entsprechend $137 \pm 20 \text{ mmHg}$ und der diastolische Blutdruck bei den Frauen $69 \pm 14 \text{ mmHg}$ und bei den Männern $75 \pm 12 \text{ mmHg}$. Während im Geschlechtervergleich Frauen und Männer vergleichbare systolische Blutdruckwerte hatten, war der diastolische Blutdruck bei den weiblichen Patientinnen signifikant niedriger ($p < 0,04$). Hyperlipidämie kam als zweithäufigster kardiovaskulärer Risikofaktor bei 57% der Frauen und bei 46% der Männer vor. An Diabetes mellitus litten im Mittel 1/4 der Patienten. Signifikante GU waren bei den kardiovaskulären Risikofaktoren nicht zu finden.

Alle Studienpatienten wurden neben AS auch auf kardiale Begleiterkrankungen untersucht. Über Angeborene Herzfehler in der Anamnese hat ein sehr geringer Prozentsatz der Patienten berichtet. Eine Koronare Herzerkrankung im Sinne einer 1-Gefäß-Erkrankung oder 2-Gefäß-Erkrankung wurde bei 2% der Frauen und 13% der Männer in einer präoperativ durchgeführten Koronarangiographie als neuen Befund diagnostiziert. Bei diesen Patienten gab es im LV-Angiogramm keine regionalen Kontraktilitätsstörungen. Im Zusammenhang mit der Koronarobstruktion wurde bei zwei Männern (5% aller Männer) eine koronare Revaskularisation durchgeführt. Bei den Frauen ist keine Intervention durchgeführt worden. Patienten mit einer 3-Gefäß-Erkrankung oder Hauptstammstenose wurden von der Studie ausgeschlossen. Eine koinzidente Kardiomyopathie wurde ebenfalls anhand der Anamnese und der klinischen Untersuchungen ausgeschlossen. *Tabelle 5 zeigt* die Häufigkeiten von Symptomen, Risikofaktoren oder Nebendiagnosen in der Studienpopulation.

Andere nennenswerte Nebendiagnosen

Cerebrovaskuläres Ereignis im Sinne von transitorischer ischämischer Attacke (TIA), reversiblen neurologischen Defizit (RIND), prolongiertem reversiblen neurologischen Defizit (PRIND) oder Apoplex hatten die Patienten unabhängig vom Geschlecht in einem sehr geringen Ausmaß. Ähnlich waren Depressionen oder andere schwere Systemerkrankungen wie Malignome selten in der Studienpopulation zu finden und ein signifikanter GU war hier ebenfalls nicht zu beobachten. Leberzirrhose konnte darunter ausgeschlossen werden. Bei den weiblichen Patientinnen war eine Schilddrüsendysfunktion signifikant häufiger zu finden. Außerdem wurde bei den Frauen im Geschlechtervergleich ca. 2-mal häufiger eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) diagnostiziert. Der GU in Bezug auf COPD hat keine statistische Signifikanz erreicht (*Tabelle 5*).

* Alle Blutdruckwerte, sowie der Pulsdruck sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben

	Frauen (N=53)	Männer (N=39)	p
<i>Symptome der Herzinsuffizienz</i>			
Belastungsdyspnoe	81 %	74 %	0,436
Ruhedyspnoe	19 %	5 %	0,053
Synkope	26 %	21 %	0,512
Periphere Ödeme	23 %	23 %	0,961
Lungenödem	6 %	3 %	0,635
New York Heart Association funktionelle Klasse II - III	81 %	83 %	0,470
<i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</i>			
Hypertonie	81 %	77 %	0,622
Diabetes mellitus	25 %	26 %	0,903
Hypercholesterinämie	57 %	46 %	0,321
Nikotinabusus	34 %	13 %	0,000
<i>Kardiovaskuläre Nebendiagnosen</i>			
Angeborene Herzfehler	2 %	0 %	1,000
Koronare Herzerkrankung	2 %	13 %	0,080
Kardiomyopathie	0 %	0 %	N/A
Myokarditis	0 %	0 %	N/A
<i>Andere nennenswerte Nebendiagnosen</i>			
Schilddrüsenerkrankung	34 %	8 %	0,003
COPD	19 %	10 %	0,256
Leberzirrhose	0 %	0 %	N/A
Malignom	11 %	8 %	0,563
Cerebrovaskuläres Ereignis (TIA, RIND, PRIND, Apoplex)	9 %	0 %	0,070
Depression	6 %	3 %	0,635

Tabelle 5: Klinischer Status der Patienten bei Aufnahme in die Studie

N/A= nicht zutreffend, TIA = Transitorische ischämische Attacke, RIND = Reversibles ischämisches neurologisches Defizit, PRIND = Prolongiertes ischämisches neurologisches Defizit. Alle Angaben als prozentuale Häufigkeiten.

3.5. Rhythmusanalyse: tachykarde und bradykarde Rhythmusstörungen

Die überwiegende Anzahl der Patienten war im Sinusrhythmus. Bei beiden Geschlechtern waren tachykarde Rhythmusstörungen doppelt häufiger als bradykarde Rhythmusstörungen zu finden. Ein statistisch signifikanter GU bezüglich Sinusrhythmus oder Rhythmusstörungen war nicht vorhanden.

	Frauen (N=52)	Männer (N=38)	p
Sinusrhythmus	88 %	84 %	0,558
Vorhofflimmern	10 %	13 %	0,597
AV-Block	6 %	5 %	1,000
Permanenter Schrittmacher	0 %	5 %	0,176

Tabelle 6: Rhythmusanalyse: Sinusrhythmus, tachykarde und bradykarde Rhythmusstörungen

Ein permanenter Schrittmacher gab es nur bei zwei von 38 Männern (5% aller Männer).

Weitere Einzelheiten über Rhythmusstörungen gibt *Tabelle 6*.

3.6. Nierenfunktion: Kreatinin und Kreatinin-Clearance

Im Geschlechtervergleich war der Plasmakreatininwert bei den Männern größer und die Kreatinin-clearance bei den Frauen kleiner. Die Geschlechterunterschiede bezüglich Kreatinin und Kreatinin-clearance waren statistisch signifikant.

Die Kreatininwerte wurden nach der Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung nach NKF/KDOQI gematcht. Dabei waren 51% der Frauen in Stadium II und 43% in Stadium III. Von den Männern waren 41% in Stadium II und 21% in Stadium III. Nach der Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung nach NKF/KDOQI hatten Frauen präoperativ insgesamt schlechtere Nierenfunktion als Männer. Allerdings erreichten hier die Geschlechterunterschiede keine statistische Signifikanz (*Tabelle 7*).

	Frauen (N=53)	Männer (N=39)	p
Kreatinin [mg/dl]	0,94 ± 0,2	1,09 ± 0,2	0,0001
Kreatinin-Clearance [ml/min]	68,12 ± 23,5	80,94 ± 23,0	0,006
<i>Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung nach NKF / KDOQI*</i>			
Stadium II	51 %	41 %	0,346
Stadium III	34 %	21 %	0,157

Tabelle 7: Nierenfunktion

Kreatinin und Kreatinin-Clearance (oberer Tabellenabschnitt) sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Die Kreatinin-Clearance wurde nach der Cockcroft-Gault-Formel berechnet. Die Stadien der Nierenerkrankung (unterer Tabellenabschnitt) sind nach NKF/KDOQI sind als prozentuale Häufigkeiten angegeben.

* NKF / KDOQI™ = National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

3.7. Medikation bei Anamnese

In Bezug auf medikamentöse Therapie unterschieden sich Männer und Frauen kaum voneinander (Tabelle 8). Nahezu die Hälfte der Patienten erhielten unabhängig vom Geschlecht ACE-Hemmer, β -Rezeptorblocker und Diuretika. Ca^{++} -Antagonisten wurden bei 21% der Frauen und 15% der Männer verschrieben. Andere kardiovaskuläre Medikamente wie AT_1 -Antagonisten, Aldosteron-Antagonisten, Herzglykoside, Nitrate oder Antiarrhythmika wurden nur bei einem sehr geringen Prozentsatz der Patienten verordnet. 39% der Frauen und 46% der Männer erhielten eine lipidsenkende Therapie. Über der Hälfte der Patienten erhielten eine Therapie mit oralen Gerinnungshemmern, wobei Acetylsalicylsäure (ASS) am meistens eingesetzt wurde (Frauen 42%, Männer 46%). Andere Thrombozytenaggregationshemmer oder Vitamin-K-Antagonisten wurden selten eingesetzt. Insulin oder orale Antidiabetika wurden bei ca. 1/5 der Patienten verschrieben. Bei den Frauen wurde signifikant häufiger L-Thyroxin verschrieben als bei den Männern ($p < 0,01$).

	Frauen (N=52)	Männer (N=39)	p
ACE Hemmer	46 %	36 %	0,326
β -Blocker	40 %	49 %	0,428
AT_1 Antagonisten	2 %	5 %	0,574
Diuretika	54 %	46 %	0,468
Aldosteron Antagonisten	2 %	0 %	1,000
Herzglykoside	2 %	3 %	1,000
Nitrate	4 %	3 %	1,000
Ca^{++} -Antagonisten	21 %	15 %	0,485
Antiarrhythmika*	4 %	5 %	1,000
Statine	35 %	41 %	0,532
Andere Lipidsenker	4 %	5 %	1,000
ASS	42 %	46 %	0,715
Andere Plättchenhemmer	2 %	3 %	1,000
Vit.K Antagonisten	8 %	5 %	0,697
Andere Antikoagulantien	10 %	8 %	1,000
Insulin	10 %	5 %	0,694
Orale Antidiabetika	13 %	18 %	0,572
Antidepressiva	6 %	0 %	0,257
L-Thyroxin	21 %	3 %	0,009

Tabelle 8: Medikation der Patienten bei Aufnahme in die 4-H-Studie

*Andere Antiarrhythmika, darunter keine β -Blocker und Ca^{++} -Antagonisten. Die letzten werden getrennt dargestellt. **ACE** Angiotensin Konversionsenzym, **AT_1** Angiotensin II Rezeptor 1, **ASS** Acetylsalicylsäure

3.8. Intraoperativer Verlauf und Komplikationen

Die Mehrzahl der Eingriffe erfolgten gemäß den Einschlusskriterien als elektiver isolierter Aortenklappenersatz (86% der Frauen vs. 91% der Männer, $p < 0,52$). Dringlich sind 14% der

Frauen und 9% der Männer operiert worden. In Bezug auf Perfusionszeit, Aortenklammzeit und Kreislaufstillstand während der Operation gab es signifikante Geschlechterunterschiede. Die Perfusionszeit betrug bei den Frauen im Median 85 Minuten und bei den Männern 102 Minuten. Die Aorta war bei den Frauen im Median 58 Minuten und bei den Männern 72 Minuten abgeklemmt. Temporären Kreislaufstillstand von 28 Minuten gab es nur bei einer Frau (N=51). Die Männer wurden 17 Minuten länger als die Frauen perfundiert und die Aorta war bei den Männern im Geschlechtervergleich 14 Minuten länger abgeklemmt. Aortenklappenersatz (AKE) mit biologischer Prothese wurde bei 90% der Frauen vs. 71% der Männer vorgenommen. Eine mechanische Klappenprothese wurde dagegen nur bei 10% der Frauen vs. 29% der Männer eingesetzt. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde also bevorzugt eine Bioklappe eingesetzt, die Männer erhielten im Geschlechtervergleich signifikant häufiger eine mechanische Klappenprothese. Außerdem war der Klappendurchmesser bei den Männern signifikant größer als bei ihren weiblichen Vergleichspartnern. Außer AKE war eine Erweiterungsplastik der Aortenwurzel bei 12% der Frauen und 6% der Männer notwendig und Aorta ascendens ist bei 4% der Frauen und 9% der Männer gerafft worden. Weiterhin wies intraoperativ das anteriore Mitralklappensegel (AML) bei 33% der Frauen und bei 40% der Männer Verkalkungen auf, so dass bei diesen Patienten die Entkalkung des Aortenklappenannulus partiell oder ganz auf das AML erweitert worden ist. Bei einem Mann (N=35) wurde zum Ersatz der Aortenklappe die Operation nach Ross durchgeführt.

Der intraoperative Verlauf war bei den meisten Patienten weitgehend komplikationsfrei. 14% der Frauen und 20% der Männer erhielten am Ende der Operation medikamentöse Kreislaufunterstützung mit Katecholaminen. Bei instabilen Kreislaufverhältnissen war bei 6% der Frauen und 3% der Männer die Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) zur mechanischen Postkardiotomieunterstützung notwendig (*Tabelle 9*).

	Frauen (N=51)	Männer (N=35)	p
Dringlichkeit			
Electiv	86 %	91 %	0,518
Dringlich	14 %	9 %	
Perfusionszeit	85 ± 9,5	102 ± 5,3	0,001
Aortenklammzeit	58 ± 2,8	72 ± 3,0	0,001
Aortenklappenersatz			
mechanische Prothese	10 %	29 %	0,020
biologische Prothese	90 %	71 %	
Klappendurchmesser	21 ± 0,2	23 ± 0,3	0,000
Zusätzliche Eingriffe			
Wurzelerweiterungsplastik	12 %	6 %	0,464
Raffung der Aorta asc.	4 %	9 %	0,393
Entkalkung des AML	33 %	40 %	0,527
Kreislaufunterstützung bei Ende der Operation			
medikamentös (Katecholamine)	14 %	20 %	0,439
mechanisch (IABP)	6 %	3 %	0,643

Tabelle 9: Intraoperativer Verlauf und Komplikationen

Perfusionszeit, Aortenklammzeit und Klappendurchmesser sind als Median ± Standardfehler angegeben. Alle anderen Angaben sind in Prozente von Geschlecht (Spaltenprozente) angegeben.

