

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin III

(Schwerpunkt: Kardiologie und Kreislaufkrankungen)

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz

**Prognostische Relevanz einer leicht- bis mittelgradigen
pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit hochgradiger
Aortenklappenstenose vor konventionellem
Aortenklappenersatz**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
Eberhard Karls Universität
Zu Tübingen

vorgelegt von
Barbara Raphaela Woernle
aus
Filderstadt
2013

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1.Berichterstatter: Professor Dr. A. Bauer

2.Berichterstatter: Professor Dr. Ch. Schlensak

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie der Aortenklappenstenose	5
1.2 Pathophysiologie und Klinik der Aortenklappenstenose	8
1.3 Therapieoptionen bei Aortenklappenstenose	11
1.3.1 Medikamentöse Therapie	11
1.3.2 Operative Therapie	12
1.3.2.1 Operation mit Herz-Lungenmaschine	13
1.3.2.2 Aortenklappenrekonstruktion	15
1.3.2.3 Prothetischer konventioneller Aortenklappenersatz	15
1.3.2.4 Operationstechnik	18
1.3.3 Katheterinterventionelle Therapieverfahren	20
1.4 Ursachen und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	21
1.5 Aktuelles klinisches Problem und Fragestellung der vorliegenden Arbeit	25

2 Methoden

2.1 Einschluss der Studienpatienten	27
2.2 Erhebung der Risikofaktoren der Patienten vor konventionellem Aortenklappenersatz	28
2.3 Statistische Analysen	30

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika	31
3.2 Ergebnisse der univariablen Analyse zur Identifikation von Risikoprädiktoren nach Aortenklappenersatz	38

3.3 Ergebnisse der multivariablen Analyse zur Identifikation von Risikoprädiktoren nach Aortenklappenersatz	38
3.4 Korrelationen hämodynamischer Variablen	41
4 Diskussion	43
5 Zusammenfassung	51
6 Literaturverzeichnis	53
7 Anhang	
7.1 Tabellenverzeichnis	64
7.2 Abbildungsverzeichnis	64
7.3 Nachverfolgung der Patienten	66
7.4 Veröffentlichung der Arbeit	67
7.5 Erklärung zum Eigenanteil	67
7.6 Danksagung	68

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose tritt in Europa und den USA als das häufigste Herzklappenervitium und als die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzerkrankung auf. Die Prävalenz der Aortenklappenstenose beträgt in etwa 2-5% bei Patienten jenseits des 65. Lebensjahres.

In den industrialisierten Ländern ist die Kalzifikation der Aortenklappe mit Abstand die häufigste Ursache einer Aortenklappenstenose. Diese findet sich meist bei Patienten mit höherem Lebensalter und nimmt aufgrund der erhöhten Lebenserwartung stetig zu. Es handelt sich nicht, wie früher angenommen, um einen degenerativen Prozess, sondern um einen aktiven Prozess mit Ähnlichkeiten zur Pathophysiologie der Atherosklerose. Man beobachtet eine Infiltration von Entzündungszellen sowie inflammatorische Zellinfiltrate bestehend aus T-Lymphozyten und Makrophagen. Zusätzlich kommt es zu einer Lipidablagerung mit Akkumulation von „low-density“-Lipoprotein und Lipoprotein a¹⁻³, sowie zu einer Kalzifizierung bis hin zur Verknöcherung der Klappe⁴⁻⁶. Die lokale Aktivität des Angiotensin-Converting-Enzym steigt deutlich an, ebenso auch die Aktivität weiterer inflammatorischer Mediatoren wie das Interleukin 1-beta und der Tumor-growth-Factor beta-1⁷⁻¹⁰.

Weitere Formen der Aortenklappenstenose sind die rheumatische Aortenklappenstenose, die kongenitale valvuläre Aortenklappenstenose, die subvalvuläre Aortenklappenstenose, die supra-valvuläre Aortenklappenstenose und die sogenannte „Low Gradient“-Aortenklappenstenose, die im Nachfolgenden beschrieben werden.

Der rheumatischen Aortenklappenstenose liegt ein anderer Pathomechanismus als der kalzifizierenden Aortenklappenstenose zugrunde. Erstere ist inzwischen besonders in Ländern mit einem modernen Gesundheitssystem und etablierten antibiotischen Therapieregimen äußerst selten geworden. Bei der rheumatischen Aortenklappenstenose verschmelzen die Klappensegel an den Kommissuren,

wodurch es zu einer Verkleinerung der Aortenklappenöffnungsfläche kommt. Eine abgeheilte rheumatische Aortenklappenstenose führt im weiteren Verlauf zu Fibrose, Schrumpfung, Fusion der Kommissuren und später zu Kalzifizierung der Klappe. Nicht selten entsteht eine Insuffizienzkomponente durch eine narbige Schrumpfung der Taschen.

Eine weitere Ursache der Aortenklappenstenose ist die kongenitale valvuläre Aortenklappenstenose. Diese ist am häufigsten bedingt durch eine bikuspid angelegte Taschenklappe. In der Bevölkerung beträgt ihre Inzidenz etwa 1%. Die kongenitale valvuläre Aortenklappenstenose tritt meist in Kombination mit einer Mitralklappenstenose und einer Stenosierung des Aortenbogens auf. Hierbei spricht man dann von einem sogenannten „Shone-Komplex“¹¹. Ebenso sind Aneurysmen der Aorta ascendens häufig mit bikuspiden Aortenklappenerkrankungen assoziiert¹²,¹³. Die kongenitale valvuläre Aortenklappenstenose kann auch in Begleitung anderer Herzanomalien auftreten, insbesondere einer Aortenisthmusstenose, einem offenen Ductus arteriosus und einem Ventrikelseptumdefekt. Sie ist mit einem deutlich erhöhten Endokarditisrisiko assoziiert. Neben bikuspid angelegten Taschenklappen, wobei meist das linke und das rechte Segel fusioniert ist, ist auch eine unikuspid Anlage der Aortenklappe möglich.

Eine weitere Ursache einer linksventrikulären Ausflussbahnobstruktion, wenn auch sehr selten, ist die subvalvuläre Aortenklappenstenose. Dieser liegt am häufigsten eine fibromuskuläre Stenose zugrunde. Andere Ursachen von Stenosen des linksventrikulären Ausflusstrakts sind Mitralklappenansatzveränderungen und die hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie. Klinisch relevant werden diese Formen der subvalvulären Aortenklappenstenose meist im Kleinkind- oder Kindesalter¹⁴. Klinik und Hämodynamik ähneln hierbei der valvulären Aortenklappenstenose.

Die seltene supra-valvuläre Aortenklappenstenose führt ebenso zu einer Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn. Die Einengung liegt oberhalb der Aortenklappe im Bereich der Aorta ascendens. Hier besteht meist eine Verdickung der Aortenwand. Häufig sind die distalen Kommissuren der Klappe betroffen, wodurch die Funktion der Taschenklappen eingeschränkt wird. Die Koronarostien können verlegt sein oder es kann sogar zu Koronarstenosen kommen, entweder durch die beschriebenen veränderten Taschenklappen oder durch Aortenwandveränderungen.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit supraavalvulärer Aortenklappenstenose können ähnliche Veränderungen auch an den Pulmonalgefäßen detektiert werden (Assoziation zu William-Beuren-Syndrom)¹⁵.

Die „Low-Gradient“-Aortenklappenstenose bildet eine Sondergruppe innerhalb der Aortenklappenstenosen. Die Patienten weisen rechnerisch eine Aortenklappenöffnungsfläche von unter 1cm² auf, jedoch vergleichsweise niedrige mittlere und maximale transvalvuläre Gradienten. Meist liegt eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion von unter 40 % vor. In etwa 5 – 10 % der Patienten mit Aortenklappenstenose weisen eine solche „Low-Gradient“-Aortenklappenstenose auf. Die Diagnosestellung und optimale Therapiewahl gestalten sich äußerst schwierig¹⁶. Im Rahmen der Diagnostik muss zunächst verifiziert werden, ob es sich um eine „wahre“ Aortenklappenstenose oder um eine „Pseudo“-Aortenklappenstenose handelt. Bei der „wahren“ Aortenklappenstenose ist die Einschränkung der linksventrikulären Funktion das Resultat einer hochgradigen Aortenklappenstenose mit einer tatsächlichen Aortenklappenöffnungsfläche < 1cm². Bei der „Pseudo“-Aortenklappenstenose liegt primär eine Dysfunktion des Myokards vor, welche mit einer Aortenklappensklerose, aber nicht mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose assoziiert ist. Die Differenzierung beider Ursachen ist äußerst wichtig, da dabei unterschiedliche therapeutische Maßnahmen ergriffen werden müssen. Bei der „wahren“ Aortenklappenstenose ist ein Aortenklappenersatz indiziert. Bei der „Pseudo“-Aortenklappenstenose steht vielmehr eine konservative Behandlung im Sinne einer Herzinsuffizienztherapie im Vordergrund^{17, 18}.

1.2 Pathophysiologie und Klinik der Aortenklappenstenose

Die normale Aortenklappenöffnungsfläche liegt zwischen 2,5 - 3,5 cm². Diese muss stark abnehmen (unter 1,5 cm²), bis es zu hämodynamisch relevanten Auswirkungen kommt. Jedoch können auch Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose (definiert als Aortenklappenöffnungsfläche unter 1 cm²) symptomfrei sein. Im Laufe der Erkrankung steigt der systolische linksventrikuläre Druck aufgrund der reduzierten Aortenklappenöffnungsfläche kompensatorisch an, um das Herzminutenvolumen (HMV) und den systemischen Blutdruck trotz Aortenklappenstenose aufrecht zu erhalten. Das HMV ist dabei definiert als das Blutvolumen, welches innerhalb einer Minute vom Herzen in den großen Blutkreislauf gepumpt wird. Es quantifiziert die Pumpfunktion des Herzens und errechnet sich aus dem Produkt der Herzfrequenz (HF) und dem Schlagvolumen (SV) (HMV = HF × SV).

Die Druckbelastung des linken Ventrikels führt in der Folge zu einer konzentrischen Hypertrophie des linksventrikulären Myokards.

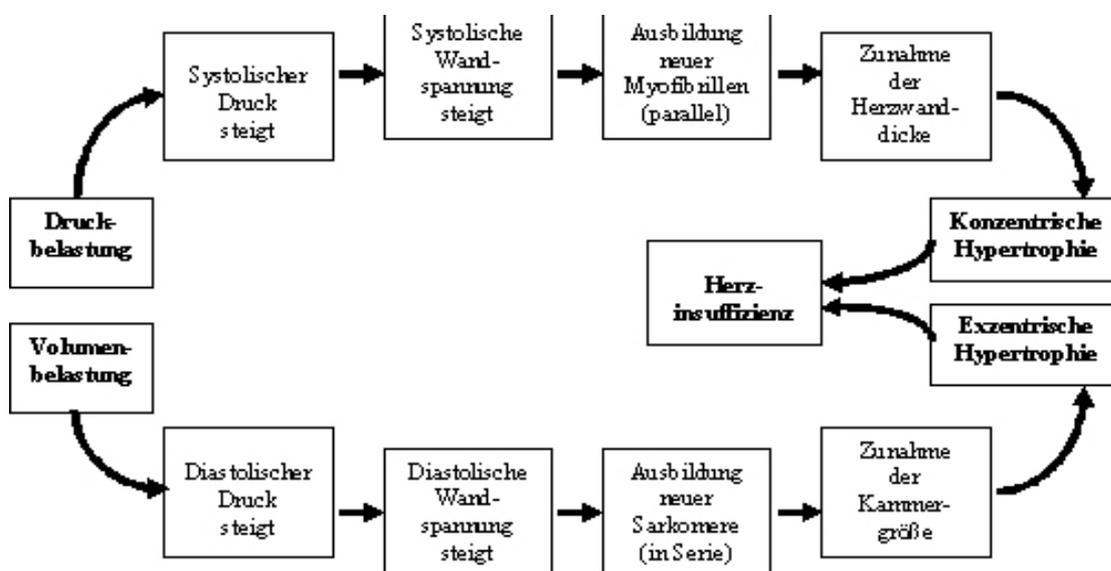


Abbildung 1: Entwicklung der Herzinsuffizienz über den Kompensationsmechanismus der myokardialen Hypertrophie bei Druck- (Aortenklappenstenose) und Volumenbelastung (Aortenklappeninsuffizienz).

(modifiziert nach: http://www.diss.fuberlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000003063/1_Einleitung.pdf?hosts=).

Die systolische Funktion des linken Ventrikels bleibt bei der Aortenklappenstenose meist lange erhalten und es kommt primär zu einer diastolischen Dysfunktion mit konsekutiver pulmonaler Stauung und Symptomen wie Leistungsschwäche und Luftnot. Die Zunahme der Myokardmasse erhöht jedoch den myokardialen Sauerstoffbedarf, andererseits ist die diastolische Koronarperfusion durch die hohe Kammerwandspannung vermindert, was zu pektanginösen Beschwerden und Rhythmusstörungen führen kann. Zerebrale Minderperfusionsen durch die reduzierte Auswurfraction bei der Aortenklappenstenose sowie pathologische Reflexe des autonomen Nervensystems (sogenannter Bezold-Jarisch-Reflex¹⁹) bedingen unter anderem Schwindel und Synkopen bei Belastung. Aus diesen Gründen gelten die Symptome Luftnot, pektanginöse Beschwerden, Schwindel und Synkopen als Kardinalsymptome der Aortenklappenstenose.

Laut Vorarbeiten haben symptomatische Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose sehr schlechte Langzeitergebnisse. Die meisten dieser Patienten versterben innerhalb 2-3 Jahre nach Diagnosestellung²⁰. Im Gegensatz dazu wird die Prognose asymptomatischer Patienten mit Aortenklappenstenose als eher günstig eingestuft.

Klinisch ist ein Pulsus parvus et tardus hinweisend auf eine Aortenklappenstenose. Der Pulsus parvus et tardus ist definiert als niedrigamplitudiger Puls mit niedriger Anstiegssteilheit. Auskultatorisch imponiert ein spindelförmiges, rauhes Systolikum mit punctum maximum im 2. Interkostalraum rechts parasternal mit Fortleitung in die Karotiden. Bei Patienten mit höhergradigen Stenosen finden sich im EKG meist Zeichen einer Linksherzhypertrophie und T-Negativierungen linkspräkordial (Ableitungen V4 – V6) als Zeichen einer Druckbelastung des linken Ventrikels.