3.9. Frühpostoperative Komplikationen und Mortalität

3.9.1. Frühpostoperative Komplikationen

Der frühpostoperative Verlauf war bei den meisten Patienten unkompliziert. Bei 6% der Patienten ist unabhängig vom Geschlecht eine Rethorakotomie wegen postoperativer Nachblutung durchgeführt worden. Nach der Operation hatten 20% der Frauen und 32% der Männer tachykarde Rhythmusstörungen im Sinne von Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern. Während präoperativ Frauen und Männer gleichermaßen Vorhofflimmern hatten (Frauen 6%, Männer 5%, Kapitel 3.5, Seite 38), hatten die Männer im frühpostoperativen Verlauf im Vergleich zu den Frauen um 12% mehr tachykarde Rhythmusstörungen. Schwerwiegende schrittmacherpflichtige bradykarde Rhythmusstörung nach der Operation hatten 2% der Frauen vs. 3% der Männer. Weitere 6% der Männer und 2% der Frauen waren im frühpostoperativen Verlauf reanimationspflichtig.

Weitere schwerwiegende frühpostoperative Komplikationen gab es nur bei einem geringen Prozentsatz der Studienpatienten. Cerebrovaskuläres Ereignis (Apoplex mit funktionell irrelevantem neurologischen Defizit bzw. leichter Apoplex mit geringgradigem Defizit und/oder leichter Aphasie) nach der Operation hatten 4% der Frauen und 3% der Männer. Postoperative respiratorische Insuffizienz hatten 6% der Männer. Im Gegensatz zu den

Männern ist bei den Frauen eine respiratorische Insuffizienz nach der Operation nicht dokumentiert worden. Infekte bzw. SIRS* hatten 6% der Frauen und 12% der Männer.

Die im frühpostoperativen Verlauf beobachteten Komplikationen sind insgesamt nur bei einem sehr kleinen Prozentsatz der Patienten aufgetreten. Es gibt subtile GU, die aber keine statistische Signifikanz erreichen können (*Tabelle 10*).

	Frauen (N=50)	Männer (N=34)	p
Rethorakotomie	6 %	6 %	1,000
Tachykarde Rhythmusstörungen	20 %	32 %	0,199
Bradykarde Rhythmusstörungen	2 %	3 %	1,000
Reanimation	2 %	6 %	0,563
Cerebrovaskuläres Ereignis	4 %	3 %	1,000
Respiratorische Insuffizienz	0 %	6 %	0,161
Infekt/SIRS	6 %	12 %	0,433
Mortalität im intra-, frühpost- und spätpostoperativen Verlauf	6 %	5 %	0,842

Tabelle 10: Frühpostoperative Komplikationen und Mortalität

3.9.2. Mortalität im intra- und frühpostoperativen Verlauf

Eine Frau (N=50 Frauen) ist während der Operation beim Abgang von der Herz-Lungen-Maschine an Herzversagen verstorben. Weiterhin gab es bei einer Frau und einem Mann (N=34 Männer) schwerwiegende postoperative Komplikationen, so dass diese Patienten an den Folgen eines im frühpostoperativen Verlauf aufgetretenen Herzversagens verstorben sind. Eine Frau und ein Mann sind im spätpostoperativen Verlauf verstorben. In Bezug auf die Mortalität gibt es keine statistisch signifikanten Geschlechterunterschiede (*Tabelle 10*).

* SIRS Systemic Inflammatory (Immune)Response Syndrome

Morphologische Unterschiede in der Reaktion des linken Ventrikels auf Druckbelastung präoperativ und im frühpostoperativen Verlauf

3.10. Morphologie von Aorten- und Mitralklappe

Alle Patienten hatten gemäß den Einschlusskriterien eine hochgradige operationspflichtige Aortenklappenstenose und keine weiteren operationspflichtigen Vitien. Dabei war die Aortenklappe unabhängig vom Geschlecht ($p < 0,97$) in 15% der Fälle bikuspid angelegt. Neben der Stenose als führendes Vitium war Grad I Insuffizienz an der Aortenklappe bei der Hälfte der Patienten und Grad II Insuffizienz in einem sehr geringen Prozentsatz (im Mittel 7%) vorhanden.

Frauen hatten in der präoperativen Echokardiographie doppelt so häufig wie Männer eine leichtgradige Mitralklappenstenose (Ringverkalkung). Mitralklappeninsuffizienz Grad I wiesen 73% der Frauen und 59% der Männer und Grad II Insuffizienz 2% der Frauen und 3% der Männer auf. Diese Unterschiede erreichten keine statistische Signifikanz.

Höhergradige Aortenklappeninsuffizienz sowie sonstige höhergradige Mitralklappenvitien sind nicht festgestellt worden und in der Darstellung nicht enthalten. Weitere Einzelheiten bezüglich Aorten- und Mitralklappenvitien sind in der *Tabelle 11* zu finden.

	Frauen (N=53)	Männer (N=39)
Aortenklappenstenose		
hochgradig	100 %	100 %
Bikuspide Aortenklappe ($p < 0,969$)	15 %	15 %
Aortenklappeninsuffizienz ($p < 0,894$)		
Grad I	51 %	51 %
Grad II	8 %	5 %
Mitralklappenstenose ($p < 0,265$)		
leichtgradig	15 %	8 %
Mitralklappeninsuffizienz ($p < 0,365$)		
Grad I	73 %	59 %
Grad II	2 %	3 %

Tabelle 11: Morphologie von Aorten- und Mitralklappe in der präoperativen Echokardiographie

3.11. GU in der Morphologie des Myokards vor AKE

3.11.1. Geschlechtervergleich in der präoperativen Echokardiographie

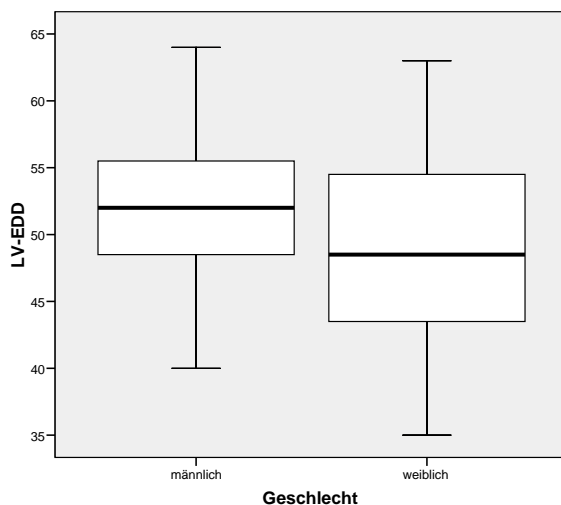
In *Tabelle 12* werden ausgewählte präoperativ gemessene echokardiographische Parameter im Geschlechtervergleich dargestellt.

	Frauen (N=53)	Männer (N=39)	p
LV-EDD [mm]	49 ± 7,2	52 ± 5,6	0,033
LV-ESD [mm]	32 ± 7,6	33 ± 8,7	0,627
LV-HWd [mm]	12 ± 1,2	12 ± 1,4	0,352
IVSd [mm]	13 ± 1,4	13 ± 1,4	0,568
LA [mm]	41 ± 4,8	41 ± 4,4	0,897
LV-EF [%]	58 ± 9,2	56 ± 9,3	0,172
RV-EF [%]	52 ± 7,2	55 ± 8,5	0,073
FS [%]	35 ± 10,6	37 ± 10,6	0,418
Aortenwurzel [mm]	23 ± 2,0	25 ± 1,7	0,006
Aortenwurzel Index [mm/BSA]	13 ± 1,6	12 ± 1,2	0,034
Aorta ascendens [mm]	36 ± 5,5	38 ± 5,2	0,076

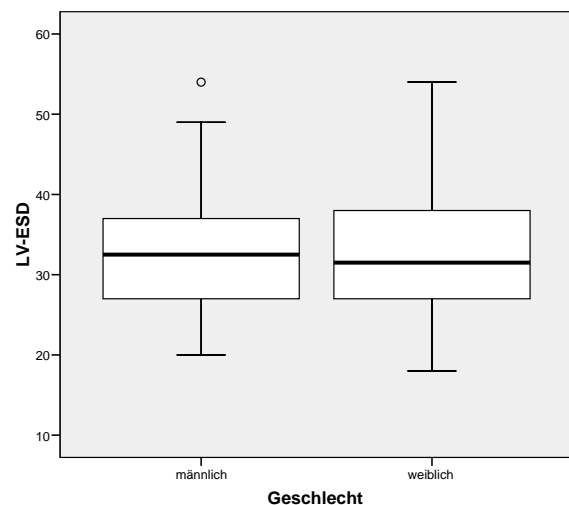
Tabelle 12: Präoperativ ausgewählte echokardiographische Parameter

LV-EDD Linksventrikulärer Durchmesser enddiastolisch; **LV-ESD** Linksventrikulärer Durchmesser endsystolisch; **LV-HWd** Linksventrikuläre Hinterwanddicke enddiastolisch; **IVSd** Interventrikuläre Septumdicke enddiastolisch; **LA** Linkes Atrium; **LV-EF** Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; **RV-EF** Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; **FS** Fraktionales Shortening; **LVMM** Linksventrikuläre Muskelmasse; **BSA** Körperoberfläche („Body Surface Area“).

Bei den Frauen werden signifikant kleinere LV-EDD als Männer (Abbildung 10a) gemessen. LV-ESD ist im Geschlechtervergleich bei den Frauen ebenfalls kleiner (Abbildung 10b), dennoch erreicht der beobachtete Geschlechterunterschied keine statistische Signifikanz.



A. Geschlechterunterschiede LV-EDD



B. Geschlechterunterschiede LV-ESD

Abbildung 10: LV-Diameter in der präoperativen Echokardiographie

Boxplots für LV-EDD (Abb. 6a, Geschlechterunterschied $p < 0,03$) und LV-ESD (Abb. 6b, $p < 0,62$) bei Frauen (N=53) und Männern (N=39) mit Aortenstenose.

In Bezug auf interventrikuläre Septumdicke enddiastolisch (IVSd) und linksventrikuläre Hinterwanddicke enddiastolisch (LV-HWd) unterscheiden sich Männer und Frauen nicht voneinander. Auch die Geschlechterunterschiede hinsichtlich der Ejektionsfraktionen sind nicht signifikant: Frauen haben eine um 2% größere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) als Männer, während die Männer eine um 3% größere rechtsventrikuläre

Ejektionsfraktion (RV-EF) als Frauen haben. Die Fractional Shortening (FS) ist bei Männern im Geschlechtervergleich ein wenig größer. Aortenwurzel ($p < 0,006$) und Aorta ascendens ($p < 0,08$) sind bei Männern größer im Vergleich zu den Frauen.

3.11.2. GU bei ausgewählten präoperativ gemessenen echokardiographischen Parameter nach Normalisierung auf BSA und Alter

Wenn man die Echokardiographien von Männern und Frauen nur im Vergleich der Gruppenmittelwerte beobachtet, ergeben sich in einigen Variablen GU. Diese repräsentieren aber nur Veränderungen in der Gesamtheit der Geschlechter. Interindividuelle Unterschiede und Verteilung der Patienten eines Geschlechts werden dabei nicht erfasst. Diese interindividuellen Unterschiede können jedoch zum besseren Verständnis beitragen, wie die GU zustande kommen. Deshalb sollen im Folgenden Untergruppen innerhalb der Vergleichsgruppen der Frauen und Männer gebildet werden, je nachdem ob es sich um Norm- oder pathologisch veränderte Werte handelt (*Abbildung 11*). Da krankheitsinduzierte Veränderungen bei AS immer zu Größen- oder Massezunahme des Herzens führen, werden die Werte, die unterhalb des Normbereichs liegen, mit den Normwerten zusammengefasst. Diejenigen Werte, die oberhalb des Normbereichs fallen, werden als pathologisch vergrößert angesehen.

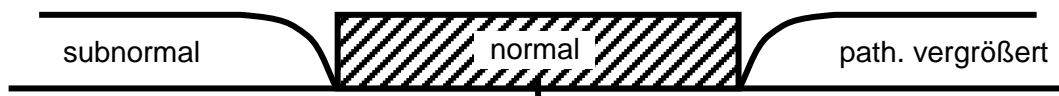


Abbildung 11: Verteilung der beobachteten Werte in Norm- und pathologischen Werten

Alle Bereiche werden mit der Formel nach Henry et al berechnet. Der schraffierte Bereich in der Mitte markiert den Normbereich. Es wird angenommen, dass alle beobachteten Werte, die sich in diesem Bereich befinden, Normwerte sind. Weiterhin wird angenommen, dass die beobachteten Werte, die die untere Grenze des Normbereichs unterschritten subnormal sind. Wenn die obere Grenze des Normbereichs überschritten wird, handelt es sich um pathologisch vergrößerte Werte.

Aus der Einordnung der beobachteten LV-EDD in Norm- und pathologischen Werten nach Henry et al wird ersichtlich, dass präoperativ unabhängig vom Geschlecht ca. 2/3 der Werte im Normbereich (normal und subnormal) liegen. Die pathologisch vergrößerten LV-EDD machen 1/3 aller Werte aus. Die Verteilung der LV-ESD Werte ist sehr ähnlich der Verteilung der LV-EDD Werte: 2/3 der Werte sind normal und subnormal und 1/3 sind pathologisch vergrößert. Geschlechterunterschiede sind in Betracht auf die Verteilung der Werte in Norm- und pathologischen Werten sowohl bei LV-EDD ($p < 0,85$) als auch bei LV-ESD ($p < 0,98$) nicht vorhanden. (*Tabelle 13*).

Bezüglich IVSd liegt der überwiegende Anteil der Werte im Normbereich. Die Frauen haben im Geschlechtervergleich um 4% mehr Normwerte als ihre männlichen Vergleichspartner. IVSd ist pathologisch vergrößert bei 37% der Frauen und bei 41% der Männer. LA liegt bei

beiden Geschlechtern weitgehend im Normbereich. Der Anteil an pathologisch vergrößerten LA Werten bei den Männern beträgt 11% und bei den Frauen 6% (um 5% weniger als bei den Männern). Die Verteilung der IVSd und LA in Norm- und pathologischen Werten nach Henry et al ist bei beiden Geschlechtern zugunsten der Normwerte. Im präoperativen Vergleich sind nur bei einem kleinen Teil der Patienten IVSd und LA pathologisch verändert, wobei Frauen insgesamt weniger pathologische Veränderungen zeigen als Männer.

	Frauen (N=53)	Männer (N=39)	p
LV-EDD			
normal und subnormal	63 %	62 %	0,851
path. vergrößert	37 %	38 %	
LV-ESD			
normal und subnormal	66 %	66 %	0,984
path. vergrößert	34 %	34 %	
IVSd			
normal und subnormal	63 %	59 %	0,663
path. vergrößert	37 %	41 %	
LA			
normal und subnormal	94 %	89 %	0,431
path. vergrößert	6 %	11 %	

Tabelle 13: Verteilung präoperativ gemessener Echoparameter als Norm- und path. vergrößerte Werte
LV-EDD Linksventrikulärer Durchmesser enddiastolisch; **LV-ESD** Linksventrikulärer Durchmesser endsystolisch; **IVSd** Interventrikuläre Septumdicke enddiastolisch; **LA** Linker Vorhof.

3.12. GU in der Morphologie des Myokards nach AKE

3.12.1. Geschlechtervergleich in der frühpostoperativen Echokardiographie

In *Tabelle 14* werden ausgewählte frühpostoperativ gemessene echokardiographische Parameter im Geschlechtervergleich dargestellt.

	Frauen (N=46)	Männer (N=32)	p
LV-EDD [mm]	44 ± 6,8	50 ± 7,1	0,001
LV-ESD [mm]	29 ± 6,8	34 ± 8,7	0,027
LV-HWd [mm]	12 ± 1,4	12 ± 1,6	0,715
IVSd [mm]	13 ± 1,4	13 ± 1,2	0,552
LA [mm]	40 ± 2,4	40 ± 5,0	0,463
LV-EF [%]	58 ± 10,1	56 ± 10,0	0,289
RV-EF [%]	54 ± 8,1	54 ± 6,5	0,725
FS [%]	35 ± 10,1	33 ± 10,1	0,644
Aortenwurzel [mm]	22 ± 1,8	23 ± 1,0	0,018
Aortenwurzel Index [mm/BSA]	12 ± 1,7	11 ± 1,0	0,134
Aorta ascendens [mm]	31 ± 1,8	30 ± 0,0	0,285

Tabelle 14: Postoperativ ausgewählte echokardiographische Parameter

LV-EDD Linksventrikulärer Durchmesser enddiastolisch; **LV-ESD** Linksventrikulärer Durchmesser endsystolisch; **LV-HWd** Linksventrikuläre Hinterwanddicke enddiastolisch; **IVSd** Interventrikuläre Septumdicke enddiastolisch; **LA** Linkes Atrium; **LV-EF** Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; **RV-EF** Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; **FS** Fraktionales Shortening; **LVMM** Linksventrikuläre Muskelmasse; **BSA** Körperoberfläche („Body Surface Area“).

Wie in der präoperativen Echokardiographie sind auch frühpostoperativ Differenzen in den LV-Diametern erkennbar. Bei den Frauen werden im Vergleich zu den Männern frühpostoperativ kleinere LVEDD gemessen. Zudem ist der GU bei den gemessenen Werten statistisch signifikant (*Abbildung 12a*). Der LVESD, der präoperativ im Geschlechtervergleich bei den Frauen ohne statistische Signifikanz kleiner war, bleibt auch frühpostoperativ bei der Frau kleiner als beim Mann. Dabei ist der GU frühpostoperativ (5 mm) signifikant und ca. 5-mal größer als der präoperativ (1 mm) beobachtete (*Abbildung 12b*).

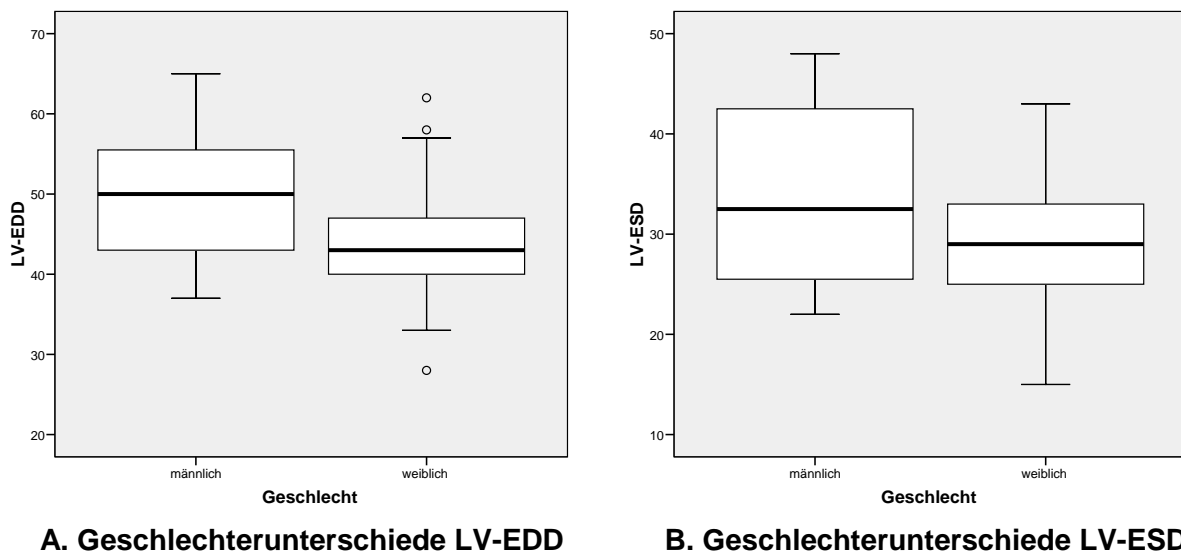


Abbildung 12: LV-Diameter in der postoperativen Echokardiographie
 Boxplots für LV-EDD (*Abb. 8a*, Geschlechterunterschied $p < 0,001$) und LV-ESD (*Abb. 8b*, $p < 0,03$) bei Frauen ($N=46$) und Männern ($N=32$) mit Aortenstenose.

Die Wanddicken sind bei beiden Geschlechtern gleich. Frühpostoperativ haben die Frauen im Geschlechtervergleich etwas bessere LVEF, dennoch reichen die beobachteten Unterschiede nicht aus, um signifikant zu werden. RVEF ist bei beiden Geschlechtern gleich. FS, das präoperativ bei den Männern um 2% größer war, ist im frühpostoperativen Verlauf nach AKE bei den Frauen unverändert geblieben und bei den Männern gesunken, so dass im frühpostoperativen Geschlechtervergleich FS bei den Männern kleiner ist.

3.12.2. GU bei ausgewählten frühpostoperativ gemessenen echokardiographischen Parameter nach Normalisierung auf BSA und Alter

Die enddiastolischen auf BSA und Alter normalisierten LV-Diameter sind frühpostoperativ bei 88% der Frauen normal und subnormal. Bei den Männern dagegen sind nur 66% der LV-EDD Werte Normwerte. Der Anteil an pathologisch vergrößerten LV-EDD ist bei den

weiblichen Patientinnen 12% und um 22% weniger als bei Ihren männlichen Vergleichspartnern (34%). Die endsystolischen LV-Diameter liegen bei 84% der Frauen und 65% der Männer im Normbereich. LV-ESD ist bei 16% der Frauen und bei 35% der Männer pathologisch vergrößert. Der frühpostoperative Geschlechtervergleich zeigt, dass bei den Männern der Anteil an pathologisch vergrößerten LV-EDD Werten signifikant größer als bei den Frauen ist. Außerdem haben Männer im Vergleich zu den Frauen 2-fach häufiger pathologisch vergrößerte LV-ESD (*Tabelle 15*).

In Bezug auf IVSd sind bei den Frauen 59% der Werte und bei den Männern 70% der Werte im Normbereich. IVSd ist im frühpostoperativen Geschlechtervergleich bei 41% der Frauen und bei 30% der Männer pathologisch vergrößert. LA liegt bei beiden Geschlechtern weitgehend im Normbereich. Während bei den Männern frühpostoperativ keine pathologisch vergrößerten LA Werte gemessen werden, ist der Anteil an pathologisch vergrößerten LA Werten bei den Frauen 5%. Die Verteilung der IVSd und LA in Norm- und pathologischen Werten ist bei beiden Geschlechtern zugunsten der Normwerte. Im frühpostoperativen Vergleich sind bei einem kleinen Teil der Patienten IVSd und LA pathologisch verändert, wobei Frauen mehr pathologische Veränderungen zeigen als Männer. Die Frauen, die präoperativ insgesamt weniger pathologisch veränderte IVSd und LA als die Männer hatten, zeigen im frühpostoperativen Vergleich den entgegengesetzten Trend und haben einen größeren Anteil an pathologisch veränderten IVSd und LA Werten als die Männer. Alle Geschlechterunterschiede bezüglich IVSd und LA haben keine statistische Signifikanz (*Tabelle 15* und *Tabelle 13*, Seite 46).

	Frauen (N=46)	Männer (N=32)	P
LV-EDD			
normal und subnormal	88 %	66 %	0,023
path. vergrößert	12 %	34 %	
LV-ESD			
normal und subnormal	84 %	65 %	0,107
path. vergrößert	16 %	35 %	
IVSd			
normal und subnormal	59 %	70 %	0,404
path. vergrößert	41 %	30 %	
LA			
normal und subnormal	95 %	100 %	0,298
path. vergrößert	5 %	0 %	

Tabelle 15: Verteilung frühpostoperativ gemessener Echoparameter als Norm- und path. vergrößerte Werte **LV-EDD** Linksventrikulärer Diameter enddiastolisch; **LV-ESD** Linksventrikulärer Diameter endsystolisch; **IVSd** Interventrikuläre Septumdicke enddiastolisch; **LA** Linker Vorhof.

3.13. GU im Myokardremodeling

Im Folgenden wird über klinische GU bezüglich Hypertrophie und LV-Geometrie berichtet.

3.13.1. GU in Hypertrophieprävalenz und –regression

Die Ausprägung der linksventrikulären Myokardhypertrophie (LVH) ist geschlechtsabhängig bei Patienten mit AS. Frauen haben präoperativ absolut eine niedrigere LV-Muskelmasse als Männer, aber nach Normalisierung auf Körperoberfläche entfällt der GU (Tabelle 16). Setzt man die LVMM jedoch in Bezug zu alters- und geschlechtskorrigierten Normalwerte, zeigt sich, dass Frauen häufiger eine LVH als Männer aufweisen. Präoperativ beträgt bei den Frauen die LVH-Prävalenz 86%. Bei den Männern dagegen ist präoperativ je nach Schwellenwert (Kapitel 2.4.4, Seite 14) LVH bei 64-77% der Fälle präsent. Der Geschlechtervergleich innerhalb der Studienpopulation zeigt also, dass Frauen präoperativ signifikant häufiger von einer LVH betroffen sind. In drei der vier unterschiedlichen Methoden zur Identifizierung manifester Myokardhypertrophie erreicht der GU statistische Signifikanz.

Im frühpostoperativen Verlauf nach AKE nehmen die GU in der Prävalenz für LVH ab, so dass die statistische Signifikanz verloren geht. Eine LVH ist frühpostoperativ bei 45-73% der Frauen vs. 35-52% der Männer nachweisbar. Die GU sind im Gegensatz zu den präoperativen Unterschieden nur in einem der vier Methoden zur Identifizierung von LVH grenzwertig signifikant. Die LVMM nimmt im frühpostoperativen Verlauf nach AKE bei den Männern um 31 Gramm und bei den Frauen um 45 Gramm ab. Frühpostoperativ resultiert also bei den Frauen im Vergleich zu den Männern eine um den Faktor 1,5 vergrößerte Abnahme der LVMM.

	vor AKE		nach AKE		p-Wert	
	Frauen (N=51)	Männer (N=39)	Frauen (N=37)	Männer (N=23)	GU vor AKE	GU nach AKE
LVMM [g]	249 ± 64	274 ± 57	204 ± 48	243 ± 63	0,053	0,017
LVMM/BSA [g/m ²]	136 ± 31	136 ± 28	111 ± 23	119 ± 29	0,949	0,239
Prävalenz für linksventrikuläre Hypertrophie bei Patienten mit Aortenstenose						
^a Korrigiert für Körpergröße	86 %	64 %	73 %	35 %	0,014	0,004
^b Korrigiert für Körpergröße ^{2,7}	86 %	77 %	65 %	52 %	0,250	0,329
^c Korrigiert für BSA	86 %	56 %	45 %	36 %	0,001	0,428
^d Korrigiert für BSA	86 %	69 %	49 %	48 %	0,050	0,951

Tabelle 16: Hypertrophieprävalenz bei Patienten mit AS vor und nach AKE

AKE Aortenklappenersatz; **LVMM** linksventrikuläre Muskelmasse

^a Definiert als LVMM/Körpergröße >139 g/m bei Männern und >108 g/m bei Frauen

^b Definiert als LVMM/Körpergröße^{2,7} >50 g/m^{2,7} bei Männern und >47 g/m^{2,7} bei Frauen

^c Definiert als LVMM/BSA >125 g/m² bei Männern und >104 g/m² bei Frauen

^d Definiert als LVMM/BSA >117 g/m² bei Männern und >104 g/m² bei Frauen

^{a,c} Schwellenwerte für Myokardhypertrophie nach der MONICA Kohorte Augsburg

^{b,d} Schwellenwerte für Myokardhypertrophie nach Cornell Medical Center

Die p-Werte repräsentieren GU, die sich bei Männer-Frauen-Vergleichen vor und nach AKE ergeben. LVMM und LVMM/BSA sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Alle anderen Werte sind als prozentuale Häufigkeiten angegeben.