Die Verdachtsdiagnose einer Aortenklappenstenose wird aufgrund der Symptome (Luftnot, pektanginöse Beschwerden, Schwindel und Synkopen) und der Klinik des Patienten (Pulsus parvus et tardus, typisches kardiales Auskultationsgeräusch) gestellt. Die Diagnosestellung einer Aortenklappenstenose erfolgt mittels Echokardiographie. Diese stellt eine schnelle, nicht-invasive, mobile und günstige Untersuchungsmethode dar. Einerseits kann die Aortenklappe morphologisch beurteilt werden, andererseits kann das Ausmaß einer Klappenverkalkung und -

verdickung bestimmt werden. Der Schweregrad einer Aortenklappenstenose wird dopplerechokardiographisch mittels Messung des mittleren und maximalen transvalvulären Gradienten bestimmt sowie durch Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche mittels der Kontinuitätsgleichung²¹.

$$AKÖF = ALVOT \times VTILVOT / VTISTENOSE$$

AKÖF: Aortenklappenöffnungsfläche

ALVOT: Fläche des linksventrikulären Ausflusstrakts

VTILVOT: Geschwindigkeits-Zeit-Integral im linksventrikulären Ausflusstrakt

VTISTENOSE: Geschwindigkeits-Zeit-Integral in der Stenose

Eine Herzkatheteruntersuchung wird in der Regel bei Patienten mit Aortenklappenstenose vor einer geplanten Operation durchgeführt oder wenn eine Echokardiographie keine eindeutigen Befunde liefern kann. Die Koronarangiographie dient dazu, eine koronare Herzerkrankung auszuschließen beziehungsweise behandlungsbedürftige Koronarstenosen interventionell zu versorgen oder eine zusätzliche aortokoronare Bypassoperation zu planen. Durch die Koronarangiographie lässt sich der maximale und der mittlere Gradient über der Aortenklappe messen sowie die Klappenöffnungsfläche (nach Gorlin) berechnen²².

$$AKÖF = [HZV / (EP_{sys} \times HF)] / 44,5 \times \Delta P_{mittl}$$

AKÖF: Aortenklappenöffnungsfläche

HZV: Herzzeitvolumen

EP_{sys}: systolische Ejektionsperiode

HF: Herzfrequenz

ΔP_{mittl}: mittlere transvalvuläre Druckdifferenz

Die Einteilung des Schweregrades einer Aortenklappenstenose erfolgt gemäß den aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften unter anderem anhand der Aortenklappenöffnungsfläche²³:

Leichtgradige Aortenklappenstenose: Klappenöffnungsfläche $> 1,5 \text{ cm}^2$

Mittelgradige Aortenklappenstenose: Klappenöffnungsfläche $1,0 - 1,5 \text{ cm}^2$

Hochgradige Aortenklappenstenose: Klappenöffnungsfläche $< 1,0 \text{ cm}^2$

1.3 Therapieoptionen bei Aortenklappenstenose

1.3.1. Medikamentöse Therapie

Es bleibt unumstritten, dass Patienten mit einer symptomatischen Aortenklappenstenose einem Aortenklappenersatz zugeführt werden müssen. Bei einer asymptomatischen, aber hochgradiger Aortenklappenstenose sollte ebenso ein Ersatz der Aortenklappe durch eine Aortenklappenprothese erfolgen, wenn die linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 50% liegt. Zeigen Patienten mit einer mittel- bis hochgradigen Aortenklappenstenose keinerlei Symptome und ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion erhalten, so kann eine abwartende Strategie verfolgt und vorerst medikamentös therapiert werden.

Die medikamentöse Therapie einer Aortenklappenstenose behandelt dabei vor allem die Symptomatik einer Aortenklappenstenose, vermag aber nicht die Ursache der vorliegenden Erkrankung zu beheben. Bisher hat sich keine medikamentöse Therapie zur Behandlung der Aortenklappenstenose etabliert, welche die Entstehung, den Progress dieser Erkrankung beheben beziehungsweise verlangsamen kann.

Wie oben erwähnt, ähnelt die Entstehung einer Aortenklappenstenose dem Pathomechanismus der Atherosklerose, weshalb es naheliegend wäre, mit Statinen medikamentös zu behandeln. Die Ergebnisse diverser Studien sind diesbezüglich

jedoch diskrepant. Laut mehrerer retrospektiver Studien haben Statine einen protektiven Effekt auf das Fortschreiten einer Klappenerkrankung²⁴⁻²⁶. Cowell et al zeigten jedoch in einer randomisierten Studie, dass Statine keinen positiven Effekt auf das Fortschreiten einer hochgradigen, kalzifizierenden Aortenklappenstenose aufweisen²⁷.

Generell ist bei Aortenklappenstenose und koexistenter arterieller Hypertonie eine Therapie mit Antihypertensiva indiziert und sinnvoll, da der linke Ventrikel durch den erhöhten Blutdruck noch zusätzlich belastet wird. Jedoch ist es wichtig Hypotonien zu detektieren und zu vermeiden, da Patienten mit Aortenklappenstenose meist sehr sensibel auf eine antihypertensive Therapie ansprechen. Daher sollten β -Blocker, periphere Vasodilatoren, ACE-Hemmer und Diuretika primär nur niedrig dosiert verordnet und langsam eingeschlichen werden. Regelmäßige klinische und echokardiographische Verlaufskontrollen sind bei allen Patienten mit Aortenklappenstenose notwendig.

1.3.2 Operative Therapie

Laut den „Leitlinien der American Heart Association“ und dem „American College of Cardiology“²⁸ ist eine Indikation zu einem operativen Aortenklappenersatz gegeben bei:

- Symptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose (IC)
- Asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion (Ejektionsfraktion <50%) (IIa C)
- Asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und mittel- bis hochgradig verkalkter Aortenklappe und einer raschen

hämodynamischen Progression (Zunahme der maximalen Geschwindigkeit über der Aortenklappe $>0,3$ m/s/Jahr (IIa C))

- Asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und pathologischem Belastungstest bei Auftritt von Symptomen (Angina pectoris, Dyspnoe auf niedriger Belastungsstufe (IIa C))
- Asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und pathologischem Belastungstest ohne Auftreten von Symptomen (abnorme Blutdruckregulation, neue ST/T-Veränderungen, ventrikuläre Rhythmusstörungen (IIb C))
- Nachweis von ventrikulären Salven/Tachykardien (IIb C)

Wie oben erwähnt besteht die Indikation zum Aortenklappenersatz bei einer Aortenklappenöffnungsfläche von unter 1cm^2 und den typischen Symptomen wie Angina pectoris (mittlere Lebenserwartung von 5 Jahren ohne Aortenklappenersatz), Luftnot durch eine Herzinsuffizienz, Schwindel und Synkopen (Lebenserwartung von 3 Jahren ohne Aortenklappenersatz). Meist weisen Patienten Symptome auf, ab einem maximalen transaortalen Gradienten von 50 mmHg und einer Klappenöffnungsfläche unter 1cm^2 . Bei asymptomatischen Patienten liegt das Risiko des plötzlichen Herztodes bei ca. 3-5%.

1.3.2.1 Operation mit Herz-Lungenmaschine

Ein überwiegender Teil der Herzoperationen wird unter Zuhilfenahme der Herz-Lungenmaschine durchgeführt, einschließlich der konventionellen Aortenklappenoperationen, da diese nur bei stillgelegtem und blutleerem Herzen optimal durchführbar sind.

Die Herz-Lungenmaschine übernimmt dabei prinzipiell drei wichtige Funktionen: Zum einen pumpt sie das Blutvolumen durch den Körper des Patienten und erhält damit den Kreislauf und damit die Organperfusion des Patienten aufrecht.

Zweitens sorgt sie für den Gasaustausch. Das Blut wird mit Sauerstoff angesättigt und zeitgleich wird Kohlenstoffdioxid entzogen (sogenannte Oxygenation und Decarboxylation).

Drittens kann je nach Bedarf und Operationssituation die Körpertemperatur des Patienten beeinflusst werden. Zum Beispiel kann bei komplexen Eingriffen eine Hypothermie induziert werden, um so lebenswichtige Organe durch den induzierten reduzierten Sauerstoffbedarf zu schützen.

Die extrakorporale Zirkulation kann aber auch nachteilige Effekte auf den Metabolismus, im Sinne eines Postaggressionsstoffwechsels aufweisen. Es kann zu Hyperglykämien, Elektrolytverschiebungen und Beeinträchtigung der Blutgerinnung kommen. Besonders wichtig sind inflammatorische und immunologische Reaktionen nach extrakorporaler Zirkulation, wobei vasoaktive Substanzen freigesetzt werden können, die weitere Pathomechanismen initiieren²⁹.

Im Standardfall wird die Herz-Lungenmaschine über die Aorta ascendens und den rechten Vorhof angeschlossen. Das sauerstoffarme Blut aus dem rechten Vorhof wird direkt in die Herz-Lungenmaschine geleitet und dort mit Sauerstoff angereichert, Kohlenstoffdioxid wird entzogen. Daraufhin wird das Blut über den arteriellen Filter der Aorta zugeführt. Mittels Setzen einer Klemme ist es möglich nun den kleinen Kreislauf vom großen Kreislauf zu trennen. Eine kardioplege Lösung kann zum definitiven Herzstillstand eingesetzt werden.

1.3.2.2 Aortenklappenrekonstruktion

Rekonstruktive operative Verfahren bzw. Techniken bieten sich überwiegend an bei jüngeren Patienten mit kongenitaler Aortenklappenstenose. Bei diesen ist die Aortenklappe in ihrer Architektur meist kaum verändert (wenig Verkalkung oder Degeneration). Häufig liegt dabei eine bikuspidale angelegte Taschenklappe vor, welche folglich zusätzlich auch zu einer Aortenklappeninsuffizienz führen kann. Weitere Indikation zur Aortenklappenrekonstruktion sind chronische Aortenwurzaneurysmen und Typ A-Dissektionen.

Gängige rekonstruktive Techniken werden nach den Chirurgen Sir Magdi H. Yacoub und Mr. Tirone David durchgeführt. Gemeinsamkeit beider Techniken ist, dass die erweiterte Hauptschlagader ersetzt wird und dadurch der Klappenapparat, welcher sekundär oftmals insuffizient ist, korrigiert wird.

Bei der „Remodelling-Technik“ nach Yacoub wird die Aortenwurzel mitsamt der Sinus valsalvae reseziert, eine Dacronveloursprothese wird „kronenförmig“ zugeschnitten und direkt mit den Taschenklappen - nach deren Rekonstruktion - vernäht. Die Koronararterien werden reimplantiert und der distale Teil der Aorta mit der Prothese End-zu-End anastomosiert. Diese Art der Rekonstruktion bietet sich besonders an, wenn die Basis der Aortenklappe nicht wesentlich dilatiert ist³⁰.

Die „Reimplantationstechnik“ nach David beinhaltet ebenfalls eine Resektion der Aortenwurzel inklusive der Sinus valsalvae³¹. Die Aortenklappencuspen werden rekonstruiert und ebenfalls in eine Kunststoffprothese per subanulär gestochener Nähte reimplantiert. Die Prothese wird über die Klappe gestülpt, im Gegensatz zur Rekonstruktion nach Yacoub.

1.3.2.3 Prothetischer konventioneller Aortenklappenersatz

Für einen prothetischen konventionellen Aortenklappenersatz stehen sowohl mechanische als auch biologische Klappen zur Verfügung. Entsprechend dem Alter und der Begleiterkrankung der Patienten, sowie der Vor- und Nachteile von

biologischen beziehungsweise mechanischen Klappen, muss präoperativ die bestmögliche Wahl nach detaillierter Aufklärung des Patienten erfolgen.

Mechanische Klappenprothesen haben den Vorteil, dass sie lebenslang haltbar sind und keine Tendenz zur Degeneration zeigen. Biologische Klappen sind im Mittel 10 bis 15 Jahre haltbar. Sie können zur Verkalkung und Degeneration neigen, insbesondere auch schneller als eine natürliche Herzklappe. Folglich kann es zu Funktionseinschränkungen der Klappe kommen und ein Re-Aortenklappenersatz kann unumgänglich werden. Meist werden Rinder-, oder Schweineklappen verwendet.

Der Vorteil biologischer Klappen besteht darin, dass keine Notwendigkeit zur lebenslangen oralen Antikoagulation besteht. Bei mechanischen Klappen muss aufgrund deren hoher Thrombogenität zwingend eine lebenslange orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten erfolgen.

Daraus folgt, dass prinzipiell mechanische Klappen bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) indiziert sind, sofern keine Kontraindikationen für eine dauerhafte orale Antikoagulation bestehen.

Biologische Herzklappen werden primär bei älteren Patienten verwendet oder auch bei Patienten mit Kontraindikationen bezüglich oraler Antikoagulation. Jedoch bleibt zu erwähnen, dass z.B. Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation wie eine chronische Niereninsuffizienz in den aktuellen Leitlinien nur noch als relative Kontraindikationen gelten. Die Entwicklung biologischer Prothesen ist vorangeschritten. Sie zeigen eine längere Haltbarkeit, was den vermehrten Einsatz biologischer Klappen rechtfertigt³².

Jedoch sollte der implantierte Klappentyp grundsätzlich bei jedem Patienten individuell abgewogen werden und die Vor- und Nachteile entsprechender Klappen berücksichtigt werden.

Unter den mechanischen Klappenprothesen werden heutzutage aufgrund deren günstigen hämodynamischen Eigenschaften beinahe ausschließlich Doppelflügel-, und Kippscheibenprothesen verwendet.

Biologische Klappen werden unterteilt in gerüstfreie Prothesen und solche mit Gerüst. Auf die biologischen Klappen wird Schweine-, oder Rinderperikard gespannt beziehungsweise montiert (siehe Abbildung 3)



Abbildung 2: Mechanische Herzklappenprothesen (modifiziert nach http://www.kardiopraxis-greiz.de/resources/votr/hke/mech_herzklersatz_t.jpg)



Abbildung 3: Biologische Herzklappenprothese Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna Ease Aortenherzklappe

(modifiziert nach

<http://www.edwards.com/de/products/heartvalves/Pages/PericardialCategory>)

1.3.2.4 Operationstechnik

Der operative Aortenklappenersatz wird in Intubationsnarkose und unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine durchgeführt.

Per medianer Sternotomie wird der Brustkorb eröffnet, das Thymusinvolut wird entfernt und das Perikard in seiner Mittellinie gespalten. Die Aorta wird zur Kanülierung meist in Höhe des Truncus brachiocephalicus freigelegt und eine Tabaksbeutelnaht angebracht. Der rechte Vorhof wird in der Regel über das rechte Herzohr ebenfalls mittels Tabaksbeutelnaht kanüliert. Nach Einbringen der Kanülen und Anschluss der Herz-Lungenmaschine wird die Aorta ascendens geklemmt, quer inzidiert und oberhalb der Kommissuren eröffnet, sodass eine kardioplege Lösung in die Koronarostien infundiert werden kann. Alternativ kann über den Sinus Coronarius eine retrograde Kardioplegie appliziert werden. Nun werden Verkalkungen vom Klappenring entfernt und die Aortenklappe reseziert. Filzunterstützte Haltefäden werden vorgelegt, sodass die Aortenklappenprothese eingeführt und fixiert werden kann. Ist die Klappe implantiert, wird die Aorta verschlossen, das Herz entlüftet und die Aortenklemmung gelöst, so dass die Koronarzirkulation mit warmem sauerstoffreichen und körpereigenem Blut wieder begonnen werden kann.

Es schließt sich eine Reperfusionphase an, in der der Herzmuskel mit Sauerstoff aufgesättigt wird und energiereiche Phosphate bilden kann. Hiernach wird sukzessive die Unterstützung der Herz-Lungenmaschine zurück genommen, so dass das Herz mehr und mehr die Aufrechterhaltung des Kreislaufs und der Lungendurchblutung übernehmen kann. Nachdem der Herzmuskel die Funktion vollständig etabliert hat, werden die Kanülen aus der Aorta und dem rechten Vorhof entfernt und die Heparinisierung durch Protamingabe antagonisiert. In einigen kardiochirurgischen Zentren werden zusätzlich Herzschrittmacherkabel auf das Epikard aufgenäht, um eventuell auftretende bradykarde Herzrhythmusstörungen effektiver behandeln zu können.

Nach gründlicher Blutstillung werden Wunddrainagen in das Mediastinum eingelegt; das Perikard sowie der Brustkorb werden verschlossen. Im Bereich des Sternums kommen Stahldrähte zur Anwendung, die perikostal gestochen werden. Es folgt ein typischer schichtweiser Wundverschluss mit Fasziennaht, Subkutan -, und Hautnaht. Die Patienten werden postoperativ auf die Intensivstation verlegt, wo sie in der Regel

bis zum ersten postoperativen Tag bleiben, hiernach erfolgt die Verlegung auf eine „Intermediate Care Unit“ und weiter auf die Normalstation. Meist zwischen dem 8. und 11. postoperativen Tag erfolgt die Verlegung in die Anschlussheilbehandlung, die innerhalb von etwa drei Wochen stationär durchgeführt wird.