3.13.2. Geschlechtsspezifische Veränderungen der LV-Diameter nach AKE

Nach Adjustierung des enddiastolischen LV-Diameters auf BSA und Alter wird ersichtlich, dass präoperativ bei den Männern 62% der Werte normal und subnormal sind, während 38% der Werte pathologisch vergrößert sind. Das Verhältnis normal zu pathologisch vergrößert bleibt bei den Männern im frühpostoperativen Verlauf fast unverändert: 66% der Werte sind normal und 34% sind pathologisch vergrößert. Frühpostoperativ sinkt der Anteil an pathologisch vergrößerten Werten zugunsten der Normwerte nur um 4%. Bei den Männern werden also die präoperativ pathologisch vergrößerten LV-EDD nach AKE nur geringfügig in Richtung Normwert verändert (*Abbildung 13a*).

Vergleichbar mit den Männern ist präoperativ bei 63% der Frauen LV-EDD normal und bei 37% pathologisch vergrößert. Im Gegensatz zu den Männern ändert sich bei den Frauen frühpostoperativ die Relation Norm- zu pathologisch vergrößerten Wert deutlich zugunsten des Normwertes. 88% der Frauen haben nach AKE normale und nur noch 12% pathologisch vergrößerte LV-EDD. Der Anteil an pathologisch vergrößerten Werten wird nach AKE um ca. 25% zugunsten der Normwerte reduziert. Der präoperativ pathologisch vergrößerte LV-EDD kehrt bei den Frauen nach AKE deutlich in den Normbereich zurück (*Abbildung 13c*).

Wie bei LV-EDD ist der systolische LV-Diameter nach Adjustierung auf BSA und Alter bei 66% der männlichen Patienten präoperativ normal und subnormal und bei 34% pathologisch vergrößert. Frühpostoperativ ist LV-ESD bei 65% der Männer normal und bei 35% pathologisch vergrößert. Nach AKE wird der systolische LV-Diameter bei den Männern nur geringfügig oder gar nicht normalisiert (*Abbildung 13b*).

Parallel ist LV-ESD bei 66% der weiblichen Patientinnen präoperativ normal und bei 34% pathologisch vergrößert. Dieses Verhältnis ändert sich nach AKE, so dass bei 84% der Frauen normale endsystolische LV-Diameter gemessen werden und nur noch bei 16% pathologisch vergrößerte. LV-ESD verändert sich also bei den Frauen im frühpostoperativen Verlauf deutlich in Richtung Normwert, wie dies die 18%-ige Reduktion der pathologisch vergrößerten LV-ESD zugunsten der Normwerte zeigt (*Abbildung 13d*).

Vor AKE werden vergleichbar bei 2/3 der Frauen und 2/3 der Männer die LV-Diameter (LV-EDD, LV-ESD) normal und subnormal und bei einem weiteren 1/3 pathologisch vergrößert gemessen. Im Gegensatz zu den Männern verändert sich nach AKE bei den Frauen die Relation Norm- zu pathologisch vergrößertem Wert deutlich zugunsten des Normwertes. So haben frühpostoperativ nur noch ein geringer Anteil der weiblichen Patientinnen (ca. 1/6) pathologisch vergrößerte LV-Diameter. Parallel werden vor und nach AKE unverändert bei einem Drittel der Männer pathologisch vergrößerte LV-Diameter gemessen. Im Geschlechtervergleich kehren bei den Frauen die präoperativ pathologisch vergrößerten LV-Diameter nach AKE 2-fach häufiger in den Normbereich zurück.

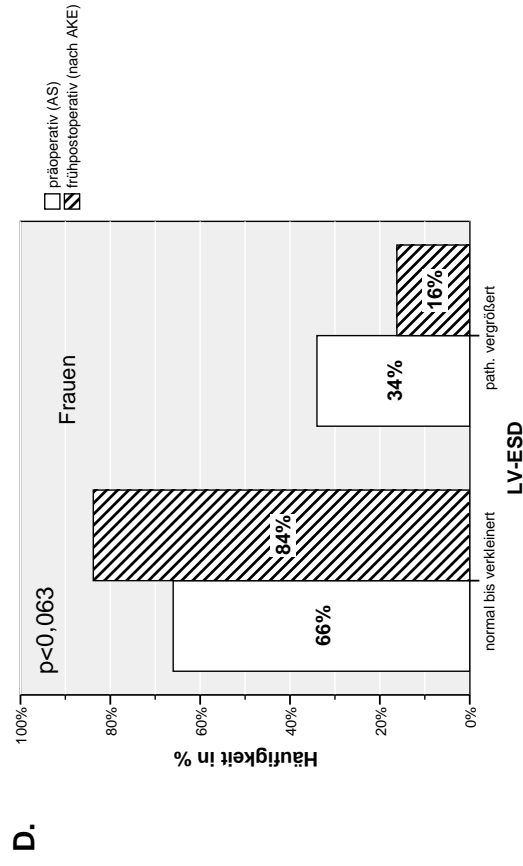
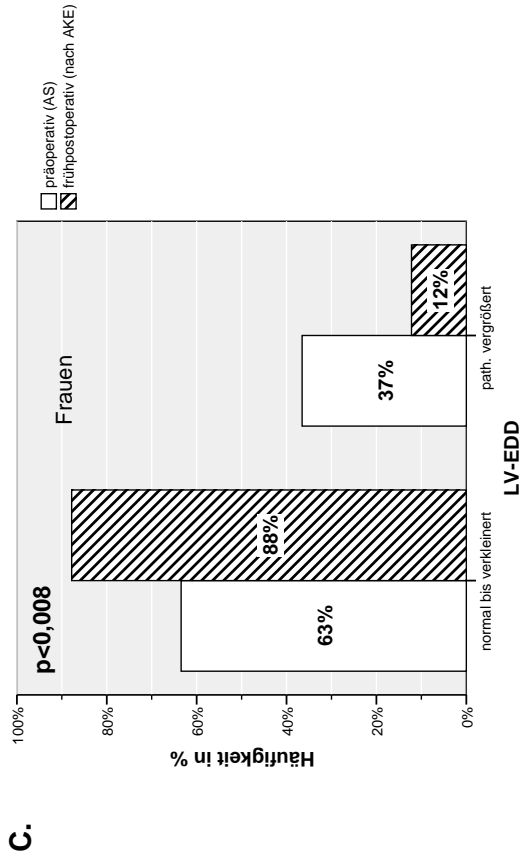
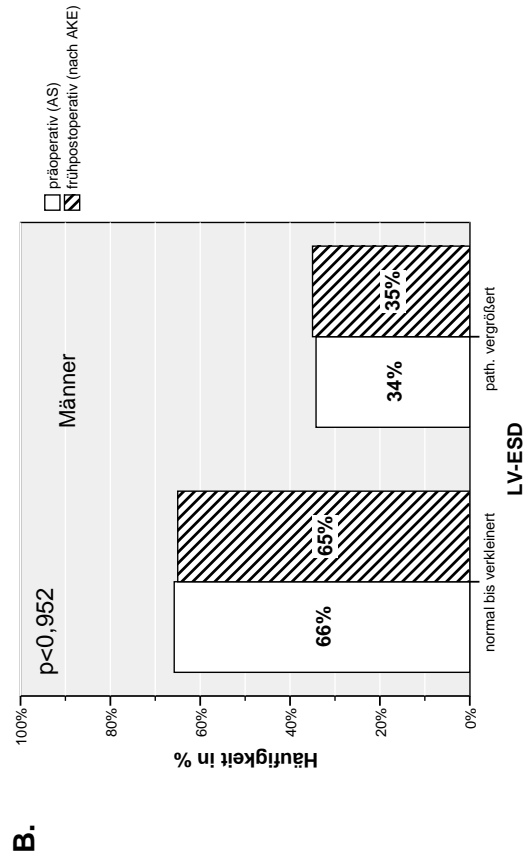
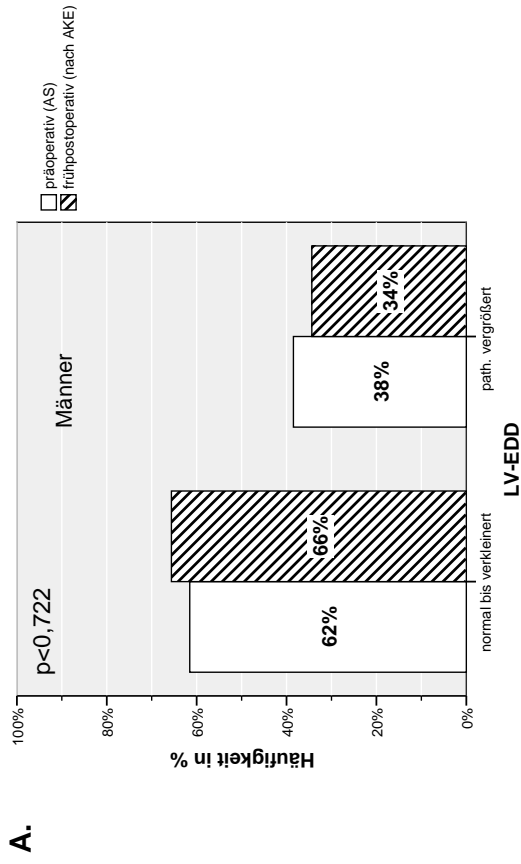


Abbildung 13: Geschlechtsspezifische Trends in der LV-Geometrie vor und nach AKE
Trends im Verhältnis Norm- zu pathologischem Wert vor und früh nach AKE bei den Männern (a,b) und bei den Frauen (c,d)

GU in der mRNA Expression ausgewählter Gene, die für extrazelluläre Matrixproteine kodieren und deren Bezug zur LV-Geometrie und Funktion

3.14. GU in der Regulation von Collagen und MMP auf mRNA Ebene

Collagen und MMP werden bei Patienten mit AS auf mRNA Ebene spezifisch reguliert. Diese Regulation ist zudem geschlechtsabhängig. Beim Vergleich von Patienten mit druckinduzierter Myokardhypertrophie mit gesunden Kontrollpatienten, zeigt Collagen-1 auf mRNA Ebene eine Überexpression (122%) in der Gesamtgruppe, die Collagen-3 mRNA Expression bleibt unverändert (100%) und die Matrixmetalloproteinasen (MMP) 2 und 9 werden unterexprimiert (75% bzw. 65%). Dabei sind signifikante GU zu erkennen. Bei den Männern wird Collagen-1 überexprimiert, während bei den Frauen die Collagen-1 Expression unverändert bleibt. Collagen-3 und MMP-2 zeigen bei den Männern eine vermehrte, bei den Frauen dagegen eine verminderte Expression. MMP-9 wird bei beiden Geschlechtern vermindert exprimiert. Alle Unterschiede, die sich beim Geschlechtervergleich ergeben, sind statistisch signifikant (Abbildung 14).

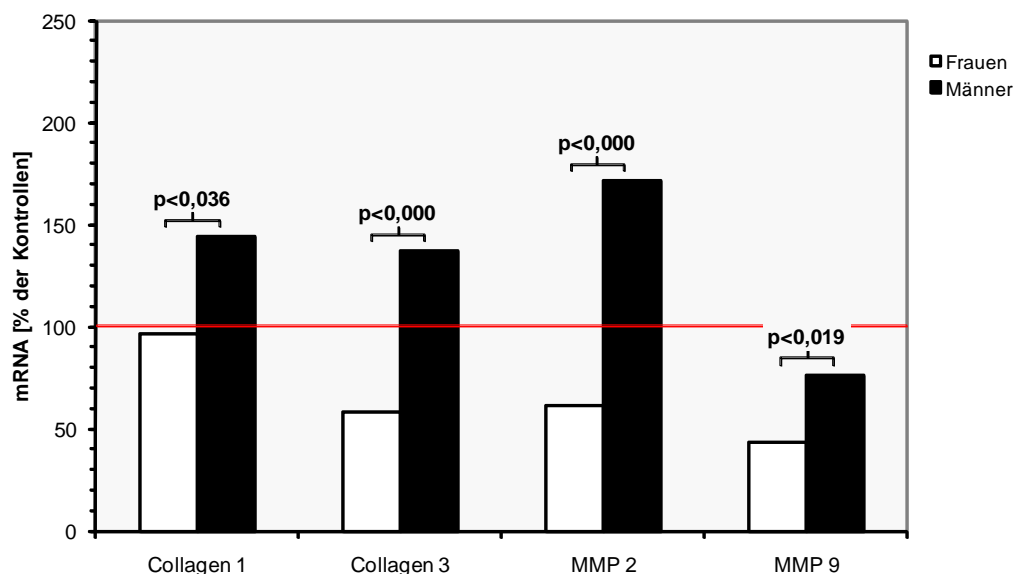


Abbildung 14: GU in der Expression von Collagen und MMP in Biopsien von Patienten mit druckinduzierter Hypertrophie

Die mRNA Expression der untersuchten Gene ist 2-fach normalisiert worden: auf ein Referenzgen mit stabiler Expression (PDH) und auf eine Referenzgruppe gesunder Patienten. Da es bei der MMP Expression regionale Unterschiede im Herzmuskel gibt [67], sind die Septumbiopsien bei den Referenzpatienten wie auch bei den Patienten mit AS von derselben Stelle unterhalb der Aortenklappe entnommen worden (Kapitel 2.5, Seite 19). Die mRNA Expression der gesunden Kontrollpatienten ist bei 100% gesetzt worden (rote durchgezogene Linie) und diejenige bei Patienten mit AS als prozentualer Anteil der Genexpression bei Kontrollpatienten angegeben. Die Männer (schwarzer Balken) unterschieden sich signifikant von den Frauen (weißer Balken) in der Expression von Collagen 1, 3, MMP 2 und 9 mRNA.

3.15. Korrelation zwischen mRNA Expression und klinischen Parametern

Die Expression von Collagen 1, 3, MMP 2 und 9 auf mRNA Ebene hängt mit Hypertrophie und Veränderungen in der LV-Geometrie, nicht aber mit LV-Funktion zusammen. In der Gesamtgruppe der Patienten mit AS sind Collagen 1 ($r=0.73$, $p<0.02$, $N=10$) und Collagen 3 ($r=0.78$, $p<0.01$, $N=10$) mit LVMM, sowie MMP-9 mit LVEDD ($r=0.78$, $p<0.01$, $N=9$) signifikant korreliert (Abbildung 5, Seite 27 und Abbildung 15). In Bezug auf LVEF konnten keine signifikanten Korrelationen gefunden werden.

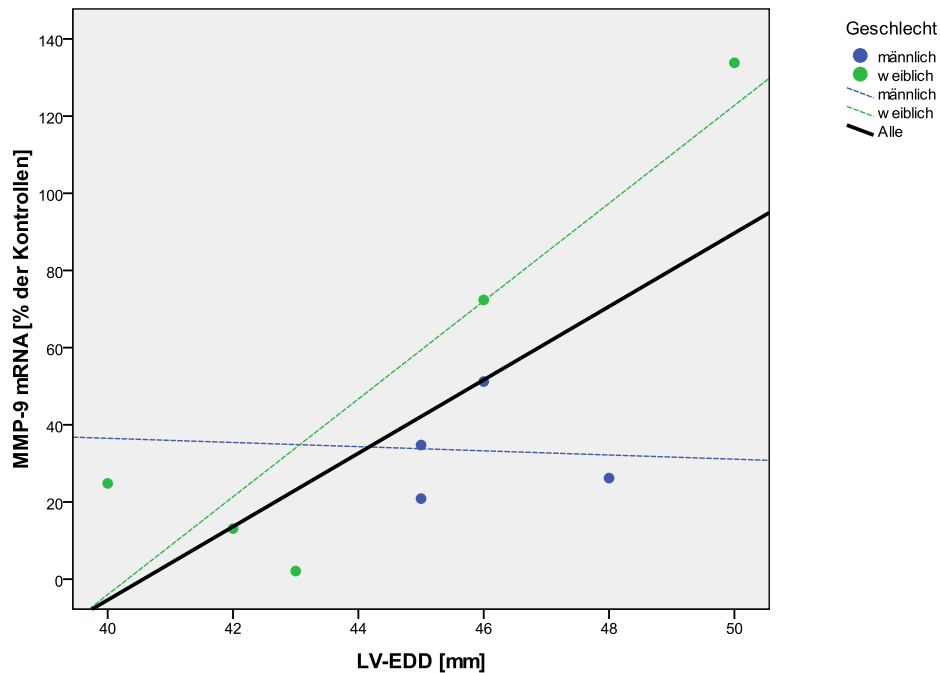


Abbildung 15: Korrelation von MMP-9 mRNA Expression mit LVEDD bei Patienten mit AS

Die dicke schwarze Linie repräsentiert die Korrelationsgerade für alle Patienten (Männer und Frauen zusammen). Die dünnen gestrichelten Linien zeigen die Korrelationen innerhalb des Geschlechts: blau bei den Männern und grün bei den Frauen. Die MMP-9 mRNA Expression scheint bei den Männern und den Frauen entgegengesetzt korreliert zu sein. Ein statistisch signifikanter GU konnte allerdings nicht nachgewiesen werden, möglicherweise wegen des geringen Stichprobenumfangs.

4. Diskussion

In dieser prospektiven Studie zum Ausmaß und der Reversibilität der Myokardhypertrophie nach Aortenklappenersatz konnten wir Trends zu unterschiedlichen Ventrikelgrößen bei Männern und Frauen präoperativ bestätigen und gleichzeitig zeigen, dass sie von Adjustierung auf BSA und Alter abhängig sind. Darüber hinaus konnten wir erstmals zeigen, dass bei Frauen schneller eine Normalisierung von LV-Hypertrophie und Größe im frühpostoperativen Verlauf stattfindet. Dies mag mit einem höheren Ausmaß an Fibrose, die nur langsam reversibel ist, bei den Männern zusammenhängen. Um eine Verzerrung der Ergebnisse durch Confounder auszuschließen und die Integrität der gefundenen GU zu präservieren, wurde die Studienpopulation systematisch anhand einer Vielzahl an Variablen für den klinischen Verlauf, Medikation und Begleiterkrankungen charakterisiert. Zwecks der suffizienten Datenerfassung und -verwaltung von mehr als 350 Variablen wurde in einem ersten Schritt eine geeignete Datenbank geschaffen.

4.1. GU bei Myokardhypertrophie und ihren postoperativen Verlauf

4.1.1. Bedeutung der Normalisierung kardiovaskulärer Parameter für die Interpretation von GU in der Myokardadaptation vor und nach AKE

In dieser prospektiven Studie wurden Ausmaß und Grad der Myokardadaptation vor und nach AKE analysiert. In einem ersten Schritt haben wir bereits berichtete Unterschiede in LV-Größe bei Männern und Frauen bestätigt. Kleinere präoperative LV-Diameter bei Frauen sind teilweise von der Strategie zur Normalisierung von Herzgröße abhängig. Normalisierung kardiovaskulärer Parameter auf Körpergröße ist immer wichtig, wenn Vergleichsgruppen mit unterschiedlicher Körpergröße miteinander verglichen werden.

Carroll und Kollegen konnten in einer umfangreichen Studie mit älteren Patienten mit isolierter AS in den 1990er Jahren zum ersten Mal eine inverse Korrelation zwischen der fraktionellen Verkürzung (FS), die ein häufig verwendeter Parameter zur Abschätzung der Auswurfleistung ist, und der endsystolischen Wandspannung zeigen. Die weiblichen Patientinnen hatten im Geschlechtervergleich signifikant kleinere LVEDD (46 ± 9 vs. 54 ± 11 mm, $p < 0.001$) und LVESD (30 ± 11 vs. 41 ± 13 mm, $p < 0.003$) als die Männer. Nach Normalisierung auf BSA gingen die GU beim enddiastolischen LV-Diameter verloren [41]. In einer anderen unabhängigen Arbeit von

Aurigemma et al wurde ebenfalls über signifikante GU in den LV-Diametern berichtet. Auch hier hatten Frauen kleinere Diameter bei Enddiastole (43 ± 8 vs. 51 ± 6 mm, $p < 0.01$) und Endsystole (25 ± 9 vs. 34 ± 9 mm, $p < 0.01$). Die beobachteten GU gingen nach Normalisierung auf BSA verloren [42]. Eine der Haupthypothesen dieser Studie war die GU bezüglich der Größe der LV-Diameter in einer deutschen Studienpopulation zu bestätigen. Im Einklang mit der Literatur hatten in unserer Studienpopulation die Frauen im Vergleich zu den Männern signifikant kleinere LVEDD (49 ± 7 vs. 52 ± 6 mm, $p < 0.03$) und kleinere oder vergleichbare LVESD (32 ± 8 vs. 33 ± 9 mm, $p < 0.62$). Der beobachtete GU bezüglich LVEDD ging nach Normalisierung auf BSA und Alter verloren. Trotz ähnlicher Trends in der LV-Geometrie sind nennenswerte Differenzen bei den beobachteten GU zwischen den einzelnen Studien zu verzeichnen. Dabei gelten bei der Selektion der Studienpatienten am meistens vergleichbarer klinischer Status und ähnliches Stadium der AS als Kriterien für Vergleichbarkeit. Trotzdem können einerseits die individuelle Progression der AS, andererseits die Unterschiede im Alter und in der Dauer der hämodynamischen Belastung die beobachteten GU beeinflussen. Wir haben spekuliert, dass die geschlechtsspezifischen Größenunterschiede in den LV-Diametern sehr viel wahrscheinlicher mit der Anwendung unterschiedlicher Methoden (die wenig auf diese individuellen Unterschiede eingehen) zur Normalisierung der gemessenen Werte erklärt werden können.

Trotz früherer Beobachtungen, dass Körpergröße zu einer Variabilität der LV-Diameter in bis zu 50% der Fälle beitragen kann [68], bleibt Normalisierung von strukturellen und funktionalen kardiovaskulären Parametern derzeit limitiert. Die Anwendung von Normalisierungsmethoden in der klinisch-wissenschaftlichen Praxis ist hauptsächlich oder ausschließlich auf sogenannte ratiometrische Verfahren beschränkt [69], bei denen der zu normalisierende kardiovaskuläre Parameter lediglich durch ein anthropomorphes Maß (Körpergröße, Körpergewicht, BMI, BSA) dividiert wird. Dennoch sprechen theoretische Argumente und empirische Evidenz dafür, dass der unüberlegte Einsatz ratiometrischer Normalisierungsverfahren im besten Fall problematisch und im schlimmsten Fall gefährlich sein kann. Dies beruht in erster Linie darauf, dass ratiometrische Normalisierungsmethoden sich auf eine lineare Beziehung zwischen kardiovaskulärem Parameter und Körpermaß stützen. Diese Beziehung ist aber nicht in allen Fällen gegeben. In diesem Kontext besagt die Theorie der Gleichartigkeit, dass relative Geometrien die Beziehung zu Körpermaßen nur zum Teil determinieren [70]. So zum Beispiel ist die Indizierung der LVEDD, die ein eindimensionaler Parameter ist, auf BSA, die ein zweidimensionaler Parameter ist, durch einfache Division nicht korrekt, da die geometrische Beziehung zwischen den beiden Variablen nicht linear ist. Dies ist nur ein Beispiel dafür, dass die physiologischen Beziehungen zwischen kardiovaskulären und anthropomorphen Parametern nicht immer linear sind. Daher kann der unüberlegte Einsatz ratiometrischer Normalisierungsverfahren durch einfache Division zweier Parameter in solchen Fällen zu einer

systematischen Fehlschätzung von Größenunterschieden führen, insbesondere wenn die geometrische Beziehung zwischen den Parametern nicht gegeben ist.

Allometrische Verfahren basieren dagegen auf die Division des zu normalisierenden kardiovaskulären Parameters durch ein anthropomorphes Körpermaß, korrigiert mit einem allometrischen Exponent, etwa in der Form: kardiovaskulärer Parameter / anthropomorphes Maß^{allometrischer Exponent}. Ein solches Vorgehen hat mehrere Vorteile. Die Korrektur auf Körpergröße in dieser Form macht keine Annahmen hinsichtlich der Varianz und der Korrelation zwischen kardiovaskulären und anthropomorphen Parametern, erlaubt Beziehungen zwischen Körpermaßen und kardiovaskulären Parametern durch Anpassung von relativen Geometrien und eliminiert nicht zuletzt weitgehend die Effekte von Körpergröße auf kardiovaskulärer Struktur und Funktion [69].

Carroll [41] und Aurigemma [42] haben die geschlechtsspezifischen Größenunterschiede in den gemessenen LV-Diametern mittels einfacher Division durch BSA normalisiert. Im Vergleich wurde in dieser Studie zur Normalisierung der LV-Diameter ein komplexeres allometrisches Verfahren unter Einbeziehung von interindividuellen Größenunterschieden und Patientenalter eingesetzt [64]. Wir favorisieren den Einsatz dieser Verfahren und teilen die Ansicht, dass sie eine größere Präzision in der Einschätzung der GU erlauben. Unsere Ergebnisse lassen uns sicher annehmen, dass eine Vergrößerung der LV-Kavität präoperativ in einem vergleichbaren Anteil an Männern und Frauen mit AS gefunden wird.

Des Weiteren ist die Normalisierung für die Abschätzung und den Vergleich der LV-Muskelmasse und die Definition von LVH besonders wichtig [69]. Für diesen Parameter sind erwartete Werte bis jetzt nicht kalkulierbar. Aus diesem Grund wurden die Schwellenwerte aus der „Cornell Medical Center New York“ gesunden Referenzpopulation verwendet, um die obere Grenze der LVMM für eine manifeste LVH zu definieren. Die „Cornell Medical Center“ Studie wurde ausgewählt, da sie auf einer großstädtischen Population, wie es auch die unsere ist, basiert. Parallel wurden Normwerte aus der „MONICA Kohorte Augsburg“ verwendet, eine deutsche Patienten-kohorte, mit dem Vorteil, eine größere ethnische Ähnlichkeit mit unseren Patienten zu haben. Basierend auf dem Vergleich mit den Referenzpopulationen aus zwei großen epidemiologischen Studien, stellten wir sicher, dass Frauen häufiger eine LVH vor AKE zeigten als Männer. In Anbetracht der Tatsache, dass vor AKE Frauen im Vergleich mit Männern eine kleinere absolute LV-Kavität bei praktisch identischen absoluten Wanddicken haben, nehmen wir an, dass bei Frauen mehr eine konzentrische Form der Hypertrophie präsent ist, als bei Männern. Diese Beobachtung ist mit anderen Berichten vereinbar [41, 42].