Neben allgemeinen chirurgischen Komplikationen wie Wundheilungsstörungen und Transfusionspflichtigkeit, ist die wichtigste prozedurabhängige Komplikation des operativen Aortenklappenersatzes die sogenannte paravalvuläre Leckage. Dies bedeutet, dass ein Blutfluss neben der Aortenklappenprothese zwischen Aortenwand und Aortenklappenprothese besteht, welcher mit der erhöhten Gefahr einer Hämolyse, einer Endokarditis und mit einer erhöhten Belastung des Myokards einhergeht.

Eine weitere prozedurentypische Komplikation ist die Entwicklung eines AV-Blocks. Dies ist meist bedingt durch eine exzessive Kalkablagerung im Aortenannulus zwischen links- und rechtskoronarer Kommissur. Diese Verkalkungen müssen im Rahmen zur Vorbereitung der Aortenklappenimplantation restlos entfernt werden, so dass es dabei zu einer Laceration der Leitungsbündel kommen kann. Hierbei kann es zu einer spontanen Erholung kommen, so dass sich wieder eine physiologische atrioventrikuläre Überleitung etabliert. Häufig ist die Schädigung jedoch irreversibel, so dass ein dauerhafter Herzschrittmacher (meist Zweikammerschrittmacher) implantiert werden muss.

Das durchschnittliche Operationsrisiko des konventionellen Aortenklappenersatzes beträgt in etwa 3,7%, welches sich in Kombination mit einer zeitgleichen Bypasschirurgie auf ca. 5% erhöht³³. Langzeitstudien nach Aortenklappenersatz zeigen eine operationsbedingte Mortalität von 2-4%. Thromboembolische Komplikationen sind bei guter Einstellung der INR sehr selten (1,5-2% pro Patientenjahr). Ebenso sind bedeutende Blutungen unter oraler Antikoagulation bei Einhalten des Ziel-INR bzw. des Quick-Wertes, selten (1-2%).

Laut gängiger Empfehlung liegt der Ziel-INR direkt nach Aortenklappenoperation bei einem Wert von 2,0-2,5.

1.3.3 Katheterinterventionelle Therapieverfahren

Beginnend mit der Jahrtausendwende wurde der kathetergestützte Aortenklappenersatz mehr und mehr in die klinische Versorgung der Patienten eingeführt und vorangetrieben. Die Arbeitsgruppe um A. Cribier stellte die Methodik 2002 als Notfalleingriff bei einer Patientin mit hochgradiger Aortenklappenstenose im kardiogenen Schock vor³⁴. Aktuell stehen zwei kathetergestützte Verfahren für den Aortenklappenersatz zur Verfügung: der transkutane, transfemorale Aortenklappenersatz und der kathetergestützte Aortenklappenersatz über einen transapikalen Zugang.

Beim transfemoralem Aortenklappenersatz wird zunächst die Arteria femoralis communis punktiert und ein Draht bis an den Aortenklappenannulus vorgeschoben. Über diesen Führungsdraht wird die Katheterklappe in die Absetzungsposition eingebracht und unter einer schnellen Ventrikelstimulation durch einen Herzschrittmacher, dem sogenannten „rapid pacing“, freigesetzt. Dies bewirkt, dass der Herzmuskel keine Blutvolumina in dieser Zeit auswirft und dadurch die Aortenklappenprothese präzise platziert und entfaltet werden kann. Nachdem die Klappe vom Einführbesteck freigesetzt wurde, wird sie über einen Ballon fest in dem Anulus verankert. Zuletzt wird das Einführbesteck aus dem arteriellen Gefäßsystem entfernt und die Punktionsstelle versiegelt.

Beim transapikalen Ersatz wird die Klappe direkt über die Herzspitze (Apex) in die Aortenposition eingebracht. Die hauptsächliche Indikation für diese Alternative, die im Gegensatz zum transfemoralem Aortenklappenersatz in Intubationsnarkose durchgeführt wird, sind schwere Gefäßverkalkungen im peripheren Stromgebiet oder im Aortenbogen. Über eine linksseitige Minithorakotomie wird der Herzbeutel freigelegt, inzidiert und die Herzspitze wird dargestellt. Das Einführbesteck wird direkt über die Herzspitze eingeführt, nachdem die Punktionsstelle mit einer starken Naht gesichert wurde. Das Freisetzen und die Fixierung erfolgen analog dem oben genannten Verfahren.

Ein kathetergestützter Aortenklappenersatz wird derzeit nur in ausgewählten Zentren bei einem genau definierten Patientengut durchgeführt. Dies sind Patienten mit

einem ausgesprochen hohen Risiko für einen konventionellen operativen Aortenklappenersatz, meist definiert als logistischer Euroscore > 20, oder auch bei einer erheblichen Komorbidität, die nicht über den Euroscore abgebildet wird. Gesetzlich vorgeschrieben ist die gemeinsame Indikationsstellung in einem interdisziplinär besetzten Herzteam.

Derzeit liegen nur begrenzte Daten über den langfristigen Verlauf vor, so dass noch keine valide Aussage über den Langzeitverlauf gemacht werden kann. Zudem werden die Transkatheter-Klappen überwiegend bei Patienten mit deutlich fortgeschrittenem Alter implantiert, so dass es schwierig ist, Langzeitdaten zu generieren.

Aus diesem Grund ist aktuell, nach Maßgabe der kardiologischen und kardiochirurgischen Fachgesellschaften, weiterhin der konventionelle operative Aortenklappenersatz der Goldstandard für die Therapie der Aortenklappenstenose³⁵.

1.4 Ursachen und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie ist definiert als eine chronische Erhöhung des Drucks in den pulmonalarteriellen Gefäßen über 25 mmHg in Ruhe³⁶.

Eine pulmonale Hypertonie kann verursacht werden durch Volumenbelastung des linken Ventrikels, wie zum Beispiel durch ein Klappenvitium, durch eine Widerstandserhöhung in den Lungengefäßen aufgrund rezidivierender Thromboembolien oder auch durch eine Erhöhung des Lungengefäßdrucks aufgrund einer Linksherzinsuffizienz. Bei schwerer pulmonaler Hypertonie kann der erhöhte pulmonalarterielle Druck zum Pumpversagen des rechten Herzens führen.

Die pulmonale Hypertonie wird nach „Dana Point“-Klassifikation wie folgt in 5 Gruppen eingeteilt³⁷:

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie
2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen
3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen
4. Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie
5. Pulmonale Hypertonie unklarer und/oder multifaktorieller Genese

In einem Anfangsstadium der pulmonalen Hypertonie sind die Patienten meist asymptomatisch oder oligosymptomatisch. In einem fortgeschrittenem Stadium sind die Patienten jedoch gezeichnet von massiv abnehmender Leistungsfähigkeit, Schwindel, Dyspnoe, Anstieg der Herzfrequenz, ggf. thorakalen Schmerzen, peripheren Ödemen, Stauung der Jugularvenen und Entwicklung einer Stauungsleber.

Neben der Einteilung nach „Dana Point“ kann die pulmonale Hypertonie nach klinischen Schwerpunkten ähnlich der NYHA-Klassifikation bei der Herzinsuffizienz eingeteilt werden:

Klasse 1:

Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Klasse 2:

Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Klasse 3:

Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität.

Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Klasse 4:

Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit dem Unvermögen, irgendeine körperliche Belastung ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz.

Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein.

Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt³⁸.

Bei einer länger bestehenden pulmonalen Hypertonie kommt es histopathologisch in der Lunge zu einem Umbau der Gefäßwandschichten in den Lungengefäßen. Dies wird als „Remodelling“ bezeichnet und ist gekennzeichnet durch eine Intimafibrose, Endothelzellwucherung und eine Mediahypertrophie. Schlussendlich kommt es zur Gefäßobliteration mit Steigerung des vasalen Drucks.

Die Echokardiographie stellt neben der klinischen Untersuchung, dem EKG und dem Röntgenbild des Thorax, die wichtigste Untersuchung dar. Echokardiographisch zeigt sich bei der pulmonalen Hypertonie im fortgeschrittenen Stadium eine Dilatation und eine Hypertrophie des rechten Ventrikels. Der systolische pulmonalarterielle Druck, der Pulmonalklappenregurgitationsjet und die rechtsventrikuläre Akzelerationszeit können über die Echokardiographie abgeschätzt werden.

Ergänzend kann eine Perfusions-/Ventilationsszintigraphie, eine „high resolution“-CT oder eine Angio-CT durchgeführt werden. Diese Untersuchungen dienen dem Ausschluss bzw. Nachweis interstitieller Lungenerkrankungen oder Lungenembolien.

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ist der Goldstandard in der Diagnosesicherung der pulmonalen Hypertonie, Ätiologiefindung und Einschätzung des Schweregrades einer pulmonalen Hypertonie³⁹. Hierbei werden üblicherweise die folgenden hämodynamischen Parameter bestimmt:
der rechtsatriale Druck, der systolische (PAPsys), diastolische (PAPdias) und mittlere (PAPmean) pulmonalarterielle Druck, der pulmonal-kapilläre Verschlussdruck (PCWP, Wedge-Druck, der dem linksatrialen Druck entspricht), das Herzzeitvolumen, sowie die gemischt venöse Sauerstoffsättigung⁴⁰. Aus den invasiv bestimmten Parametern kann der transpulmonale Gradient (TPG) berechnet

werden⁴¹. Er ist definiert als Druckgradient zwischen dem pulmonalarteriellen Mitteldruck und dem pulmonal-kapillären Verschlussdruck (TPG = PAPm - PCWP).

In der vorliegenden Arbeit behandeln wir die „Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen“ (Klassifikation 2 nach Dana Point 2008), die durch eine Insuffizienz des linken Herzens, aber auch durch eine Einschränkung des linksventrikulären Ausflusstraktes wie bei der Aortenklappenstenose entstehen kann. Die Aortenklappenstenose führt aufgrund der Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes und des erhöhten linksventrikulären Füllungsdrucks zu einem Anstieg des Drucks in den Pulmonalvenen und den Kapillaren (pulmonalvenöse Stauung). Im Laufe der Zeit kommt es zu einem Remodelling im Bereich des Lungengefäßbetts und es steigt folglich auch der pulmonalarterielle Druck.

Vor Einleitung einer Therapie der pulmonalen Hypertonie ist es essentiell, die Ursache dieser Erkrankung abzuklären (siehe Einteilung der pulmonalen Hypertonie nach „Dana Point“ Klassifikation), da manche Formen der pulmonalen Hypertonie kausal, andere nur symptomatisch behandelt werden können.

Neben allgemeinen Maßnahmen wie Schwangerschaftsverhütung, Impfungen, Sauerstoffgabe und moderater körperlicher Belastung, kann je nach Grunderkrankung symptomatisch und auch lebensverlängernd, medikamentös sowie operativ therapiert werden. Prinzipiell ist das Ziel, die verminderte Sauerstoffsättigung im Blut zu beheben und die Verengung der Lungengefäße, mit folglichem Remodelling, zu entlasten. Eine Sauerstofflangzeittherapie ist zur symptomatischen Therapie bei einem Sauerstoffpartialdruck in Ruhe von unter 60 mmHg indiziert. Bei thromboembolischen Ereignissen ist eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen indiziert. Bei symptomatischer Rechtsherzinsuffizienz mit drohender Dekompensation ist eine Herzinsuffizienztherapie unter anderem mit Diuretika zur Symptomlinderung empfohlen, jedoch auf lange Sicht wenig erfolgsversprechend⁴². Zur Vasodilatation der Lungengefäße, vor allem bei pulmonalarterieller Hypertonie (Typ 1 nach „Dana Point“ Klassifikation) können Prostazyklinderivate, Endothelin-Rezeptorantagonisten und Phosphodiesterase 5-Inhibitoren gegeben werden. Diese Medikamente werden jedoch bei der pulmonalen Hypertonie durch Linksherzerkrankung (Typ 2 nach Dana Point Klassifikation) nicht

generell empfohlen. Vielmehr muss die Grunderkrankung des Herzens diagnostiziert und im besten Falle kausal therapiert werden⁴³.

Die pulmonale Hypertonie, die im Rahmen einer Aortenklappenstenose entsteht, ist prinzipiell reversibel, wenn die Aortenklappenstenose beseitigt wird. Jedoch kann eine pulmonale Hypertonie bei einer Aortenklappenstenose nach längerer Zeit auch „fixiert“, das heißt eigenständig, sein. Bei der fixierten pulmonalen Hypertonie wird bereits ein Umbau im Lungengefäßbett beobachtet, sowie eine Erhöhung des transpulmonalen Gradienten und des pulmonalarteriellen Drucks. Die fixierte pulmonale Hypertonie ist irreversibel und wird trotz erfolgreichem Aortenklappenersatz bei einem Großteil der Patienten weiterbestehen. Bei der Aortenklappenstenose entsteht die pulmonale Hypertonie bereits in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung, auf subklinischem Niveau. Daher könnte bereits eine leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie sehr sensitiv eine beginnende hämodynamische Dekompensation bei Patienten mit Aortenklappenstenose anzeigen.

1.5 Aktuelles klinisches Problem und Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Der konventionelle operative Aortenklappenersatz stellt nach wie vor den Goldstandard bei der Behandlung von Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose dar. Jedoch bleibt es schwierig, den optimalen Zeitpunkt für den operativen Eingriff zu finden. Wie bereits oben aufgeführt, empfehlen aktuelle kardiologische und kardiochirurgische Leitlinien eine abwartende Strategie, bis die Patienten symptomatisch werden oder bis sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion verschlechtert²⁸. Dennoch ist dieses Konzept problematisch, da eine kleine aber doch bedeutsame Anzahl von Patienten an den Folgen einer Aortenklappenstenose, trotz primär komplikationslosem Aortenklappenersatz, verstirbt. Es ist dabei unklar, ob diese Patienten von einem früheren operativen Eingriff profitiert hätten, beziehungsweise, ob neue prädiktive sensitive Marker einen besseren Operationszeitpunkt hätten zeigen können. Darüber hinaus könnte die Entwicklung neuer interventioneller Verfahren (sog. Katheter-gesteuerte Aortenklappenimplantation) insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten zu einer Reduktion des periinterventionellen Risikos führen und die Indikation zum Aortenklappenersatz in Zukunft verändern⁴⁴. Ein prädiktiver Marker, der sensitiv

anzeigt, wann das Risiko eines Patienten mit Aortenklappenstenose ansteigt und somit eine Therapie erfolgen muss, wäre somit von hohem klinischem Wert.

Mehrere Arbeiten haben bereits prognostische Marker bei Patienten mit Aortenklappenstenose vor Aortenklappenersatz identifizieren können. Dies sind z.B. das Lebensalter des Patienten, eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, eine Niereninsuffizienz und eine schwere pulmonale Hypertonie⁴⁵⁻⁴⁷. Trotz eines relativen hohen positiven prädiktiven Werts sind die meisten Marker jedoch wenig sensitiv.

Schon in frühen Stadien einer Aortenklappenstenose führt eine diastolische linksventrikuläre Dysfunktion zu einem Anstieg des pulmonalen Drucks, welcher im klinischen Alltag über den systolischen pulmonalarteriellen Druck abgeschätzt werden kann^{48, 49}. Ein geringer Anstieg des PAPsys könnte daher frühe subklinische Stadien einer beginnenden Dekompensation durch die Aortenklappenstenose widerspiegeln. Bereits geringe Anstiege des PAPsys könnten somit bedeutsame Auswirkungen auf die Langzeitergebnisse der Patienten nach Aortenklappenersatz haben.

In der vorliegenden Arbeit untersuchen wir den prognostischen Wert einer leicht - bis mittelgradigen pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose, die sich einem konventionellen operativen Aortenklappenersatz unterziehen. Wir stellen dabei die Hypothese auf, dass eine leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie einen sensitiven und unabhängigen Risikomarker für den Tod jeglicher Ursache innerhalb 5 Jahren nach Aortenklappenersatz darstellt.

2 Methoden

2.1 Einschluss der Studienpatienten

Die vorliegende Studie umfasst eine retrospektive Analyse von 200 Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose, die von Januar 2005 bis November 2008 in einem Register am Universitätsklinikum Tübingen erfasst worden waren. In dieses Register wurden Patienten eingeschlossen, die aufgrund hochgradiger Aortenklappenstenose einen erstmaligen konventionellen operativen Aortenklappenersatz erhalten hatten.

Die Indikationen für den Aortenklappenersatz basierten auf den Beschlüssen der behandelnden Kardiologen und Herzchirurgen, festgelegt in einer wöchentlichen Konferenz, in welcher Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose besprochen werden. Die Entscheidung für einen operativen konventionellen Aortenklappenersatz wurde aufgrund von Symptomen, aufgrund einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion oder einer gleichzeitigen indizierten aortokoronaren Bypass-Operation gestellt. Nachverfolgungen wurden per Telefonbefragung oder Briefkontakt mit dem Patienten, mit den Angehörigen des Patienten, mit dem Hausarzt oder dem behandelnden Kardiologen durchgeführt (siehe Anhang 7.4: „Fragebogen Nachverfolgung der Patienten“). Die klinischen Charakteristika der Studienpatienten wurden aus den medizinischen Akten entnommen. Hämodynamische Parameter wurden durch eine Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung bei 148 Patienten (74%) oder mittels einer transthorakalen und/oder transösophagealen Echokardiographie bei 52 Patienten (26%) bestimmt.

Die hochgradige Aortenklappenstenose wurde gemäß Leitlinien definiert ab einer Aortenklappenöffnungsfläche von $<1,0 \text{ cm}^2$. Wenn diese durch die Linksherzkatheteruntersuchung bestimmt wurde, wurde sie anhand der Gorlin-Formel berechnet⁵⁰. Echokardiographisch wurde die Aortenklappenöffnungsfläche durch die Kontinuitätsgleichung bestimmt⁵¹. Ein positives Votum der Ethikkommission Tübingen lag vor.

2.2 Erhebung der Risikofaktoren von Patienten vor konventionellem Aortenklappenersatz

Bei 148 von 200 Patienten unseres Studienkollektivs wurde eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, wodurch folgende Werte erhoben wurden: PAPsys, PAPdias, PAPmean, pulmonal-kapillärer Wedge Druck (PCWP) und der linksventrikuläre enddiastolische Druck. Dabei wurde ein 7F Swan-Ganz beziehungsweise ein 6F Pigtail-Katheter verwendet. Der transpulmonale Druckgradient (TPG) wurde berechnet aus der Differenz zwischen PAPmean und PCWP.

Bei den verbleibenden 52 Patienten wurde der PAPsys mit dem „CW- Doppler“ echokardiographisch abgeschätzt⁵². Die Abschätzung des PAPsys erfolgt hierbei durch die dopplergestützte Messung der Regurgitationsgeschwindigkeit (Vmax) über der Trikuspidalklappe. Durch die Bernoulli-Gleichung wird der Druckgradient zwischen dem rechten Ventrikel und dem rechten Vorhof abgeschätzt. Durch die Weite der Vena cava inferior lässt sich der rechtsatriale Druck abschätzen, welcher dem zentralen Venendruck (ZVD) entspricht. Der PAPsys wird dann wie folgt berechnet:

$$\text{PAPsys} = 4x (\text{Vmax})^2 + \text{ZVD}$$

Entsprechend dem invasiv oder echokardiographisch erhobenen PAPsys wurden die Patienten in drei Gruppen aufgeteilt:

1. Patienten ohne pulmonale Hypertonie: PAPsys <30 mmHg
2. Patienten mit einer leicht- bis mittelgradigen pulmonalen Hypertonie:
PAPsys ≥30 mmHg und PAPsys <60 mmHg
3. Patienten mit einer schweren pulmonalen Hypertonie: PAPsys > 60 mmHg⁵³.

Die Patienten wurden als symptomatisch eingestuft, wenn sie an Dyspnoe (NYHA - Stadium > II), Angina pectoris (CCS-Klassifikation > II), Schwindel oder Synkopen litten. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde invasiv oder mittels Echokardiographie erhoben. Für jeden Patienten wurde der logistische Euroscore (logEuro) berechnet^{54, 55}. In den logEuro gehen folgende Variablen in unterschiedlicher Gewichtung ein:

- Alter des Patienten
- Geschlecht des Patienten
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung / Chronische Lungenerkrankung
- Extrakardiale Arteriopathie
- Neurologische Dysfunktion
- Reoperation am Herzen
- Serumkreatinin (Kreatinin > 200 µmol/L präoperativ)
- Floride Endokarditis
- Kritischer präoperativer Status
- Instabile Angina pectoris
- Dysfunktion des linken Ventrikels (Ejektionsfraktion < 30% oder 30-50%)
- Kürzlich stattgehabter Myokardinfarkt (< 90 Tage)
- Pulmonale Hypertonie (PAPsys >60 mmHg)
- Notfallindikation
- Andere Eingriffe als Bypassoperation
- Eingriff an der thorakalen Aorta
- Ventrikelseptumdefekt nach Infarkt

2.3 Statistische Analysen

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt und mit dem Mann-Whitney U- oder Kruskal-Wallis-Test verglichen. Kategorische Variablen werden als Prozent dargestellt und mittels Chi-Square-Test analysiert. Der primäre Endpunkt der Studie wird definiert als Tod jeglicher Ursache innerhalb 5 Jahren nach Aortenklappenersatz. Der Vorhersagewert von Risikomarkern wurde mittels ROC Kurven untersucht und mit Kaplan-Meier-Analysen abgeschätzt. Um den Unterschied zwischen zwei ROC Kurven zu testen, verwendeten wir das „Bootstrapverfahren“. Risikoparameter, welche sich signifikant zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen unterschieden, wurden durch univariable und multivariable Analysen mittels der Cox-Regression getestet. Multivariable Analysen waren alters - und geschlechtsadjustiert. Korrelationen zwischen zwei Variablen wurden durch den Spearman Rangkorrelationskoeffizienten bestimmt. Vergleiche wurden als statistisch signifikant betrachtet, wenn der zweiseitige P-Wert $< 0,05$ betrug. Statistische Analysen wurden unter Verwendung von SPSS Software Version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Von Januar 2005 bis November 2008 wurden 200 Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose in die Studie eingeschlossen.

78 Patienten (39%) wiesen keine pulmonale Hypertonie auf (definiert als PAPsys <30 mmHg), 99 Patienten (49,5%) hatten eine leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie (PAPsys \geq 30 mmHg und <60 mmHg) und 23 Patienten litten an einer schweren pulmonalen Hypertonie (PAPsys >60 mmHg). Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verteilung des Schweregrades der pulmonalen Hypertonie zwischen den Patienten, bei welchen der PAPsys invasiv oder nicht invasiv (mittels Echokardiographie) gemessen wurde ($p = 0,801$).

Präoperativ erhobene klinische, echokardiographische und invasive Daten sind in der linken Spalte der Tabelle 1 aufgelistet. 176 Patienten (88%) waren bezüglich ihrer Aortenklappenstenose symptomatisch. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $72,3 \pm 9,9$ Jahre. 47,5% der Patienten waren weiblich. Die durchschnittliche Aortenklappenöffnungsfläche lag bei $0,6 \pm 0,2$ cm² und die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei $56,7\% \pm 13,5\%$. 10% der Patienten wiesen eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 35% auf. Bioprothesen wurden bei 86% der Patienten implantiert, mechanische Prothesen bei 14% der Patienten. 5% der Patienten hatten bereits einen Herzinfarkt durchgemacht, 4,5% der Patienten waren bereits bypassoperiert. An kardialen Risikofaktoren wiesen 76% der Patienten eine arterielle Hypertonie auf, 32,5% einen Diabetes mellitus, 13% waren Raucher, 22,5% waren niereninsuffizient, 39% hatten eine Hyperlipoproteinämie und 23,5% waren adipös, definiert als Body Mass Index > 30 kg/m² (lt. WHO-Definition 2000).

Eine extrakardiale Arteriopathie lag bei 30,0% der Patienten vor, eine chronische pulmonale Erkrankung bei 18,5%. Neurologische Dysfunktionen zeigten 4,5% der Patienten. Eine floride Endokarditis lag bei 3 Patienten (1,5%) vor.

Der durchschnittliche logistische Euroscore betrug $12,7 \pm 9,0\%$. 25,5% der Studienpopulation wiesen eine 1-Gefäß-KHK, 11,5% eine 2-Gefäß-KHK und 18,0% eine 3-Gefäß-KHK auf.

Tabelle 1 Patientencharakteristika der Studienpopulation

	Studienpopulation (n=200)	Verstorbene (n=23)	Überlebende (n=177)	<i>P</i>
Alter, Jahre	72,3±9,9	73,9±9,4	72,1±9,9	0,337
Geschlecht, Weiblich	95 (47,5%)	13 (56,5%)	82 (46,3%)	0,383
Z.n. Herzinfarkt	10 (5,0%)	2 (8,7%)	8 (4,5%)	0,323
Z.n. CABG	9 (4,5%)	2 (8,7%)	7 (4,0%)	0,277
Arterielle Hypertonie	152 (76,0%)	19 (82,6%)	133 (75,1%)	0,605
Diabetes mellitus	65 (32,5%)	11 (47,8%)	54 (30,5%)	0,103
Aktueller oder Z.n. Nikotinabusus	26 (13,0%)	2 (8,7%)	24 (13,6%)	0,745
Niereninsuffizienz	45 (22,5%)	13 (56,5%)	32 (18,1%)	<0,0001
Hyperlipo- Proteinämie	78 (39,0%)	7 (30,4%)	71 (40,1%)	0,496
Adipositas [†]	47 (23,5%)	7 (30,4%)	40 (22,6%)	0,435
Extrakardiale Arteriopathie	60 (30,0%)	6 (26,1%)	54 (30,5%)	0,811
Chronische pulmonale Erkrankung	37 (18,5%)	5 (21,7%)	32 (18,1%)	0,775
Neurologische Dysfunktion	9 (4,5%)	3 (13,0%)	6 (3,4%)	0,071
Flotide Endokarditis	3 (1,5%)	0 (0%)	3 (1,7%)	1,0
logEuro (%)	12,7±9,0	21,1±16,2	11,6±10,8	0,002
Symptome* (%)	176 (88%)	21 (91,3%)	155 (87,6%)	0,604

CABG=aortokoronare Bypassoperation, logEuro=logistischer EuroScore

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die erhobenen invasiven und echokardiographischen Parameter (linke Spalte). Der mittlere Gradient über der Aortenklappe lag durchschnittlich bei $40,6 \pm 16,3$ mmHg. Der durchschnittliche systolische pulmonalarterielle Druck lag bei $36,3 \pm 15,2$ mmHg. 39% der Patienten hatten einen systolischen pulmonalarteriellen Druck von unter 30 mmHg, 49,5% der Patienten wiesen einen systolischen pulmonalarteriellen Druck zwischen 30-60 mmHg auf und 11,5 % der Patienten einen systolischen pulmonalarteriellen Druck über 60 mmHg.

Der diastolische pulmonalarterielle Druck lag durchschnittlich bei $13,6 \pm 8,4$ mmHg, der mittlere pulmonalarterielle Druck bei $21,0 \pm 10,2$ mmHg und der linksventrikuläre enddiastolische Druck bei $15,2 \pm 7,5$ mmHg. Der transpulmonale Gradient lag bei $7,9 \pm 5,2$ mmHg.

Alle Patienten konnten erfolgreich nachverfolgt werden. Während der durchschnittlichen Nachverfolgungszeit von 935 ± 503 Tagen starben 23 Patienten. Von diesen Patienten starben 5 (2,5%) innerhalb von 30 Tagen nach dem Aortenklappenersatz auf Grund von kardiovaskulären Ursachen (4 Patienten) und akutem Leberversagen (1 Patient). Von den 18 weiteren verstorbenen Patienten war die Todesursache bei 14 Patienten kardiovaskulär bedingt (4 von diesen verstarben an plötzlichen Herztod). Zwei Patienten starben an einer Sepsis und zwei Todesursachen bleiben unbekannt.

Im Vergleich zu den Überlebenden wiesen die Verstorbenen eine signifikant niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion auf (56,7% im Vergleich zu 49,1%, $p=0,01$), eine eingeschränkte Nierenfunktion (22,5% im Vergleich 56,5%, $p=0,0001$) und einen höheren logEuro (12,7% im Vergleich 21,1%, $p=0,002$) (mittlere und rechte Spalte Tabelle 1). Verstorbene wiesen zudem einen höheren systolischen (36,3 mmHg im Vergleich zu 49,1 mmHg, $p=0,0001$), diastolischen (13,6 mmHg im Vergleich zu 19,0 mmHg, $p=0,0001$) und mittleren pulmonalarteriellen Druck (21,0 mmHg im Vergleich zu 28,9 mmHg, $p=0,0001$) sowie einen höheren PCWP (13,2 mmHg im Vergleich zu 17,4 mmHg, $p=0,004$) und TPG auf (7,9 mmHg im Vergleich zu 11,5 mmHg, $p=0,001$), (mittlere und rechte Spalte Tabelle 1 und 2).

Tabelle 2 Invasive und echokardiographische Parameter

	Studienpopulation (n=200)	Verstorbene (n=23)	Überlebende (n=177)	<i>P</i>
AÖF (cm ²)	0,6±0,2	0,6±0,2	0,6±0,2	0,752
Mittlerer Gradient (mmHg)	40,6±16,3	38,3±12,5	40,9±16,7	0,649
Septum, enddiastolisch (mm)	14,9±2,2	15,1±2,2	14,9±2,2	0,754
Bioprothesen	172 (86%)	21 (91,3%)	151 (85,3%)	0,436
KHK, 1-Gefäß	51 (25,5%)	6 (26,1%)	45 (25,4%)	
2-Gefäß	23 (11,5%)	5 (21,7%)	18 (10,2%)	0,284
3-Gefäß	36 (18,0%)	5 (21,7%)	31 (17,5%)	
LVEF (%)	56,7±13,5	49,1±17,4	57,7±12,6	0,011
LVEF ≤ 35%	20 (10%)	7 (30,4%)	13 (7,3%)	0,003
PAP _{sys} (mmHg)	36,3±15,2	49,1±17,0	34,7±14,2	<0,0001
PAP _{sys} < 30 mmHg	78 (39,0%)	2 (8,7%)	76 (42,9%)	0,002
PAP _{sys} ≥30-60 mmHg	99 (49,5%)	15 (65,2%)	84 (47,5%)	0,002
PAP _{sys} > 60 mmHg	23 (11,5%)	6 (26,1%)	17 (9,6%)	0,002
PAP _{dias} (mmHg) ⁺	13,6±8,4	19,0±6,5	12,9±8,4	<0,0001
PAP _{mean} (mmHg) ⁺	21,0±10,2	28,9±10,2	19,8±9,7	<0,0001
PCWP (mmHg) ⁺	13,2±8,0	17,4±7,1	12,6±8,0	0,004
LVEDP (mmHg) ⁺	15,2±7,5	17,0±7,2	14,9±7,6	0,181
TPG (mmHg) ⁺	7,9±5,2	11,5±5,1	7,4±5,0	0,001

AÖF – Aortenklappenöffnungsfläche, KHK – Koronare Herzerkrankung, , LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, , PAP_{sys} – systolischer pulmonalerarterieller Druck, PAP_{dias} – diastolischer pulmonalerarterieller Druck, PAP_{mean} – mittlerer pulmonalerarterieller Druck, PCWP – pulmonal-kapillärer Wegde Druck, LVEDP – linksventrikulärer enddiastolischer Druck, TPG – transpulmonaler Druckgradient.