4.1.2. GU im postoperativen Myokardremodeling früh nach AKE

Die postoperative Hypertrophieregression ist ein jahrelanger und komplex ablaufender Prozess, der von mehreren Faktoren beeinflusst wird [71]. Neben Fibroseausmaß, Form der

Hypertrophie, Alter der Patienten, hämodynamischen Faktoren, myokardialen Metabolismus und Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM), scheint das Geschlecht eine wichtige Rolle zu spielen. In dieser Studie konnten wir erstmals zeigen, dass bei Frauen schneller eine Normalisierung von LV-Hypertrophie und Größe im frühpostoperativen Verlauf nach AKE (7-10 Tage) stattfindet. Des Weiteren konnten wir eine Überexpression von Collagen mRNA, die als wichtiger Marker für Fibrose verwendet wird, bei männlichen Patienten demonstrieren. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die ungünstigere exzentrische Hypertrophieform und der höhere Ausmaß an Fibrose möglicherweise für die langsamere frühpostoperative Hypertrophie-regression bei den Männern eine entscheidende Rolle spielen.

Während die geschlechtsspezifischen molekularbiologischen Pathomechanismen für die Entstehung der Hypertrophie und Fibrose in tierexperimentellen Studien gut charakterisiert sind, sind diesbezüglich die Erkenntnisse beim Menschen noch lückenhaft. Morphometrische und histopathologische Analysen im Mausmodell zeigen größere Kardiomyozyten und ein höheres Ausmaß an LV-Fibrose im hypertrophierten männlichen Rattenherzen [72]. Mehrere aktuelle Arbeiten berichten ebenfalls über eine vermehrte Collagenakkumulation und –überexpression auf mRNA Ebene [73, 74]. In einer Studie für den Einfluss der Schilddrüsenhormone auf die Hypertrophieentwicklung zeigten männliche thyreoidektomierte Ratten im Vergleich zu den weiblichen Tieren eine ca. 2,6-fach erhöhte Collagen-1 mRNA-Expression [73]. Parallel in einer anderen Arbeit über den Zusammenhang zwischen Fibroseentstehung und verminderte Expression des Gewebefaktors („tissue factor“ – TF) wurde über eine frühzeitige interstitielle Collagendeposition bei männlichen „low level expression TF“ – Mäusen berichtet. Die interstitielle Collagendeposition bei den weiblichen Tieren war im Vergleich deutlich verzögert, was mit einer verzögerten mRNA-Überexpression molekularer Marker (MMP, TIMP) einherging [74]. Die ungünstigeren hypertrophiebedingten strukturellen Myokardveränderungen äußern sich also bei den männlichen Tieren in einer frühzeitigen und vermehrten interstitiellen Collagendeposition und Fibrose. Die Ergebnisse dieser Studie sind weitgehend mit diesen Beobachtungen konsistent und bestätigen somit den günstigeren Einfluss des weiblichen Geschlechts auf das strukturelle Remodeling des hypertrophierten Herzmuskels auch beim Menschen.

Nur wenige klinische Studien existieren, die den Einfluss des Geschlechts auf die Hypertrophie regression untersucht haben. Tasca et al zeigte in einer Studie zum Einfluss des PPM auf die LV-Hypertrophie regression nach AKE, dass weibliches Geschlecht mit besserer postoperativer Regression der LVMM verbunden ist [75]. Im Gegensatz dazu fanden Del Rizzo et al heraus, dass im Zusammenhang mit stentlosen Bioprothesen das männliche Geschlecht ein unabhängiger Prädiktor für Hypertrophie regression ist [76], wohingegen einige Jahre später Gelsomino et al unter der Verwendung eines anderen Prothesentyp zeigen konnten, dass LV-Hypertrophie regression von männlichem Geschlecht negativ beeinflusst wird [77]. Eine andere

auf 3-D Echokardiographie gestützte Studie zur Assessment von Hypertrophieregression 1 Jahr nach AKE deckte dagegen auf, dass die präoperative LV-Funktion einen positiven Einfluss auf die Hypertrophiereduktion hatte, nicht aber das Geschlecht der untersuchten Patienten oder Typ oder Größe der eingesetzten Klappenprothese [78]. Alles in allem sind die Meinungen bezüglich des Einflusses vom Geschlecht auf die Hypertrophieregression im postoperativen Verlauf nach AKE in der Literatur kontrovers: einige Autoren favorisieren einen positiven Einfluss entweder des weiblichen oder des männlichen Geschlechts, andere Autoren teilen die Ansicht, dass das Geschlecht keine Rolle spielt. Die GU werden dabei nur marginal erwähnt und systematische Analysen von GU fehlen. Obwohl die meisten Veränderungen der LVMM binnen den ersten 1-2 Jahren nach AKE zu erwarten sind [47], wird in einer Vielzahl der aktuellen Studien die Hypertrophieregression erst nach einem Jahr oder später untersucht. Die vorliegende Studie ist dagegen konzipiert worden nach GU in der Regression von LV-Hypertrophie früh nach AKE zu suchen, wodurch der Vergleich mit der Literatur teilweise limitiert wird. Dennoch glauben wir, dass früh nach AKE das weibliche Geschlecht einen günstigen Einfluss auf die Hypertrophiereduktion hat, wie die schnellere frühpostoperative Normalisierung der LVMM und der LV-Diameter bei den Frauen zeigen. Außerdem erfüllen die Frauen präoperativ mehrere Voraussetzungen für eine schnellere postoperative Hypertrophieregression, nämlich einen geringeren Ausmaß an Myokardfibrose und die in Hinsicht auf Reversibilität günstigere konzentrische Hypertrophieform mit kleinen, dickwandigen Ventrikeln.

4.1.3. Molekulare Mechanismen für die Entstehung von Myokardhypertrophie

Es wurden bereits molekulare Mechanismen analysiert, die zur Hypertrophieregression beitragen können. Präoperativ kommt es zur Erhöhung von interstitieller Fibrose im Myokard von Patienten mit AS. Dies ist u.a. eine Folge erhöhter Synthese von Collagenen und erhöhtem Matrixumsatz durch MMPs, deren Aktivität von verschiedenen TIMPs reguliert wird [51]. Es wurde bereits bei Patienten mit AS gezeigt, dass auf mRNA Ebene MMP-2 erhöht und MMP-9 verringert sind [50]. In dieser früheren Studie waren Dreiviertel der molekularbiologisch untersuchten Patienten Männer. Die Ergebnisse zeigten eine Überexpression von Collagen und MMP-2 mRNA und Unterexpression von MMP-9 mRNA, die wir in der vorliegenden Studie bei den Männern gefunden haben. Allerdings zeigen wir zum ersten Mal, dass Frauen und Männer sich in ihrer matrixbezogenen Genexpression unterscheiden. Bei Männern, und nicht bei Frauen, konnte eine Überexpression von Collagen-1, Collagen-3 und MMP-2 mRNA beobachtet werden. Die Daten weisen auf signifikante Unterschiede in pathophysiologischen Mechanismen für Collagenakkumulation und interstitielle Fibrose bei Männern und Frauen hin. Diese klinischen Beobachtungen sind im Einklang mit einigen Ergebnissen aus dem Mausmodell von AS, die vor kurzem veröffentlicht worden sind [58]. Die Aktivierung von matrixbezogenen Genen war signifikant deutlicher ausgeprägt in männlichen Mäusen und unterschiedliche genetische

Programme für Matrixremodeling waren bei männlichen und weiblichen Mäusen aktiviert. In einer zweiten Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt, 9 Wochen nach AS, konnten erneut signifikante Unterschiede im Matrixremodeling gefunden werden. Im Geschlechtervergleich hatten die männlichen Mäuse signifikant mehr Fibrose als die weiblichen (Fliegner et al, eingereicht).

4.2. GU in Klinik, Medikation und Verlauf

Nicht selten werden die beobachteten Unterschiede/Effekte in einer klinischen Studie durch Störfaktoren verzerrt. Dabei spielen Bias und Confounding eine besondere Rolle. Der Bias wird von den Umständen (z.B. Selektion der Patienten) ausgelöst und kann per Studiendesign bei der Studienplanung umgegangen werden. Confounding dagegen ist ein dem medizinisch-biologischen Prozess und den resultierenden Daten inhärentes Phänomen und tritt erst während der Datenanalyse auf, wenn die Beobachtungen bereits gemacht worden sind. Es ist deshalb wichtig festzustellen, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Confounding vorliegt, um dann zu entscheiden, ob dessen Effekt wichtig genug ist, die Ergebnisse der Studie in einer klinisch bedeutsamen Weise zu verändern. Um potentielle Confounder und deren Einfluss auf die gefundenen GU zu eruieren, wurden die Studienpatienten systematisch anhand eines umfassenden Datensatzes mit Variablen für den klinischen Verlauf, Medikation und Begleiterkrankungen, die das Ausmaß und die Form der Myokardhypertrophie in einer geschlechtsspezifischen Art und Weise beeinflussen können, charakterisiert.

Ein wichtiger Confounder ist Diabetes mellitus. Es ist bekannt, dass Diabetes mellitus die Myokardfunktion über Veränderungen in Morphologie, Struktur und Biochemie beeinflusst. Eine diabetische Kardiomyopathie wurde als Folge langanhaltender Diabeteserkrankungen charakterisiert [79]. Sie ist gekennzeichnet durch Hypertrophie, Fibrose, gestörte Neoangiogenese und systolische Dysfunktion. Darüber hinaus ist Diabetes ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer diastolischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit normaler systolischer Funktion. Die Kombination diastolische Dysfunktion und Diabetes mellitus tritt bevorzugt bei Frauen und älteren Patienten/innen auf. Es ist wahrscheinlich, aber letztendlich nicht sicher belegt, dass diese Form der Funktionsstörung mit einem erhöhten Fibroseanteil einhergeht.

Im Tiermodell findet sich bei anhaltendem Diabetes in der Regel immer eine myokardiale Dysfunktion. Sie umfasst sowohl systolische als auch diastolische Funktionsstörungen. Histologisch findet man bei den betroffenen Tieren eine Erhöhung der myokardialen Fibrose. Interessanterweise scheint die Erhöhung der myokardialen Fibrose bei Diabetes durch andere Mechanismen zustande zu kommen als bei Druckbelastung und Myokardinfarkt. Während sich bei Druckhypertrophie und Myokardinfarkt im Tiermodell ein Anstieg der Collagen und MMP2 mRNA findet, ist zumindest bei einigen Formen des Diabetes die Fibrose durch niedrigen Collagen mRNA-Gehalt und erniedrigte MMP-2 Aktivität gekennzeichnet [80]. Die diabetische

Herzinsuffizienz bzw. diabetische Myokardfibrose scheint also vor allem auf einen reduzierten Collagenabbau zurückzuführen sein.

Diabetes mellitus betraf in unserem Krankengut etwa gleich viele Frauen und Männer. Bei den biopsierten Patienten lag ein Diabetes mellitus nur bei zwei Männern vor. Entgegen den Erwartungen war bei diesen Patienten der Collagen und MMP-2 mRNA-Gehalt im Vergleich zum Durchschnitt ein wenig erhöht (*Alle Patienten*: Collagen-1 122%, Collagen-3 100%, MMP-2 75%. *Patient n°1*: Collagen 1 155%, Collagen-3 138%, MMP-2 248%. *Patient n°2*: Collagen-1 148%, Collagen-3 137%, MMP-2 78%). Bei den geringen Fallzahlen sind jedoch statistisch verwertbare Aussagen nicht möglich.

Andere Komorbiditäten waren insgesamt in einem sehr geringen Prozentsatz der Studienpatienten zu finden und es gab bis auf Schilddrüsenerkrankungen keine statistisch signifikanten GU. Die Erkrankungen der Schilddrüse, die häufig in älteren Patienten gefunden werden, bergen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Dysfunktion [81]. Dabei können beide, Hyperthyreose und insbesondere Hypothyreose, mit arterieller Hypertonie [82] und konsekutiver LV-Hypertrophie [81] assoziiert sein. Dies lässt sich in erster Linie auf die Effekte der Schilddrüsenhormone auf vaskuläre Funktion, renale Hämodynamik, Wasser- und Natriumhaushalt zurückführen. In unserer Studienpopulation, bestehend aus älteren Patienten mit hochgradiger isolierter AS, hatten die weiblichen Patientinnen signifikant höhere Prävalenz für Schilddrüsendysfunktion, die sich vorwiegend als primäre chronische Hypothyreose manifestierte. Wir gehen dennoch von der Annahme aus, dass die erhöhte Hypothyreoseprävalenz bei den Frauen keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die beobachteten GU bezüglich LV-Hypertrophie hat, da die Hypothyreose ausreichend mit L-Thyroxin substituiert worden ist, wie die im Normbereich liegenden TSH-Werte gezeigt haben (*Frauen*: $1,18 \pm 0,95$ $\mu\text{U/ml}$ vs. *Männer*: $1,24 \pm 0,82$ $\mu\text{U/ml}$, $p < 0,75$). Darüber hinaus war eine arterielle Hypertonie vergleichbar häufig bei Männern und Frauen zu finden, was ebenfalls die Hypothese bekräftigt, dass ein geschlechtsspezifischer Einfluss der Schilddrüsendysfunktion auf Hypertonie und konsekutiver LV-Hypertrophie nicht anzunehmen ist.