⁺nur bei 148 Patienten vorliegend, bei welchen eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde.

Signifikante P Werte sind fett gedruckt

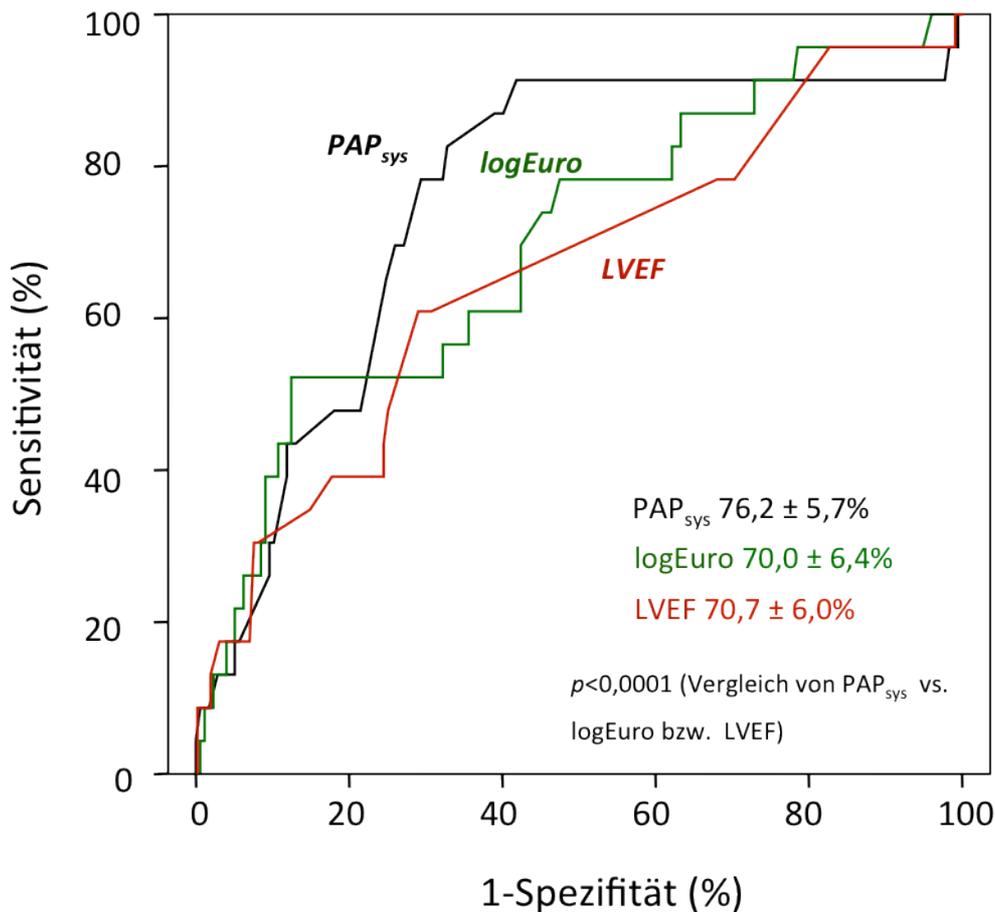


Abbildung 4: Receiver-operator characteristic-Kurven (ROC) für die Vorhersage der 5-Jahres-Mortalität durch den systolischen pulmonalarteriellen Druck (PAP_{sys}), den logistischen EuroSCORE ($logEuro$) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ($LVEF$). Die Sensitivität ist definiert als Anteil der Verstorbenen, welche als Hochrisikopatienten identifiziert wurden. Die Spezifität ist definiert als Anteil der Überlebenden, welche auf ein geringes Risiko eingestuft wurden.

Abbildung 4 zeigt ROC-Kurven für die Voraussage der 5-Jahres-Mortalität bei unserem Patientenkollektiv mit hochgradiger Aortenklappenstenose, die sich einem konventionellen operativen Aortenklappenersatz unterzogen haben. Verglichen werden Sensitivitäten und Spezifitäten der etablierten Risikoprädiktoren $logEuro$ und $LVEF$, sowie der PAP_{sys} . Der PAP_{sys} wies die größte Area under the curve von $76,2 \pm 5,7\%$ auf, im Vergleich zum $logEuro$ ($70,7 \pm 6,4\%$) und zur $LVEF$ ($70,7 \pm 6,0\%$). Somit ist der PAP_{sys} in unserem Studienkollektiv den beiden anderen Risikoprädiktoren überlegen.

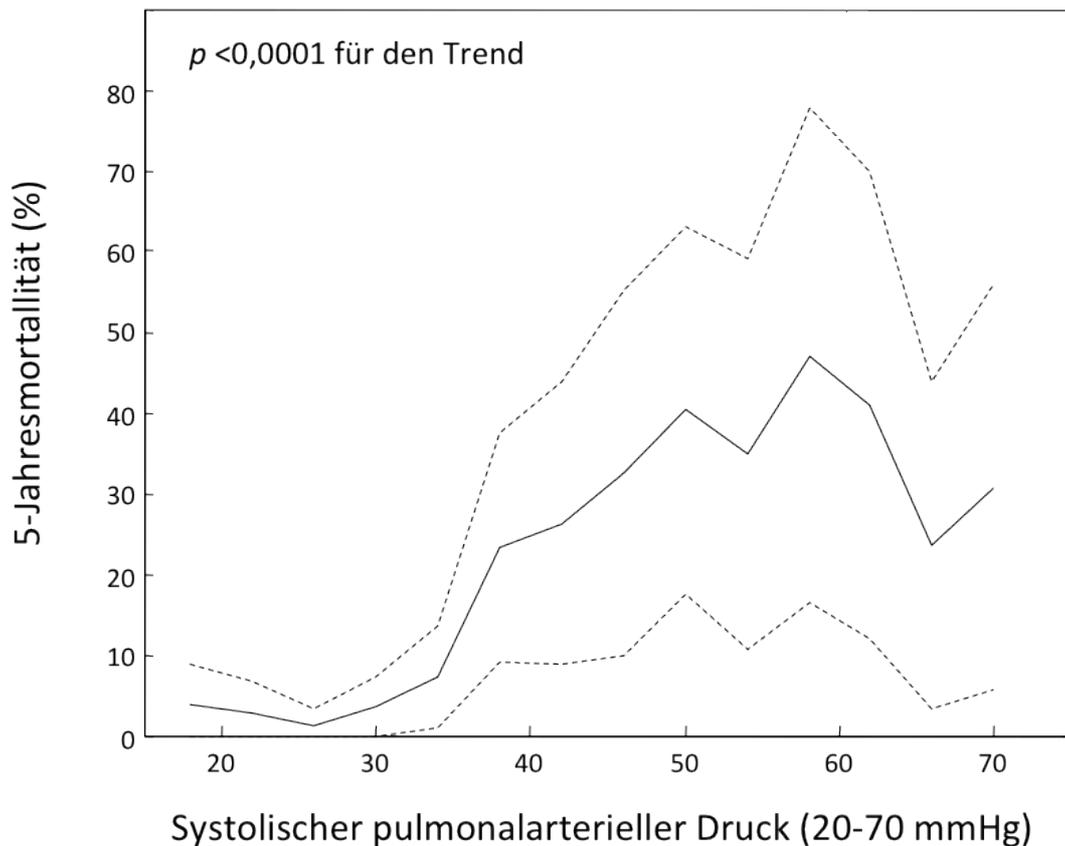
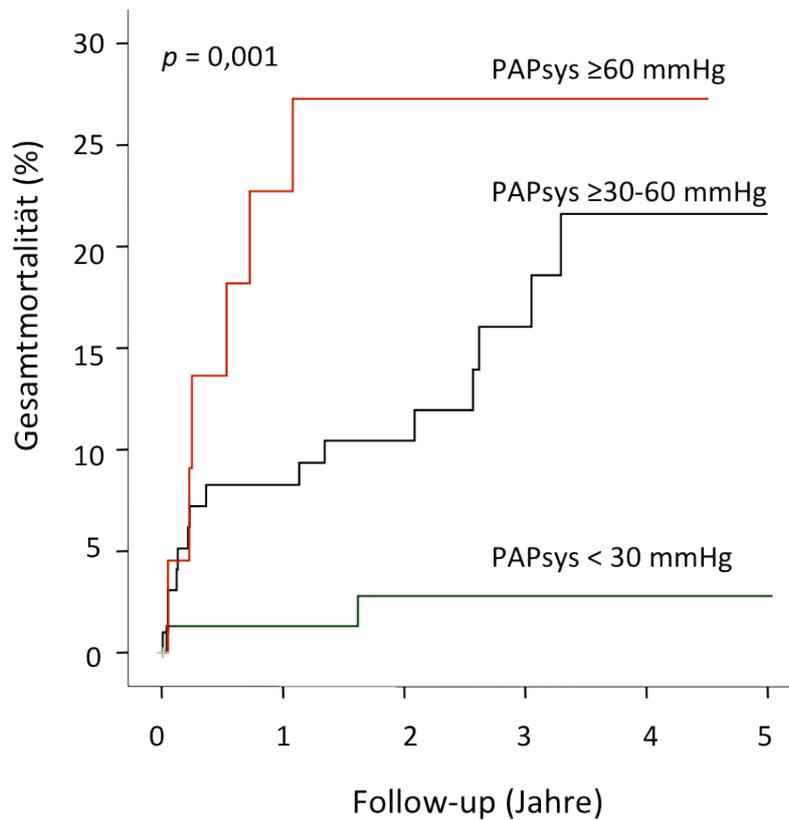


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen dem systolischen pulmonalarteriellen Druck der 5-Jahres-Mortalität.

Die gestrichelten Linien kennzeichnen das 95% Konfidenzintervall.

Abbildung 5 zeigt den Zusammenhang zwischen PAPsys und der 5-Jahresmortalitätsrate. Das Mortalitätsrisiko war sehr gering bei Patienten mit einem PAPsys < 30 mmHg (= Patienten mit Aortenklappenstenose ohne pulmonale Hypertonie) und stieg dann bis zu einem PAPsys von >60 mmHg (= Patienten mit Aortenklappenstenose und schwerer pulmonaler Hypertonie) linear an. Die Abnahme des Risikos ab einem PAPsys von 60 mmHg ist am ehesten auf die geringen Fallzahlen in dieser Patientengruppe zurückzuführen.



PAPsys ≥ 60	23	16	9	6	1	1
PAPsys ≥30-60	99	85	59	32	17	1
PAPsys < 30	78	70	54	38	21	1

Abbildung 6: Kumulative 5-Jahres-Mortalitätskurven für Patienten ohne pulmonale Hypertonie (PAPsys <30 mmHg), mit leicht- bis mittelgradiger pulmonaler Hypertonie (PAPsys ≥30 mmHg und PAPsys <60 mmHg) und mit schwerer pulmonaler Hypertonie (PAPsys >60 mmHg).

Abbildung 6 zeigt die kumulative 5-Jahres-Mortalitätsrate der Patienten stratifiziert nach dem Schweregrad der pulmonalen Hypertonie. Patienten ohne pulmonale Hypertonie, mit leicht- bis mittelgradiger pulmonalen Hypertonie und schwerer pulmonalen Hypertonie wiesen 5-Jahres-Mortalitätsraten von 2,6%, 15,2%, und 26,1% auf, die sich statistisch hochsignifikant voneinander unterschieden ($p = 0,001$).

3.2 Ergebnisse der univariablen Analyse zur Identifikation von Risikoprädiktoren nach Aortenklappenersatz

In die univariable Analyse zur Identifikation von Risikoprädiktoren (siehe Tabelle 3) für die 5-Jahresmortalität nach Aortenklappenersatz wurden folgende Risikoparameter eingeschlossen:

Die leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie, die schwere pulmonale Hypertonie, der logistische EuroScore über 20 %, die Niereninsuffizienz (Kreatinin > 200µmol/L) und die Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 35%. Sämtliche dieser Parameter der univariablen Analyse waren signifikant mit der 5-Jahresmortalität assoziiert. Für die leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie lag das relative Risiko für die 5- Jahresmortalität bei 6,5 (95% Konfidenzintervall 1,5-28,3, p=0,013), für die schwere pulmonale Hypertonie bei 12,5 (95% Konfidenzintervall 2,5-62,3, p=0,002). Das relative Risiko für den logEuro > 20% lag bei 6,1 (95% Konfidenzintervall 2,7-13,8, p=0,0001), für die Niereninsuffizienz lag das relative Risiko bei 5,0 (95% Konfidenzintervall 2,2-11,3, p=0,0001) sowie für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 35% bei 4,5 (95% Konfidenzintervall 1,9-11,0, p=0,001).

3.3 Ergebnisse der multivariablen Analyse zur Identifikation von Risikoprädiktoren nach Aortenklappenersatz

In der multivariblen Analyse zeigt sich, dass eine leicht - bis mittelgradige pulmonale Hypertonie den einzigen Faktor darstellte, welcher in unserer Studienpopulation unabhängig mit der 5- Jahresmortalität assoziiert war (relatives Risiko 4,9 (95% Konfidenzintervall 1,1-21,8; p = 0,036, Tabelle 3).

Sämtliche Parameter, die in der univariablen Analyse signifikante Prädiktoren für die 5-Jahresmortalität nach Aortenklappenersatz darstellten, waren multivariat nicht signifikant und somit nicht unabhängig mit der 5-Jahresmortalität assoziiert (PAPsys >60 mmHg relatives Risiko 3,3 (95% Konfidenzintervall 0,6-19,7, p=0,183), logEuro >20 % relatives Risiko 2,8 (95% Konfidenzintervall 0,9-6,5, p=0,069),

Niereninsuffizienz relatives Risiko 2,5 (95% Konfidenzintervall 0,9-6,5, $p=0,068$), linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 35% relatives Risiko 1,5 (95% Konfidenzintervall 0,5-4,3, $p=0,462$)).

In einer Subgruppenanalyse schlossen wir die 5 Patienten aus, die perioperativ (innerhalb von 30 Tagen nach Aortenklappenersatz) verstarben. Auch hier war die leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie der einzige Risikofaktor, der in der multivariablen Analyse unabhängig mit der 5-Jahresmortalität assoziiert war.

Tabelle 3 Univariable und multivariable Analyse zur Vorhersage der 5 Jahresmortalität

Variable	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	Relatives Risiko (95% KI)		Relatives Risiko (95% KI)	P
PAP _{sys} ≥30-60 mmHg	6,5 (1,5-28,3)	0,013	4,9 (1,1-21,8)	0,036
PAP _{sys} ≥60 mmHg	12,5(2,5-62,3)	0,002	3,3 (0,6-19,7)	0,183
logEuro ≥20%	6,1 (2,7-13,8)	<0,0001	2,8 (0,9-8,6)	0,069
Niereninsuffizienz	5,0 (2,2-11,3)	<0,0001	2,5 (0,9-6,5)	0,068
LVEF ≤35 %	4,5 (1,9-11,0)	0,001	1,5 (0,5-4,3)	0,462

KI – Konfidenzintervall, logEuro – logistischer EuroSCORE, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, PAP_{sys} – systolischer pulmonalarterieller Druck. Signifikante P Werte sind fett gedruckt.

Die Tabelle 4 zeigt positive prädiktive Werte, Sensitivitäten, negative prädiktive Werte und Spezifitäten der Risikomarker in Bezug auf die 5-Jahres-Mortalitätsrate. Obwohl die leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie den niedrigsten positiven prädiktiven Wert von 22,9% aufwies, erzielte dieser Risikoparameter, von allen getesteten Markern, die höchste Sensitivität (92,8%), sowie den höchsten negativen prädiktiven Wert (97,2%).

Tabelle 4 Sensitivitäten, Spezifitäten, positive und negative prädiktive Werte von PAP_{sys}, LVEF und logEuro zur Vorhersage der 5-Jahres-Mortalität.

Variable	PAP _{sys} ≥30 mmHg	PAP _{sys} ≥60 mmHg	LVEF ≤35 %	logEuro ≥20%
Sensitivität (%)	92,8	24,2	28,3	59,5
Spezifität (%)	44,6	88,9	93,1	89,0
PPW (%)	22,9	27,3	40,8	47,6
NPW (%)	97,2	87,2	88,5	92,9

logEuro – logistischer EuroSCORE, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NPW – negativer prädiktiver Wert, PAP_{sys} – systolischer pulmonalarterieller Druck, PPW – positiver prädiktiver Wert.

3.4 Korrelationen hämodynamischer Variablen

Als nächsten Schritt testeten wir die Korrelation der hämodynamischen Variablen aus der Rechtsherzkatheteruntersuchung bei 148 Patienten, die invasiv untersucht worden waren. Es bestand eine signifikante Korrelationen aller getesteter hämodynamischer Variablen (Tabelle 5): Der PAP_{sys} korrelierte signifikant mit dem diastolischen bzw. dem mittleren pulmonalarteriellen Druck (Spearman-Korrelationskoeffizienten von 0,86 bzw. 0,95). (Tabelle 5; Abb.4). Zudem korrelierten PAP_{sys}, PCWP und TPG signifikant miteinander (Korrelationskoeffizienten von 0,87, 0,64 und 0,31) (Tabelle 5).

Tabelle 5 Korrelationen der Variablen aus der Rechtsherzkatheteruntersuchung

	PAP _{sys}	PAP _{mean}	PAP _{dias}	PCWP	TPG	LVEDP
PAP _{sys}	-	0,95 ⁺	0,86 ⁺	0,87 ⁺	0,64 ⁺	0,54 ⁺
PAP _{mean}		-	0,97 ⁺	0,92 ⁺	0,62 ⁺	0,65 ⁺
PAP _{dias}			-	0,91 ⁺	0,58 ⁺	0,63 ⁺
PCWP				-	0,31 ⁺	0,68 ⁺
TPG					-	0,34 ⁺
LVEDP						

PAP_{dias} diastolischer pulmonalarterieller Druck; PAP_{mean} mittlerer pulmonalarterieller Druck; PAP_{sys} systolischer pulmonalarterieller Druck; PCWP pulmonal-kapillärer Wedge Druck; TPG transpulmonaler Gradient
LVEDP linksventrikulärer enddiastolischer Druck ; ⁺ p<0.0001

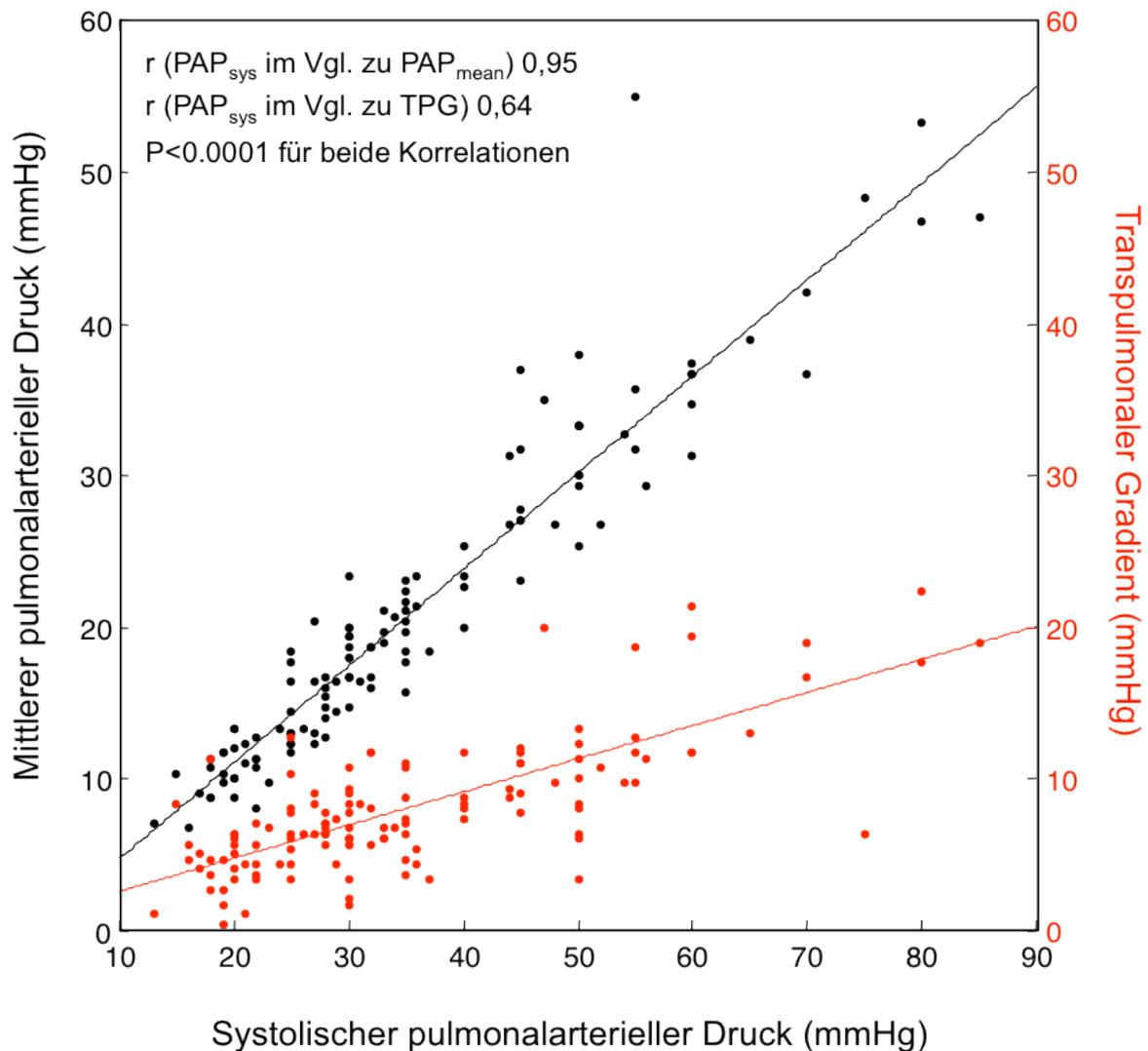


Abbildung 7: Korrelation zwischen dem systolischen und mittleren pulmonalarteriellen Druck und dem transpulmonalen Gradient der 148 Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose, bei denen eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde.

Abbildung 7 veranschaulicht graphisch die hochsignifikanten Korrelationen der hämodynamischen Parameter systolischer pulmonalarterieller Druck, mittlerer pulmonalarterieller Druck und transpulmonaler Gradient bei 148 Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose, die vor Aortenklappenersatz einer Rechtsherzkatheteruntersuchung zugeführt worden waren.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit haben wir den prognostischen Wert einer leicht- bis mittelgradigen pulmonalen Hypertonie in einem konsekutiven Patientenkollektiv untersucht, die sich einem konventionellen operativen Aortenklappenersatz aufgrund einer hochgradigen Aortenklappenstenose unterzogen haben. Wir konnten darlegen, dass eine leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie einen starken und unabhängigen Prädiktor für die 5-Jahres-Mortalität nach Aortenklappenersatz darstellt.

Bereits seit dem 70er Jahren ist bekannt, dass die Aortenklappenstenose häufig mit einer pulmonalen Hypertonie einhergeht. Die Arbeitsgruppe um Kirsh et al. konnte hierbei darlegen, dass sich die pulmonale Hypertonie als Folge der Aortenklappenstenose entwickeln kann⁵⁶. Bei Patienten mit Aortenklappenstenose tragen dabei unterschiedliche Mechanismen zur Entstehung einer pulmonalen Hypertonie bei. Der wichtigste Pathomechanismus ist der passive Rückstau des Blutes in die Lungengefäße aufgrund eines erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druckes. Im längerfristigen Verlauf führt die pulmonale Druckerhöhung zu Umbauprozessen in den Lungengefäßen und zur Entwicklung einer eigenständigen, fixierten pulmonalarteriellen Hypertonie. Dabei korrelieren pulmonale und linksventrikuläre Drücke eng miteinander.

Bisherige Studien konnten eine enge Korrelation zwischen erhöhten pulmonalarteriellen Drücken und einem erhöhtem linksventrikulären enddiastolischen Druck bei Patienten mit Aortenklappenstenose darlegen^{48, 52, 57-59}. Die erhöhten pulmonalen Druckwerte können sich jedoch nach einem erfolgreichen Aortenklappenersatz normalisieren^{49, 60-62}. Wir konnten in unserer Studie die Korrelation zwischen pulmonalarteriellen Druck und linksventrikulären enddiastolischem Druck bestätigen. Die Druckerhöhungen im Lungenkreislauf sind nach Aortenklappenersatz jedoch nur reversibel, wenn noch keine aktiven Umbauprozesse in den Pulmonalgefäßen initiiert wurden und bereits zu einer eigenständigen pulmonalen Hypertonie geführt haben⁶³. Ob bei Patienten mit Aortenklappenstenose bereits eine eigenständige pulmonale Hypertonie vorliegt, kann über den transpulmonalen Gradienten abgeschätzt werden, der bei dieser Form

der pulmonalen Hypertonie deutlich erhöht ist^{52, 59, 64}. In unserem Patientenkollektiv konnten wir auch einen starken linearen Zusammenhang zwischen systolischem pulmonalarteriellen Druck und transpulmonalem Gradienten darlegen, was einen Hinweis darauf gibt, dass bei einer Aortenklappenstenose sowohl passive (Rückstau in die Lunge) als auch reaktive Mechanismen (Umbauvorgänge in den Pulmonalgefäßen) zu einer pulmonalen Hypertonie führen und miteinander eng verbunden sind. Während normale pulmonalarterielle Drücke das Fehlen einer pulmonalen Hypertonie anzeigen, können schwer erhöhte pulmonalarterielle Drücke eine Beteiligung beider Formen der pulmonalen Hypertonie repräsentieren.

Gemäß gängiger Leitlinie basiert die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie auf den mittleren pulmonalarteriellen Druckwerten, nicht auf systolischen pulmonalarteriellen Druckwerten⁶⁵. Jedoch ist die Bestimmung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks im klinischen Alltag leichter, da dieser nicht-invasiv, durch eine echokardiographische Untersuchung, abgeschätzt werden kann. Bei unseren Patienten fanden wir eine starke Korrelation von mittleren und systolischen pulmonalarteriellen Druckwerten. Aus diesem Grund könnte im klinischen Alltag bei Patienten mit Aortenklappenstenose sowohl der mittlere als auch der systolische pulmonalarterielle Druck dazu dienen, die Verdachtsdiagnose einer pulmonalen Hypertonie zu stellen.

In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass eine schwere pulmonale Hypertonie (definiert als PAPsys > 60 mmHg) einen starken Risikofaktor sowohl für die perioperative Mortalität als auch für die Spätmortalität nach einem operativen Aortenklappenersatz darstellt^{52, 56, 61, 66, 67}. Die Arbeitsgruppe um Ben-Dor et al. untersuchte 509 Patienten, die mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose für eine Transkatheter-Aortenklappenimplantation evaluiert werden. Dabei wurde die Patientenpopulation abhängig von ihrem pulmonalarteriellen Druck in drei Gruppen eingeteilt: Patienten mit einem pulmonalarteriellen Druck < 40 mmHg, mit Druckwerten von 40 – 59 mmHg und pulmonalarteriellen Drücken > 60 mmHg. Ben-Dor et al. konnten zeigen, dass die Prävalenz einer pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose deutlich erhöht ist und dass ein erhöhter PAPsys mit einer erhöhten perioperativen 1-Jahresmortalitätsrate verbunden ist. Ben-Dor et al. legten dar, dass sowohl der chirurgische

Aortenklappenersatz als auch die Transkatheter-Aortenklappenimplantation postoperativ eine signifikante Rückbildung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks ermöglichen⁵².

Diese Ergebnisse konnten durch die Arbeitsgruppe um Malouf et al. bestätigt werden. Die Arbeitsgruppe analysierte das Outcome von 47 Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie und hochgradiger Aortenklappenstenose. Malouf et al. zeigten, dass die schwere pulmonale Hypertonie einen unabhängigen Prädiktor für die perioperative Mortalität darstellt, und dass die perioperative Mortalität weniger von der Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion oder einer zusätzlichen Bypass-Operation abhängt. Auch diese Arbeitsgruppe konnte darlegen, dass ein Aortenklappenersatz zur Reduktion der pulmonalen Hypertonie führen kann.

Auf dem Boden unter anderem dieser Vorarbeiten ist das Vorliegen einer schweren pulmonalen Hypertonie (PAPsys <60 mmHg) ein etablierter Risikofaktor, der auch in die Berechnung des EuroSCOREs eingeht⁵⁴. Der Euroscore wurde entwickelt, um die Sterblichkeit nach Herzoperationen (insbesondere nach aortokoronarer Bypassoperation) innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage abzuschätzen⁶⁸. Er wurde zu Beginn des Jahres 2000 in die klinische Routine eingeführt und gilt aktuell als der weltweit am meisten verwendete Risikoscore in der Herzchirurgie. Er fragt insgesamt 17 Risikoparameter über den Patienten, kardiale Vorerkrankungen und die geplante Operation ab. Abhängig von diesen Informationen wird das individuelle perioperative Risiko der Patienten berechnet. Aktuell wird der EuroSCORE II verwendet, der auf der Jahrestagung der European Association of Cardio Thoracic Surgeons 2011 vorgestellt und im entsprechenden Fachjournal der Gesellschaft im April 2012 publiziert worden war⁶⁹.

Die prognostische Bedeutung einer lediglich leicht - bis mittelgradigen pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit Aortenklappenstenose ist jedoch weitgehend unbekannt. Bislang wurden zu dieser Fragestellung zwei Studien publiziert. Die Arbeit von Ben-Dor et al. wurde bereits oben beschrieben. Hier konnte gezeigt werden, dass auch die leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie bereits mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist. Einen anderen Ansatz verfolgte die Arbeitsgruppe um Cam et al. Sie untersuchten 3 Gruppen von Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose: Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie,

die sich einem chirurgischen Aortenklappenersatz unterzogen, Patienten mit einer leicht- bis mittelgradigen pulmonalen Hypertonie, die einen chirurgischem Aortenklappenersatz erhielten und Patienten, die konservativ behandelt wurden. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose, die bereits an einer schweren pulmonalen Hypertonie leiden, dringlich einem operativen Aortenklappenersatz zugeführt werden sollten⁶².

Beide Arbeiten weisen jedoch wichtige Limitationen auf. Cam et al konnten zeigen, dass Patienten mit Aortenklappenstenose und mit einer leicht- bis mittelgradigen pulmonalen Hypertonie im Vergleich zu Patienten mit schwerer pulmonalen Hypertonie ebenfalls eine eingeschränkte Prognose aufweisen. Sie verglichen die Prognose dieser Patienten jedoch nicht mit dem Risiko von Patienten mit Aortenklappenstenose ohne pulmonale Hypertonie.