Die Untersuchung der Nierenfunktion deckte bei rund 70% der Studienpatienten eine geringgradige bis mittelgradige Einschränkung der Nierenfunktion auf. Dabei waren die Frauen im Geschlechtervergleich etwas häufiger davon betroffen (keine signifikanten GU), was mit einer signifikant geringeren glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei den Frauen zusammenhing. Parallel hatten rund 80% der Studienpatienten eine koinzidente arterielle Hypertonie, die aber medikamentös gut eingestellt war, wie die Normblutdruckwerte gezeigt haben. Dauerhafte linksventrikuläre Volumen- und Druckbelastung treten häufig bei terminaler Niereninsuffizienz (NI) auf. Ein erhöhtes intravasales Volumen verursacht Hypertonie, die wiederum zu einer Hypertrophie führt. Anders als bei der fortgeschrittenen NI ist eine Assoziation einer gering- bis mittelgradig eingeschränkten Nierenfunktion mit LV-Hypertrophie bisher nicht bekannt gewesen.

Jüngste Untersuchungen weisen dennoch auf einen Zusammenhang zwischen mittelgradig erniedrigter GFR und einer Zunahme der LV-Muskelmasse hin [83]. In diesem Kontext kann ein potentieller pathophysiologischer Einfluss der moderat eingeschränkten Nierenfunktion auf die Hypertrophieentstehung nicht definitiv ausgeschlossen werden, dennoch gehen wir nicht von einem geschlechtsspezifischen Effekt auf die beobachteten GU aus. Beide Geschlechter haben vergleichbar häufig moderat eingeschränkte Nierenfunktion und sind vergleichbar häufig an Hypertonie erkrankt. Demzufolge können die gefundenen GU in der Hypertrophieprävalenz am ehesten mit dem Einfluss des Geschlechts erklärt werden.

Der Verlauf während und in den ersten Tagen nach der Operation war weitgehend komplikationsfrei. Überraschenderweise deckte der Geschlechtervergleich intraoperativer Basisparameter auf, dass die Aorta bei den Männern länger abgeklemmt war und diese auch länger an einer Herz-Lungen-Maschine angeschlossen waren, obwohl der AKE nur von erfahrenen Operateuren und unter gleichartigen Operationsbedingungen bei beiden Geschlechtern durchgeführt worden ist. Ferner wurde bei den Männern bevorzugt ein AKE mit mechanischer Klappenprothese durchgeführt, während bei den Frauen häufiger eine Bioprothese implantiert wurde. Welche Aspekte der Erkrankung und/oder präoperative Komorbiditäten prädiktiv für eine verlängerte Perfusions- bzw. Aortenklemmzeit sein könnten, ist zurzeit unklar. Ebenfalls unklar bleibt, ob die Unterschiede in den beobachteten Perfusions- und Aortenklemmzeiten bei Männern und Frauen durch GU bei präoperativen Komorbiditäten hervorgerufen werden. Dem ungeachtet werden sowohl eine verlängerte Perfusionszeit wie auch eine verlängerte Aortenklemmzeit, mit einem erhöhten Risiko für postoperative Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht. In einer großen Studie mit 8501 Patienten wurden perioperative Risikofaktoren für ein negatives Outcome nach herzchirurgischen Eingriffen mit erforderlicher intraoperativer extrakorporaler Kreislaufunterstützung bei älteren Patienten untersucht [84]. Es wurde dabei unter anderem auch aufgedeckt, dass verlängerte Perfusions- bzw. Aortenklemmzeiten mit einer erhöhten postoperativen Morbidität (>120min bzw. >80min) und Mortalität (>140min bzw. >120min) zusammenhängen. Im Vergleich lagen in unserer Studienpopulation die Perfusions- und Aortenklemmzeiten trotz signifikanter GU sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern weit unterhalb der berichteten Referenzwerte, was ein geschlechtsspezifischer Einfluss der Perfusions- bzw. Aortenklemmzeit auf die postoperative Morbidität und Mortalität unwahrscheinlich macht.

Den statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und Typ der eingesetzten Klappenprothese erklären wir am ehesten mit dem unterschiedlichen Alter der Studienpatienten.

4.3. Datenerfassung und –verwaltung

Den ständigen Informationsfluss zu beherrschen, kann eine Herausforderung sein. Maßgeblich für den Erfolg einer klinischen Studie ist somit neben dem gut konzipierten Studiendesign und der einwandfreien Realisation ein Datenverwaltungssystem, das nicht nur als Quelle für Datenspeicherung dienen soll, sondern auch schnell und flexibel Daten zur Verfügung stellt. Bei der Organisation medizinischer Daten im Rahmen klinischer Studien gibt es zudem besondere Anforderungen wie die Registrierung der Patienten, die Anonymisierung der eingegangenen Untersuchungsdaten, die Überprüfung der Daten auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität, die Unterstützung der Studienorganisation und die regelmäßige Bereitstellung der Daten für statistisches Studienmonitoring. Die Erfüllung dieser Aufgaben ist unabdingbar für den reibungslosen Ablauf einer Studie. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte und als Voraussetzung für die adäquate Erfassung der Vielzahl der Parameter und ihren Einfluss auf den Verlauf und „event“ bestehende Abhängigkeiten wurde die 4H-Datenbank geschaffen.

4.4. Methodische Einschränkungen

Vor allem die geringen Patientenzahlen und Biopsiezahlen lassen in einigen Aspekten der Haupthypothese nur eine begrenzte Aussage zu. Somit wird ein vollständiger Vergleich mit anderen Arbeiten teilweise erschwert. Ferner wurden die Echokardiographien in DHZB von mehreren unterschiedlichen, wenn auch sehr erfahrenen Echokardiographen durchgeführt. Trotz hoher Qualität und Vollständigkeit der vorliegenden Echokardiogramme führt in solchen Fällen die größere Anzahl der Untersucher zu einer Erhöhung der Variabilität der Stichprobe.

5. Zusammenfassung

Bei Patienten mit AS führt die chronische Druckbelastung zu kardialen Umbauprozessen, die sich bei Männern und Frauen unterschieden. GU in der Regression der Hypertrophie nach AKE sind bis jetzt nicht systematisch untersucht worden. In meiner Dissertation habe ich Myokardhypertrophie und ihre postoperative Regression bei Frauen und Männern untersucht, bei denen ein AKE aufgrund symptomatischer hochgradiger AS durchgeführt wurde. In einem zweiten Schritt wurden LV-Septumresektate untersucht, um Unterschiede in der molekularen Adaptation des hypertrophierten Myokards aufzudecken, die potentielle GU in der Regression von LVH erklären können.

Methoden: Prospektiv wurden präoperative und frühpostoperative Echokardiographien von 92 Patienten/innen, 53 Frauen und 39 Männern, vor und nach elektiven AKE ausgewertet. Patienten/innen mit verlaufsrelevanten kardialen oder extrakardialen Komorbiditäten wurden ausgeschlossen. In einer Subgruppe von 5 Frauen und 5 Männern, wurden intraoperativ Septumresektionen durchgeführt. In den gewonnenen Myokardproben wurde mittels real time PCR die Genexpression von Collagen 1, 3, MMP 2 und 9 auf mRNA Ebene bestimmt. Zum Datenmanagement von mehr als 350 Variablen für den klinischen Verlauf und die Verwaltung der Gewebeproben habe ich in einem ersten Schritt eine Access Datenbank geplant und erstellt.

Ergebnisse: Präoperativ, hatten Frauen und Männer vergleichbare EF und die auf BSA und Alter normalisierten enddiastolischen LV-Diameter waren bei einem vergleichbaren Anteil der Patienten vergrößert (F: 37% vs. M: 38%). Im Geschlechtervergleich war präoperativ der linke Ventrikel bei den weiblichen Patientinnen häufiger hypertrophiert als bei den männlichen Patienten (F: 86% vs. M: 69%, $p < 0,05$). Frühpostoperativ bestand ein vergrößerter enddiastolischer LV-Diameter noch bei 34% der Männer, aber nur bei 12% der Frauen ($p < 0,02$), entsprechend einer schnelleren Rückbildung der Dilatation bei den Frauen. Frühpostoperativ war auch die Prävalenz von LVH bei beiden Geschlechtern vergleichbar (W: 49% vs. M: 48%), was einer schnelleren Regression von LVH nach AKE häufiger bei Frauen entspricht. In den intraoperativ gewonnenen Septumresektaten hatten die männlichen Patienten eine signifikant erhöhte Genexpression von Collagen 1, 3 und MMP2 auf mRNA Ebene.

Konklusionen: Das weibliche Herz adaptiert sich an einer chronischen Druckbelastung mit einer mehr konzentrischen Form von LVH, die mit weniger Dilatation, weniger Collagensynthese einhergeht und durch eine schnellere Regression charakterisiert ist.

6. Abkürzungen

ACE	Angiotensinkonversionsenzym
AKE	Aortenklappenersatz
AML	anteriores Mitralklappensegel
AS	Aortenklappenstenose
ASE	Amerikanische Gesellschaft für Echokardiographie
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Angiotensin
AV	atrioventrikulär
BMI	Körpermassindex
BSA	Körperoberfläche
CCR	Center for Cardiovascular Research
COPD	chronische obstruktive Lungenerkrankung
CRF	„Case Report Form“
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
EKG	Elektrokardiogramm
FS	fraktionelle Verkürzung
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GU	Geschlechterunterschied
HI	Herzinsuffizienz
HI-NEF	Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion
IABP	intraaortale Ballonpumpe
IF	interstitielle Fibrose
IVSd	interventrikuläre Septumdicke enddiastolisch
LA	linkes Atrium
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	linksventrikuläre Myokardhypertrophie
LV-EDD	linksventrikulärer Diameter enddiastolisch
LV-ESD	linksventrikulärer Diameter endsystolisch
LV-HWd	linksventrikuläre Hinterwand enddiastolisch
LVMM	linksventrikuläre Muskelmasse
MMP	Matrixmetalloproteinase

NKF	National Kidney Foundation
PDH	Pyruvatdehydrogenase
PPM	Patienten-Prothesen-Mismatch
PRIND	prolongiertes reversibles neurologisches Defizit
RIND	reversibles neurologisches Defizit
RIN	RNA Integritätsnummer
RT-PCR	„Real Time“ Polymerasekettenreaktion
RV-EDD	rechtsventrikulärer Diameter enddiastolisch
RV-ESD	rechtsventrikulärer Diameter endsystolisch
SIRS	Systemic Inflammatory (Immune)Response Syndrome
TAC	transverse Aortenkonstriktion
TF	„tissue factor“
TIA	transitorische ischämische Attake
TIMP	„Tissue Inhibitor“ der Matrixmetalloproteinase
TSH	thyroideastimulierendes Hormon

7. Literaturverzeichnis

1. Cleland, J.G., A. Khand, and A. Clark, *The heart failure epidemic: exactly how big is it?* Eur Heart J, 2001. **22**(8): p. 623-6.
2. Kannel, W.B. and A.J. Belanger, *Epidemiology of heart failure.* Am Heart J, 1991. **121**(3 Pt 1): p. 951-7.
3. Ho, K.K., et al., *Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects.* Circulation, 1993. **88**(1): p. 107-15.
4. Cowie, M.R., et al., *The epidemiology of heart failure.* Eur Heart J, 1997. **18**(2): p. 208-25.
5. Levy, D., et al., *The progression from hypertension to congestive heart failure.* Jama, 1996. **275**(20): p. 1557-62.
6. Liao, Y., et al., *Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men.* Circulation, 1995. **92**(4): p. 805-10.
7. Remme, W.J. and K. Swedberg, *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure.* Eur Heart J, 2001. **22**(17): p. 1527-60.
8. Braunwald, E., et al., *Braunwald's Heart Disease, 5th Edition,* 1997. **1**(13): p. 394-415.
9. Cleland, J.G., et al., *The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis.* Eur Heart J, 2003. **24**(5): p. 442-63.
10. Owan, T.E., et al., *Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction.* N Engl J Med, 2006. **355**(3): p. 251-9.
11. Regitz-Zagrosek, V., S. Brokat, and C. Tschope, *Role of gender in heart failure with normal left ventricular ejection fraction.* Prog Cardiovasc Dis, 2007. **49**(4): p. 241-51.
12. Brutsaert, D.L., *Cardiac dysfunction in heart failure: the cardiologist's love affair with time.* Prog Cardiovasc Dis, 2006. **49**(3): p. 157-81.
13. De Keulenaer, G.W. and D.L. Brutsaert, *Diastolic heart failure: a separate disease or selection bias?* Prog Cardiovasc Dis, 2007. **49**(4): p. 275-83.
14. Masoudi, F.A., et al., *Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function.* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(2): p. 217-23.
15. Devereux, R.B., et al., *Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study.* Am J Cardiol, 2000. **86**(10): p. 1090-6.