Im Gegensatz dazu konnte die Arbeitsgruppe um Ben-Dor et al zeigen, dass Patienten mit einer Aortenklappenstenose, die einen moderat erhöhten PAPsys bis maximal 40 mmHg, einen PAPsys von 40-59 mmHg und einen PAPsys >60 mmHg aufwiesen, signifikant unterschiedliche Mortalitätsraten aufweisen. Jedoch erhielten in dieser Studie nur 92 von 509 Patienten einen Aortenklappenersatz. Zudem wurden Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie in dieser Studie eher mit einer Ballonvalvuloplastie als mit einem Aortenklappenersatz behandelt.

Die Ergebnisse unserer Studie legen nahe, dass bereits eine leicht - bis mittelgradige pulmonale Hypertonie, definiert ab einem PAPsys von ≥ 30 mmHg, mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko nach Aortenklappenersatz assoziiert ist. Aus diesem Grund könnte es sinnvoll sein, eine Aortenklappenstenose bereits beim Vorliegen einer leicht- bis mittelgradigen pulmonalen Hypertonie operativ oder interventionell anzugehen. So könnte die Entwicklung einer schweren pulmonalen Hypertonie verhindert werden, die nochmals mit einem höheren Mortalitätsrisiko einhergeht.

Wir konnten zudem darlegen, dass eine leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie einen sehr sensitiven Indikator für ein erhöhtes postoperatives Risiko bei Patienten mit Aortenklappenstenose darstellt: Von den in unserer Arbeit erfassten Patienten verstarben 23 Patienten innerhalb von 5 Jahren nach dem operativen

Aortenklappenersatz. Von diesen 23 Patienten wiesen 21 Patienten (91%) eine leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie auf. Diese Daten belegen die ausgesprochen hohe Sensitivität der leicht- bis mittelgradigen pulmonalen Hypertonie für die Voraussage der perioperativen Mortalität nach operativem Aortenklappenersatz (Sensitivität von 92,8%). Im Gegensatz dazu wiesen Patienten mit einem PAPsys < 30mmHg eine sehr günstige Prognose nach Aortenklappenersatz auf.

Aus unseren Ergebnissen ergeben sich eine Reihe möglicher klinischer Implikationen. Aktuelle Leitlinien zur Behandlung der Aortenklappenstenose empfehlen einen elektiven Aortenklappenersatz bei einer hochgradigen Aortenklappenstenose erst dann, wenn der Patient symptomatisch wird oder die linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 50% liegt²³.

Diese beiden Risikoparameter weisen jedoch relevante Limitationen auf. Zum einen wird die Entwicklung einer Symptomatik bei älteren, multimorbiden und oft immobilisierten Patienten meist nicht rechtzeitig erkannt. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass sich die älteren Patienten weniger körperlich belasten und somit keine Symptome verspüren bzw. ihre körperliche Aktivität an ihre aktuelle Belastungsfähigkeit anpassen. Außerdem stellen sich die Patienten oftmals beim Beginn von Symptomen nicht umgehend beim behandelnden Arzt vor. Die Symptome der Aortenklappenstenose sind zudem relativ unspezifisch (Dyspnoe, Brustschmerzen, Schwindel, Synkope) und auch ärztlicherseits oftmals nicht gleich kausal auf die Klappenerkrankung zurückzuführen.

Das abwartende Verhalten ist auch bezüglich der Verschlechterung der linksventrikulären Funktion problematisch. In frühen Stadien der Aortenklappenstenose kommt es zunächst zu einer Einschränkung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels. Die systolische Funktionsstörung deutet bereits auf einen fortgeschrittenen strukturellen myokardialen Schaden hin. Dieser Schaden kann trotz erfolgreicher Aortenklappenoperation irreversibel sein.

Aus diesen Gründen stellt es im klinischen Alltag eine Herausforderung dar, den optimalen Zeitpunkt für einen operativen Aortenklappenersatz bei Patienten mit

Aortenklappenstenose festzulegen. Denn einerseits kann ein Aortenklappenersatz bei wirklich asymptomatischen Patienten mit Aortenklappenstenose zu früh und somit das perioperative Risiko und das Risiko für spätere Komplikationen der Klappenprothese zu hoch sein, andererseits kann ein Aortenklappenersatz nach Auftreten von Symptomen und/oder irreversiblen strukturellem myokardialem Schaden des Herzens bereits zu spät sein.

Die Ergebnisse unserer Studie legen die Schlussfolgerung nahe, dass die Bewertung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks, welcher nicht-invasiv und routinemäßig durch die Echokardiographie erhoben werden kann, für die Risikostratifizierung von Patienten mit Aortenklappenstenose von großer Relevanz sein könnte. Dieser Parameter, welcher eine hohe Sensitivität und einen hohen prädiktiven Wert für eine eingeschränkte Prognose nach Aortenklappenersatz aufweist, könnte die Risikostratifizierung von Patienten mit Aortenklappenstenose sinnvoll ergänzen. Die Evaluation des PAPsys könnte besonders bei Patienten sinnvoll sein, bei denen die Symptomatik nicht zuverlässig erhoben werden kann. In unserer Studienpopulation wiesen Patienten mit einem PAPsys < 30 mmHg eine sehr günstige Prognose mit einer 5-Jahres-Mortalitätsrate von 2,6% nach Aortenklappenersatz auf. War der PAPsys jedoch über 30 mmHg angestiegen, so zeigte sich bereits ein reduziertes postoperatives Überleben, was sich mit zunehmendem systolischem pulmonalarteriellen Druck deutlich verschlechterte.

Unsere Studie weist durch ihren retrospektiven Charakter einige Limitationen auf. In erster Linie wissen wir nicht, ob unsere Patienten, die eine leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie und damit eine erhöhte Mortalität nach Klappenersatz aufwiesen, tatsächlich von einer früheren Aortenklappenoperation profitiert hätten. Zudem können wir keine Aussagen darüber treffen, ob eventuell ein Verzicht auf einen operativen Aortenklappenersatz bei wirklich asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und einer leicht- bis mittelgradigen pulmonalen Hypertonie einen Vorteil erbracht hätte.

Ebenso können wir durch unser Studiendesign keine Aussagen machen, ob die Ergebnisse auch auf Patienten übertragbar sind, die einen Transkatheter-Aortenklappenersatz erhalten.

Eine weitere Limitation der Arbeit besteht hinsichtlich der Bestimmung des PAPsys bei unseren Studienpatienten. Bei 52 Patienten unserer Studienpopulation (26%) wurde der PAPsys ausschließlich durch eine echokardiographische Untersuchung abgeschätzt. Bei 148 Patienten erfolgte die Bestimmung des PAPsys durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung. Allerdings unterschied sich die Verteilung des Schweregrades der pulmonalen Hypertonie nicht zwischen den Patienten, bei welchen der PAPsys invasiv bzw. nicht-invasiv bestimmt wurde.

Ferner haben wir den Verlauf der pulmonalen Hypertonie nach dem Aortenklappenersatz nicht systematisch erhoben. Somit können wir nicht beantworten, ob es nach dem operativen Aortenklappenersatz zu einem Rückgang des PAPsys gekommen ist und insbesondere ob eine postoperative Reduktion des PAPsys zu einer Verbesserung der Prognose geführt hat. In bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass der Rückgang des pulmonalarteriellen Drucks bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie nach Aortenklappenersatz mit einer guten Prognose assoziiert ist⁶². Ob dies auch für Patienten mit einer nur leicht- bis mittelgradigen pulmonalen Hypertonie zutrifft, kann durch unsere Studie nicht beantwortet werden.

In einer Untergruppe von 50 Patienten mit einer präoperativ leicht- bis mittelgradigen pulmonalen Hypertonie vor Aortenklappenersatz lag uns auch der postoperative PAPsys vor. Teilweise wurde ein Rückgang des PAPsys festgestellt, teilweise kam es jedoch auch zu keiner Veränderung des PAPsys nach Aortenklappenersatz. Statistisch konnten wir bei diesen 50 Patienten keine Unterschiede hinsichtlich des Überlebens feststellen. Dies ist jedoch sicherlich durch die geringe Fallzahl mitbedingt.

Des Weiteren wurden keine perioperativen Daten, wie zum Beispiel eine Transfusionspflichtigkeit, erhoben und mit dem Patientenoutcome korreliert. Die aktuelle Datenlage zeigt eine signifikant erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität bei Patienten mit einer vermehrten perioperativen Transfusionspflichtigkeit^{70, 71}. Diese Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass die Quantität der intraoperativen Transfusionspflichtigkeit einen unabhängigen Prädiktor einer akuten Niereninsuffizienz, einer verlängerten postoperativen Beatmungspflichtigkeit und eines drastisch reduzierten Überlebens nach herzchirurgischen Eingriffen darstellt, sowohl in der Erwachsenen Chirurgie als auch in der Kinderherzchirurgie.

Ebenso wurde die Aortenklammzeit, die Herz-Lungenmaschinenzeit und die Art der implantierten Prothese (mechanisch im Vergleich zu biologisch) nicht erfasst und nicht ausgewertet.

Ein weiterer bekannter Prädiktor der postoperativen Morbidität und Mortalität ist die Ratiogröße des implantierten Aortenklappenventils im Vergleich zur Körperoperfläche. Mehrere Studien konnten belegen, dass ein Missmatch die Prognose nach einem operativen Aortenklappenersatz deutlich limitiert^{72, 73}. Eine erst kürzlich publizierte Metaanalyse, die 34 Arbeiten mit insgesamt über 27.000 Patienten und 133.000 beobachteten Patientenjahre einschloss, konnte zeigen, dass ein Prothesen-Patientenmismatch mit einer Zunahme der generellen Sterblichkeit, wie auch mit der herzspezifischen Mortalität assoziiert ist. Auch dieser Parameter wurde in unserer Studie nicht berücksichtigt. Dabei wäre auch die Frage nach der Rückbildungsmöglichkeit einer präoperativ existenten pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit einem Prothesenmismatch interessant.

Zusammenfassend legen unsere Daten nahe, dass eine leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie einen starken, unabhängigen und hochsensitiven Prädiktor für die 5-Jahresmortalität bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose darstellt, die einem konventionellen operativen Aortenklappenersatz unterzogen werden. Daher sollte die Indikation für einen frühzeitigen Aortenklappenersatz bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose sorgfältig überprüft werden, wenn die Patienten bereits eine leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie aufweisen. Zukünftige Studien sind nötig um herauszufinden, ob Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und einer leicht- bis mittelgradigen pulmonalen Hypertonie von einem frühen elektiven Aortenklappenersatz profitieren.

5 Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose stellt mit einer Prävalenz von 2,5% bei Patienten jenseits des 65. Lebensjahres das häufigste erworbene Herzklappenvitium in der westlichen Welt dar. Die effektive Therapie der Aortenklappenstenose besteht im operativen oder katheterinterventionellen Aortenklappenersatz. Die Wahl des optimalen Zeitpunktes des Aortenklappenersatz stellt jedoch trotz Vorliegen etablierter Risikofaktoren vor allem bei älteren oligosymptomatischen Patienten eine Herausforderung im klinischen Alltag dar. Andererseits verstirbt ein kleiner, aber relevanter Anteil an Patienten trotz primär erfolgreichem Aortenklappenersatz. Daher ist die Identifikation von sensitiven Risikoparametern bei Patienten mit Aortenklappenstenose von großem klinischen Wert.

Im Verlauf der Aortenklappenstenose kommt es bereits in frühen Stadien durch Obstruktion der Klappe, Steigerung der Nachlast und Erhöhung des linksventrikulären Füllungsdruckes zu einer Zunahme des pulmonalen Drucks. Zunächst erfolgt ein passiver Rückstau in die Lungengefäße, später entwickelt sich eine eigenständige, fixierte pulmonalarterielle Hypertonie. Ein bereits leicht- bis mittelgradiger Anstieg des systolischen pulmonalarteriellen Drucks könnte somit ein subklinisches Zeichen einer beginnenden Dekompensation bei der Aortenklappenstenose darstellen, und daher sehr sensitiv ein erhöhtes Risiko anzeigen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher zu untersuchen, ob eine leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie einen Risikofaktor für die 5-Jahresmortalität von Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose darstellt, die sich einem konventionellen operativen Aortenklappenersatz unterziehen.

In unsere retrospektive Analyse schlossen wir 200 Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose ein, die gemäß aktuellen Leitlinien einen operativen Aortenklappenersatz erhielten. 176 Patienten (88%) waren symptomatisch. Die Patienten wurden entsprechend ihrem präoperativ erhobenen systolischen pulmonalarteriellen Druck in drei Gruppen aufgeteilt: Patienten ohne pulmonale Hypertonie ($PAP_{sys} < 30$ mmHg), leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie ($PAP_{sys} \geq 30$ mmHg und $PAP_{sys} < 60$ mmHg) und schwere pulmonale Hypertonie ($PAP_{sys} > 60$ mmHg). Folgende Risikoparameter wurden in die univariablen und multivariablen Analysen zur Identifikation von Risikoprädiktoren nach Aortenklappenersatz eingeschlossen: Vorliegen einer leicht- bis mittelgradigen oder einer schweren pulmonalen Hypertonie, linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 35\%$,

Niereninsuffizienz (Kreatinin > 200µmol/L) und logistischer Euroscore >20%. Der primäre Endpunkt der Studie war der Tod jeglicher Ursache innerhalb von 5 Jahren nach Aortenklappenersatz.

Während der Nachverfolgung starben 23 Patienten (5-Jahres-Mortalitätsrate 14,6%). Patienten ohne (n=78), mit leicht- bis mittelgradiger (n=99) und schwerer pulmonaler Hypertonie (n=23) wiesen 5-Jahres-Mortalitätsraten von 2,6%, 15,2% und 26,1% auf (p=0,001). Univariabel waren folgende Faktoren signifikant mit der 5-Jahresmortalität assoziiert: die leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie, die schwere pulmonale Hypertonie, der logistische EuroScore, die Niereninsuffizienz sowie die Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. In der multivariablen Analyse war die leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie der einzige Risikofaktor, der unabhängig mit der 5-Jahres-Mortalität assoziiert war (Relatives Risiko 4,9, 95% Konfidenzintervall 1,1-21,8, p=0,036).