16. Redfield, M.M., et al., *Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic*. *Jama*, 2003. **289**(2): p. 194-202.
17. Fischer, M., et al., *Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(4): p. 320-8.
18. Hayward, C.S., W.V. Kalnins, and R.P. Kelly, *Gender-related differences in left ventricular chamber function*. *Cardiovasc Res*, 2001. **49**(2): p. 340-50.
19. O'Meara, E., et al., *Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program*. *Circulation*, 2007. **115**(24): p. 3111-20.
20. Krumholz, H.M., M. Larson, and D. Levy, *Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension*. *Am J Cardiol*, 1993. **72**(3): p. 310-3.
21. Kuch, B., et al., *Gender specific differences in left ventricular adaptation to obesity and hypertension*. *J Hum Hypertens*, 1998. **12**(10): p. 685-91.
22. Kuch, B., et al., *Body composition and prevalence of left ventricular hypertrophy*. *Circulation*, 2000. **102**(4): p. 405-10.
23. Kawaguchi, M., et al., *Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations*. *Circulation*, 2003. **107**(5): p. 714-20.
24. Klein, A.L., et al., *Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons*. *Mayo Clin Proc*, 1994. **69**(3): p. 212-24.
25. Lakatta, E.G. and D. Levy, *Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease*. *Circulation*, 2003. **107**(1): p. 139-46.
26. Lakatta, E.G., *Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age*. *Physiol Rev*, 1993. **73**(2): p. 413-67.
27. Redfield, M.M., et al., *Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study*. *Circulation*, 2005. **112**(15): p. 2254-62.
28. Lakatta, E.G. and D. Levy, *Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease*. *Circulation*, 2003. **107**(2): p. 346-54.
29. Yamakado, T., et al., *Effects of aging on left ventricular relaxation in humans. Analysis of left ventricular isovolumic pressure decay*. *Circulation*, 1997. **95**(4): p. 917-23.
30. Chen, C.H., et al., *Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly*. *J Am Coll Cardiol*, 1998. **32**(5): p. 1221-7.
31. Franklin, S.S., et al., *Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study*. *Circulation*, 1997. **96**(1): p. 308-15.

32. Smulyan, H., et al., *Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(5): p. 1374-80.
33. Hundley, W.G., et al., *Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance*. J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(3): p. 796-802.
34. Wong, C.Y., et al., *Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity*. Circulation, 2004. **110**(19): p. 3081-7.
35. Karamitsos, T.D., et al., *Early diastolic impairment of diabetic heart: the significance of right ventricle*. Int J Cardiol, 2007. **114**(2): p. 218-23.
36. Kannel, W.B., M. Hjortland, and W.P. Castelli, *Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study*. Am J Cardiol, 1974. **34**(1): p. 29-34.
37. Regitz-Zagrosek, V., *Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease*. Nat Rev Drug Discov, 2006. **5**(5): p. 425-38.
38. Regitz-Zagrosek, V. and E. Lehmkühl, *Heart failure and its treatment in women. Role of hypertension, diabetes, and estrogen*. Herz, 2005. **30**(5): p. 356-67.
39. Regitz-Zagrosek, V., et al., *Gender aspects in heart failure. Pathophysiology and medical therapy*. Arch Mal Coeur Vaiss, 2004. **97**(9): p. 899-908.
40. Regitz-Zagrosek, V., E. Lehmkühl, and M.O. Weickert, *Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease*. Clin Res Cardiol, 2006. **95**(3): p. 136-47.
41. Carroll, J.D., et al., *Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly*. Circulation, 1992. **86**(4): p. 1099-107.
42. Aurigemma, G.P., et al., *Impact of chamber geometry and gender on left ventricular systolic function in patients > 60 years of age with aortic stenosis*. Am J Cardiol, 1994. **74**(8): p. 794-8.
43. Douglas, P.S., et al., *Gender differences in left ventricle geometry and function in patients undergoing balloon dilatation of the aortic valve for isolated aortic stenosis. NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry*. Br Heart J, 1995. **73**(6): p. 548-54.
44. Villari, B., et al., *Sex-dependent differences in left ventricular function and structure in chronic pressure overload*. Eur Heart J, 1995. **16**(10): p. 1410-9.
45. Legget, M.E., et al., *Gender differences in left ventricular function at rest and with exercise in asymptomatic aortic stenosis*. Am Heart J, 1996. **131**(1): p. 94-100.
46. Krayenbuehl, H.P., et al., *Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement*. Circulation, 1989. **79**(4): p. 744-55.
47. Monrad, E.S., et al., *Time course of regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement*. Circulation, 1988. **77**(6): p. 1345-55.
48. Douglas, P.S., et al., *Hypertrophic remodeling: gender differences in the early response to left ventricular pressure overload*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(4): p. 1118-25.

49. Tamura, T., S. Said, and A.M. Gerdes, *Gender-related differences in myocyte remodeling in progression to heart failure*. Hypertension, 1999. **33**(2): p. 676-80.
50. Fielitz, J., et al., *Regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the left ventricular myocardium of patients with aortic stenosis*. J Mol Med, 2004. **82**(12): p. 809-20.
51. Fielitz, J., et al., *Activation of the cardiac renin-angiotensin system and increased myocardial collagen expression in human aortic valve disease*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(5): p. 1443-9.
52. Fielitz, J., et al., *Neutral endopeptidase is activated in cardiomyocytes in human aortic valve stenosis and heart failure*. Circulation, 2002. **105**(3): p. 286-9.
53. Nordmeyer, J., et al., *Upregulation of myocardial estrogen receptors in human aortic stenosis*. Circulation, 2004. **110**(20): p. 3270-5.
54. Thiele, B.J., et al., *RNA-binding proteins heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1, E1, and K are involved in post-transcriptional control of collagen I and III synthesis*. Circ Res, 2004. **95**(11): p. 1058-66.
55. Mahmoodzadeh, S., et al., *Estrogen receptor alpha up-regulation and redistribution in human heart failure*. Faseb J, 2006. **20**(7): p. 926-34.
56. Frey, N., et al., *Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target?* Circulation, 2004. **109**(13): p. 1580-9.
57. Weinberg, E.O., et al., *Sex dependence and temporal dependence of the left ventricular genomic response to pressure overload*. Physiol Genomics, 2003. **12**(2): p. 113-27.
58. Witt, H., et al., *Sex-specific pathways in early cardiac response to pressure overload in mice*. J Mol Med, 2008. **86**(9): p. 1013-24.
59. Kong, S.W., et al., *Genetic expression profiles during physiological and pathological cardiac hypertrophy and heart failure in rats*. Physiol Genomics, 2005. **21**(1): p. 34-42.
60. Codd, E.F., *A relational model of data for large shared data banks*. Commun. ACM, 1970. **13**(6): p. 377-387.
61. Lang, R.M., et al., *Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology*. J Am Soc Echocardiogr, 2005. **18**(12): p. 1440-63.
62. Gottdiener, J.S., et al., *American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials*. J Am Soc Echocardiogr, 2004. **17**(10): p. 1086-119.
63. Devereux, R.B., et al., *Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings*. Am J Cardiol, 1986. **57**(6): p. 450-8.
64. Henry, W.L., J.M. Gardin, and J.H. Ware, *Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age*. Circulation, 1980. **62**(5): p. 1054-61.

65. de Simone, G., et al., *Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight*. J Am Coll Cardiol, 1992. **20**(5): p. 1251-60.
66. de Simone, G., et al., *Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults*. Hypertension, 1994. **23**(5): p. 600-6.
67. Wilson, E.M., et al., *Region- and type-specific induction of matrix metalloproteinases in post-myocardial infarction remodeling*. Circulation, 2003. **107**(22): p. 2857-63.
68. Pelliccia, A., et al., *Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes*. Ann Intern Med, 1999. **130**(1): p. 23-31.
69. Dewey, F.E., et al., *Does size matter? Clinical applications of scaling cardiac size and function for body size*. Circulation, 2008. **117**(17): p. 2279-87.
70. Schmidt-Nielsen, K., *Scaling: Why is Animal Size So Important?* New York, NY:Cambridge University Press, 1984.
71. Villa, E., et al., *Factors affecting left ventricular remodeling after valve replacement for aortic stenosis. An overview*. Cardiovasc Ultrasound, 2006. **4**: p. 25.
72. Forman, D.E., et al., *Cardiac morphology and function in senescent rats: gender-related differences*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(7): p. 1872-7.
73. Klein, L.E., et al., *Upregulation of collagen type I gene expression in the ventricular myocardium of thyroidectomized male and female rats*. J Mol Cell Cardiol, 1996. **28**(1): p. 33-42.
74. Davis, D.R., et al., *The development of cardiac fibrosis in low tissue factor mice is gender-dependent and is associated with differential regulation of urokinase plasminogen activator*. J Mol Cell Cardiol, 2007. **42**(3): p. 559-71.
75. Tasca, G., et al., *Impact of valve prosthesis-patient mismatch on left ventricular mass regression following aortic valve replacement*. Ann Thorac Surg, 2005. **79**(2): p. 505-10.
76. Del Rizzo, D.F., et al., *Factors affecting left ventricular mass regression after aortic valve replacement with stentless valves*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1999. **11**(4 Suppl 1): p. 114-20.
77. Gelsomino, S., et al., *Time course of left ventricular remodeling after stentless aortic valve replacement*. Am Heart J, 2001. **142**(3): p. 556-62.
78. Kuhl, H.P., et al., *Regression of left ventricular mass one year after aortic valve replacement for pure severe aortic stenosis*. Am J Cardiol, 2002. **89**(4): p. 408-13.
79. Braunwald, E., et al., Braunwald's Heart Disease, 5th Edition, 1997. **2**(61): p. 1902-1905.
80. Westermann, D., et al., *Tumor necrosis factor-alpha antagonism protects from myocardial inflammation and fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy*. Basic Res Cardiol, 2007. **102**(6): p. 500-7.
81. Rodondi, N., et al., *Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(14): p. 1152-9.

82. Fommei, E. and G. Iervasi, *The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(5): p. 1996-2000.
83. Moran, A., et al., *Left ventricular hypertrophy in mild and moderate reduction in kidney function determined using cardiac magnetic resonance imaging and cystatin C: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)*. Am J Kidney Dis, 2008. **52**(5): p. 839-48.
84. Rady, M.Y., T. Ryan, and N.J. Starr, *Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery*. Crit Care Med, 1998. **26**(2): p. 225-35.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Formeln zur Berechnung der BSA und Alter entsprechenden Normwerte.....	19
Tabelle 2:	Klinische Charakteristika der molekularbiologisch untersuchten Patienten	21
Tabelle 3:	RNA-Konzentrationsmessung: Übersicht über die eingesetzten Reagenzien...	22
Tabelle 4:	Demographische und anthropometrische Angaben zur Studienpopulation	35
Tabelle 5:	Klinischer Status der Patienten bei Aufnahme in die Studie	37
Tabelle 6:	Rhythmusanalyse	38
Tabelle 7:	Nierenfunktion.....	38
Tabelle 8:	Medikation bei Aufnahme.....	39
Tabelle 9:	Intraoperativer Verlauf und Komplikationen.....	41
Tabelle 10:	Frühpostoperative Komplikationen und Mortalität	42
Tabelle 11:	Morphologie von Aorten- und Mitralklappe in der präop. Echokardiographie....	43
Tabelle 12:	Präoperativ ausgewählte echokardiographische Parameter.....	44
Tabelle 13:	Verteilung präoperativ gemessener Echoparameter als Norm- und path. vergrößerte Werte.....	46
Tabelle 14:	Postoperativ ausgewählte echokardiographische Parameter	46
Tabelle 15:	Verteilung frühpostoperativ gemessener Echoparameter als Norm- und path. vergrößerte Werte.....	48
Tabelle 16:	Hypertrophieprävalenz bei Patienten mit AS vor und nach AKE.....	49

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vorbereitung und Beladen der Chips mit den Reagenzien und RNA-Proben	23
Abbildung 2: RNA-Qualitätskontrolle mit Hilfe des Bioanalyzers	23
Abbildung 3: RNA-Qualitätskontrolle: Übersicht der Chipauswertung	24
Abbildung 4: RNA-Qualitätskontrolle: Gelähnliche Darstellung der Chipauswertung	25
Abbildung 5: RNA Quantifizierung: Punktdiagramme zur Darstellung der Ausreißer	27
Abbildung 6: Schematische Übersicht der Datenbankstruktur	29
Abbildung 7: Patientenregistrierung im Formular „Patientenstammdaten“	30
Abbildung 8: Eingabe der Untersuchungsdaten im Formular „Untersuchungen“	31
Abbildung 9: Schema der zeitlichen Validierung der Daten in der 4H-Datenbank	34
Abbildung 10: LV-Diameter in der präoperativen Echokardiographie	44
Abbildung 11: Verteilung der beobachteten Werte in Norm- und pathologischen Werten	45
Abbildung 12: LV-Diameter in der postoperativen Echokardiographie	47
Abbildung 13: Geschlechtsspezifische Trends in der LV-Geometrie vor und nach AKE	51
Abbildung 14: GU in der Expression von Collagen und MMP bei Patienten mit AS	52
Abbildung 15: Korrelation von MMP-9 mRNA Expression mit LVEDD bei Patienten mit AS	53

Danksagung

Mein besonderer und ausgesprochen herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter Fr. Prof. Regitz-Zagrosek für eine sehr gute und umfassende Betreuung. Ich danke insbesondere für die fachliche Motivation, für die konstruktive Kritik bei der Aufarbeitung der Ergebnisse und ganz besonders für die hohe Anerkennung, die ein wesentlicher Motor war.

Dem Operationsteam im DHZB und insbesondere Herrn Prof. Hetzer danke Ich herzlich für die Unterstützung im Operationssaal. Prof. Hetzer hat die Studie jederzeit unterstützt und den größten Anteil der Septumresektionen durchgeführt und somit maßgeblich zum Erfolg der Studie beigetragen.

Frau Dr. Lehmkuhl, Frau Dr. Jurmann und Fr. Dr. Schubert danke ich für eine herausragende Betreuung im DHZB und CCR. Ich bedanke mich insgesamt für die Möglichkeit der Zusammenarbeit mit dem Institut für Geschlechter in der Medizin und die freundliche Aufnahme dort.

Lebenslauf

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

Erklärung

„Ich, Georgi Petrov, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:
„Geschlechterunterschiede in kardialer Morphologie und Funktion bei Aortenklappenstenose“
selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne
die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten
dargestellt habe.“

Berlin, 03.09.2009

Unterschrift