Zusammenfassend ist die leicht- bis mittelgradige pulmonale Hypertonie ein starker und unabhängiger Prädiktor für die 5-Jahresmortalität bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose, die sich einem operativen Aortenklappenersatz unterziehen. Zukünftige Studien müssen klären, ob Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und leicht- bis mittelgradig erhöhtem pulmonalen Druck von einem frühzeitigen Aortenklappenersatz profitieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90:844-853
2. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1218-1222
3. Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Ryden L, Nilsson J. Accumulation of t lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1162-1170
4. Mohler ER, 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 2001;103:1522-1528
5. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins b, (a), and e accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:523-532
6. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli C, Alpers CE, Otto CM. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation*. 1995;92:2163-2168
7. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, Probstfield JL. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*. 2002;106:2224-2230
8. Helske S, Lindstedt KA, Laine M, Mayranpaa M, Werkkala K, Lommi J, Turto H, Kupari M, Kovanen PT. Induction of local angiotensin ii-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1859-1866

9. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Tran HT, Kilic R, Sarikoc A, Brueckmann M, Vahl C, Hagl S, Haase KK, Borggrefe M. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*. 2003;170:205-211
10. Jian B, Narula N, Li QY, Mohler ER, 3rd, Levy RJ. Progression of aortic valve stenosis: Tgf-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:457-465; discussion 465-456
11. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. Acc/aha 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease): Developed in collaboration with the society of cardiovascular anesthesiologists: Endorsed by the society for cardiovascular angiography and interventions and the society of thoracic surgeons. *Circulation*. 2006;114:e84-231
12. Braverman AC. Medical management of thoracic aortic aneurysm disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:S2-6
13. Losenno KL, Goodman RL, Chu MW. Bicuspid aortic valve disease and ascending aortic aneurysms: Gaps in knowledge. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:145202

14. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, Seidman CE, Towbin JA, Udelson JE, Yancy CW. 2011 accf/aha guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. Developed in collaboration with the american association for thoracic surgery, american society of echocardiography, american society of nuclear cardiology, heart failure society of america, heart rhythm society, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:e212-260
15. American academy of pediatrics: Health care supervision for children with williams syndrome. *Pediatrics*. 2001;107:1192-1204
16. Higgins JR, Arimie R, Currier J. Low gradient aortic stenosis: Assessment, treatment, and outcome. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72:731-738
17. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1845-1853
18. Awtry E, Davidoff R. Low-flow/low-gradient aortic stenosis. *Circulation*. 2011;124:e739-741
19. Somers VK, Abboud FM. Neurocardiogenic syncope. *Adv Intern Med*. 1996;41:399-435
20. Badran AA, Vohra HA, Livesey SA. Unoperated severe aortic stenosis: Decision making in an adult uk-based population. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012;94:416-421
21. Richards KL, Cannon SR, Miller JF, Crawford MH. Calculation of aortic valve area by doppler echocardiography: A direct application of the continuity equation. *Circulation*. 1986;73:964-969

22. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. I. *Am Heart J.* 1951;41:1-29
23. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Popescu BA, Von Segesser L, Badano LP, Bunc M, Claeys MJ, Drinkovic N, Filippatos G, Habib G, Kappetein AP, Kassab R, Lip GY, Moat N, Nickenig G, Otto CM, Pepper J, Piazza N, Pieper PG, Rosenhek R, Shuka N, Schwammenthal E, Schwitler J, Mas PT, Trindade PT, Walther T. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The joint task force on the management of valvular heart disease of the european society of cardiology (esc) and the european association for cardio-thoracic surgery (eacts). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:S1-44
24. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol.* 2001;88:693-695
25. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation.* 2001;104:2205-2209
26. Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, Mao S, Zhao XQ, O'Brien KD. Hmg coa reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet.* 2002;359:1125-1126

27. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352:2389-2397
28. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. 2008 focused update incorporated into the acc/aha 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the society of cardiovascular anesthesiologists, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:e1-142
29. Shuhaiber JH, Evans AN, Massad MG, Geha AS. Mechanisms and future directions for prevention of vein graft failure in coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22:387-396
30. Sarsam MA, Yacoub M. Remodeling of the aortic valve anulus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105:435-438
31. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103:617-621; discussion 622
32. Hoffmann G, Lutter G, Cremer J. Durability of bioprosthetic cardiac valves. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105:143-148
33. Tjang YS, van Hees Y, Korfer R, Grobbee DE, van der Heijden GJ. Predictors of mortality after aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:469-474

34. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation*. 2002;106:3006-3008
35. Walther T, Blumenstein J, van Linden A, Kempfert J. Contemporary management of aortic stenosis: Surgical aortic valve replacement remains the gold standard. *Heart*. 2012;98 Suppl 4:iv23-29
36. Saggar R, Sitbon O. Hemodynamics in pulmonary arterial hypertension: Current and future perspectives. *Am J Cardiol*. 2012;110:9S-15S
37. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34:1219-1263
38. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:40S-47S
39. Rosenkranz S, Behr J, Ewert R, Ghofrani HA, Grunig E, Halank M, Hoeper MM, Leuchte HH, Olschewski H, Schmeisser A, Speich R, Wilkens H, Opitz CF. [right heart catheterization in pulmonary hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011;136:2601-2616; quiz 2617-2620
40. Hoeper MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grunig E, Schranz D, Rosenkranz S. [diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: European guidelines 2009]. *Pneumologie*. 2010;64:401-414

41. Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grunig E, Kleber FX, Kopp B, Opitz C, Reichenberger F, Schmeisser A, Schranz D, Schulze-Neick I, Wilkens H, Winkler J, Worth H. [diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension]. *Pneumologie*. 2006;60:749-771
42. McGlothlin D. Classification of pulmonary hypertension. *Heart Fail Clin*. 2012;8:301-317
43. Galie N, Palazzini M, Leci E, Manes A. Current therapeutic approaches to pulmonary arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:708-724
44. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-1607
45. Nowicki ER, Birkmeyer NJ, Weintraub RW, Leavitt BJ, Sanders JH, Dacey LJ, Clough RA, Quinn RD, Charlesworth DC, Sisto DA, Uhlig PN, Olmstead EM, O'Connor GT. Multivariable prediction of in-hospital mortality associated with aortic and mitral valve surgery in northern new england. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1966-1977
46. Kolh P, Kerzmann A, Honore C, Comte L, Limet R. Aortic valve surgery in octogenarians: Predictive factors for operative and long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:600-606
47. Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, Roger VL, Osborn SL, Hodge DO, Tajik AJ. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction:Result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation*. 2000;101:1940-1946

48. Aragam JR, Folland ED, Lapsley D, Sharma S, Khuri SF, Sharma GV. Cause and impact of pulmonary hypertension in isolated aortic stenosis on operative mortality for aortic valve replacement in men. *Am J Cardiol.* 1992;69:1365-1367
49. Riegel N, Ambrose JA, Mindich BP, Fuster V. Isolated aortic stenosis with severe pulmonary hypertension. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1985;11:181-185
50. Gorlin R, Dexter L. Hydraulic formula for the calculation of the cross-sectional area of the mitral valve during regurgitation. *Am Heart J.* 1952;43:188-205
51. Nistri S, Galderisi M, Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ansalone G, Dini FL, Di Salvo G, Gallina S, Mele D, Montisci R, Sciomer S, Di Bello V, Mondillo S, Marino PN. Practical echocardiography in aortic valve stenosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008;9:653-665
52. Ben-Dor I, Goldstein SA, Pichard AD, Satler LF, Maluenda G, Li Y, Syed AI, Gonzalez MA, Gaglia MA, Jr., Wakabayashi K, Delhaye C, Belle L, Wang Z, Collins SD, Torguson R, Okubagzi P, Aderotoye A, Xue Z, Suddath WO, Kent KM, Epstein SE, Lindsay J, Waksman R. Clinical profile, prognostic implication, and response to treatment of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2011;107:1046-1051
53. Tracy GP, Proctor MS, Hizny CS. Reversibility of pulmonary artery hypertension in aortic stenosis after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 1990;50:89-93
54. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic euroscore. *Eur Heart J.* 2003;24:881-882
55. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (euroscore). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:9-13

56. Kirsh MM, Orvald T, Preston T, Kahn D. Pulmonary hypertension--a complication of aortic valve disease. *Mich Med.* 1970;69:33-35
57. Kapoor N, Varadarajan P, Pai RG. Echocardiographic predictors of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9:31-33
58. Johnson LW, Hapanowicz MB, Buonanno C, Bowser MA, Marvasti MA, Parker FB, Jr. Pulmonary hypertension in isolated aortic stenosis. Hemodynamic correlations and follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;95:603-607
59. Faggiano P, Frattini S, Zilioli V, Rossi A, Nistri S, Dini FL, Lorusso R, Tomasi C, Cas LD. Prevalence of comorbidities and associated cardiac diseases in patients with valve aortic stenosis. Potential implications for the decision-making process. *Int J Cardiol.* 2012;159:94-99
60. Tracy GP, Proctor MS, Hizny CS. Reversibility of pulmonary artery hypertension in aortic stenosis after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 1990;50:89-93
61. Malouf JF, Enriquez-Sarano M, Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Chandrasekaran K, Mullany CJ, Tajik AJ. Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: Clinical profile and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:789-795
62. Cam A, Goel SS, Agarwal S, Menon V, Svensson LG, Tuzcu EM, Kapadia SR. Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:800-808
63. Delgado JF, Conde E, Sanchez V, Lopez-Rios F, Gomez-Sanchez MA, Escribano P, Sotelo T, Gomez de la Camara A, Cortina J, de la Calzada CS. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:1011-1016

64. Silver K, Aurigemma G, Krendel S, Barry N, Ockene I, Alpert J. Pulmonary artery hypertension in severe aortic stenosis: Incidence and mechanism. *Am Heart J*. 1993;125:146-150
65. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoepfer MM, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S55-66
66. Copeland JG, Griep RB, Stinson EB, Shumway NE. Isolated aortic valve replacement in patients older than 65 years. *JAMA*. 1977;237:1578-1581
67. Carnero-Alcazar M, Reguillo-Lacruz F, Alswies A, Villagran-Medinilla E, Maroto-Castellanos LC, Rodriguez-Hernandez J. Short- and mid-term results for aortic valve replacement in octogenarians. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10:549-554
68. Nashef SA, Roques F. Risk assessment, league tables, and report cards: Where is true quality monitoring? *Ann Thorac Surg*. 2002;74:1748-1749; author reply 1749
69. Nashef SA, Sharples LD, Roques F, Lockowandt U. Euroscore ii and the art and science of risk modelling. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012
70. Redlin M, Kukucka M, Boettcher W, Schoenfeld H, Huebler M, Kuppe H, Habazettl H. Blood transfusion determines postoperative morbidity in pediatric cardiac surgery applying a comprehensive blood-sparing approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012
71. Perez-Valdivieso JR, Monedero P, Garcia-Fernandez N, Vives M, Lavilla FJ, Bes-Rastrollo M. [blood transfusion during heart surgery. A retrospective nested case-control study.]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2012

72. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RL, Pibarot P, Mack MJ, Takkenberg JJ, Bogers AJ, Kappetein AP. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *Eur Heart J.* 2012;33:1518-1529
73. Dumesnil JG, Pibarot P. Prosthesis-patient mismatch: An update. *Curr Cardiol Rep.* 2011;13:250-257

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Patientencharakteristika der Studienpopulation	34
Tabelle 2 Invasive und echokardiographische Parameter	35
Tabelle 3 Univariable und multivariable Analyse zur Vorhersage der 5-Jahresmortalität	41
Tabelle 4 Sensitivitäten, Spezifitäten, positive und negative prädiktive Werte des PAPsys, LVEF und logEuro zur Vorhersage der 5-Jahresmortalität	41
Tabelle 5 Korrelationen der Variablen aus der Rechtsherzkatheteruntersuchung	42

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung der Herzinsuffizienz über den Kompensationsmechanismus der myokardialen Hypertrophie bei Druck - und Volumenbelastung	8
Abbildung 2: Mechanische Herzklappe	17
Abbildung 3: Biologische Herzklappe	17
Abbildung 4: Receiver-operator characteristic-Kurven (ROC) für die Vorhersage der 5-Jahres-Mortalität durch den systolischen pulmonalarteriellen Druck, den logistischen EuroSCORE und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion	36

Abbildung: 5 Zusammenhang zwischen dem systolischen pulmonalarteriellen Druck der 5-Jahres-Mortalität	37
Abbildung: 6 Kummulative 5-Jahresmortalitätsrate der Patienten stratifiziert nach pulmonaler Hypertonie	38
Abbildung: 7 Korrelation zwischen dem systolischen, mittleren pulmonalarteriellen Druck und dem transpulmonalen Gradienten	43



7.3 Nachverfolgung von Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose nach konventionellem Aortenklappenersatz

Ansprechpartner: Dr. Ch. Zürn
Cand. med. B. R. Woernle

Erhebungsdatum

a) Patient verstorben?

- Ja Todesursache: kardiovaskulär?
 nicht kardiovaskulär?

Todesdatum: _____

b) Patient nicht verstorben?

- Aktuelle Klinik: Dyspnoe in Ruhe/ bei Belastung?
 Belastbarkeit eingeschränkt
 Angina pectoris
 Ödeme
 Falls Marcumareinnahme: Blutungskomplikationen?

Insgesamt: NYHA-Klasse: _____

c) Weitere kardiovaskuläre Ereignisse seit Einschluss?

- Myokardinfarkt
 Schlaganfall
 Erneuter Herzkatheter? Wo und wann: _____ / _____
 Endokarditis

d) Verlauf der Aortenklappenstenose

- Ambulanter Kardiologe
 aktuelles Echo / Datum _____
 Re-Stenosen oder Insuffizienzen bei Bioklappe
 Paravalvuläres Leck bei Kunstklappe

7.4 Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Prognostic value of mild-to-moderate pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement

Christine S. Zuern, Christian Eick, Konstantinos Rizas, Cosmina Stoleriu,

Barbara Woernle, Stephen Wildhirt, Christian Herdeg, Ulrich Stock,

Meinrad Gawaz, Axel Bauer

Clin Res Cardiol. 2012 Feb;101(2):81-8.

7.5 Erklärungen zum Eigenanteil

Die vorliegende Studie wurde von Herrn Prof. Dr. Ch. Herdeg konzipiert und initiiert; nach dessen Wechsel zum Krankenhaus Ruit wurde die Studie von Herrn Prof. Dr. A. Bauer weitergeführt.

Seit Ende 2008 bin ich Doktorandin in der Arbeitsgruppe. Prof. Bauer hat die Betreuung meiner Doktorarbeit 2010 übernommen. Im Rahmen der Doktorarbeit war ich mit der Erfassung und Auswertung von Daten befasst. Die Recherche und Erhebung der Daten, welche auch als Datengrundlage der Publikation dienten, wurden von mir durchgeführt. Grundlage hierfür waren die Protokolle der interdisziplinären Herzkonferenz, die Herzkatheterbefunde, sowie die Krankenakte der eingeschlossenen Patienten. Die Datenerhebung und Datendokumentation wurden durch mich vollumfänglich durchgeführt, die Nachverfolgungs-Untersuchungen per Telefoninterview wurden ebenso alleinig von mir durchgeführt.

Die Datenauswertung erfolgte durch Prof. Dr. Axel Bauer, Dr. Christine S. Zürn und mich. Grundlage hierfür waren die von mir erfassten Daten und in einer Excel-Tabelle dokumentierten und aufbereiteten Tabelle. Die statistischen Auswertungen erfolgen mit Hilfe von SPSS.

Die vorliegende Doktorarbeit wurde von mir alleine verfasst. Die verwendeten Abbildungen und Tabellen wurden zum Teil bereits in oben genannter englischer Publikation "Prognostic value of mild-to-moderate pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis undergoing aortic replacement" veröffentlicht. Die in der Publikation verwandten Abbildungen wurden in gemeinsamer Arbeit erstellt.

7.6 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Meinrad Gawaz danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit an der Medizinischen Klinik III in der Abteilung für Kardiologie, durchführen zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. Christian Herdeg danke ich für die Bereitstellung dieses so interessanten Themas und die sehr gute Einarbeitung in die Thematik.

Herrn Prof. Dr. Axel Bauer möchte ich für die weitere und abschließende Übernahme meiner Doktorarbeit danken, nachdem Prof. Herdeg bedingt durch die Übernahme der Klinikleitung in Stuttgart/ Ruit diese nicht mehr begleiten konnte. Herzlichen Dank für die engagierte Betreuung !

Ein großes Dankeschön gilt **Frau Dr. Christine Zürn** für ihre ganz besondere Unterstützung, ihre stetige Förderung und das entgegengebrachte Vertrauen. Ihre Motivation, die zahlreichen Diskussionen und der freundschaftliche Umgang haben entscheidend zum Erfolg dieser Doktorarbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. Christian Schlensak danke ich für seine Unterstützung und Förderung meiner klinisch chirurgischen Ausbildung in der Klinik für Thorax -, Herz und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Tübingen.

Schließlich gilt ein ganz besonderer Dank meiner **Familie** und **Stefanie**. Sie gaben mir während meiner schulischen und akademischen Ausbildung in jeder Hinsicht und in jeder Situation einen bedingungslosen Rückhalt.

Ein Geschenk, das ich sehr zu schätzen weiß und für mich so wertvoll ist !

DANKE