

Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Lenard Conradi

**Einfluss pulmonaler Hypertonie auf die  
Kurzzeitergebnisse bei Patienten nach  
chirurgischem Aortenklappenersatz bei  
Aortenklappenstenose**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Friedrich Johann Förster  
aus Berlin

promoviert am 27.02.2026



Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. I. Djordjevic
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. S. Lee

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Prof. Dr. Parwis Rahmanian  
Herr Priv.-Doz. Dr. Ilija Djordjevic  
Herr Dr. Borko Ivanov  
Herr Dr. Ihor Krasivskyi

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Richtlinien und Hinweise der Universität zu Köln zur „Zulässigkeit der Verwendung von KI in Prüfungen“ wurden eingehalten.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Identifikation und Auflistung der Patienten mit pulmonaler Hypertonie sowie der Patienten der Kontrollgruppe erfolgte in einer Excel-Liste. Dies wurde von Herrn Prof. Dr. med. Parwis Rahmanian und Herrn Dr. med. Borko Ivanov durchgeführt.

Das Propensity Score Matching wurde von Herrn Prof. Dr. med. Parwis Rahmanian und mir gemeinsam vorgenommen.

Die Erhebung und Zusammenstellung der relevanten klinischen Parameter der Patienten, die umfassende Auswertung der erhobenen Daten sowie deren graphische Aufbereitung und Visualisierung wurden eigenständig von mir durchgeführt.

Zur Sammlung der Daten und der statistischen Auswertung habe ich folgende Programme benutzt: Microsoft Excel und das Statistikprogramm GraphPad Prism 10.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 10.08.2025

Friedrich Förster

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Parwis Rahmanian, der mir die Möglichkeit gegeben hat, meine Dissertation in seiner Arbeitsgruppe anzufertigen. Für die engmaschige Betreuung, die Unterstützung bei der Entwicklung des Themas sowie für die stets zügige Rückmeldung und die wertvollen Hinweise bin ich ihm besonders dankbar.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Ilija Djordjevic danke ich herzlich für die Fortführung der Betreuung und die Übernahme der Verantwortung für diese Dissertationsschrift. Für seine Unterstützung, seine Hilfsbereitschaft und die verlässliche Begleitung meines Promotionsvorhabens bin ich ihm sehr verbunden.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. Ihor Krasivskyi und Herrn Dr. Borko Ivanov sehr herzlich für die ausgezeichnete Betreuung im Rahmen des Promotionsprojekts und die stets konstruktive und wertschätzende Zusammenarbeit bedanken.

Ein ganz herzlicher Dank gilt meiner Familie für ihre unermüdliche Unterstützung während meines gesamten Studiums und der Promotionszeit sowie für das sorgfältige Korrekturlesen der Arbeit.

Für meine Familie und Freunde

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>8</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>10</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>12</b>
2.1 Aortenklappenerkrankungen	12
2.1.1. Aortenklappenstenose	12
2.2 Aortenklappenersatzverfahren	14
2.2.1. Offen-chirurgische Verfahren	15
2.2.2. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)	16
2.3 Pulmonale Hypertonie	17
2.3.1. Definition	17
2.3.2. Klassifikation	18
2.3.3. Epidemiologie	18
2.3.4. Ätiologie	19
2.3.5. Pathogenese	20
2.3.6. Klinik	20
2.3.7. Diagnostik	21
2.3.8. Therapie	24
2.4 Zusammenhang zwischen pulmonaler Hypertonie und Aortenklappenstenose	25
2.5 Ziel der Arbeit und Fragestellungen	26
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>28</b>
3.1 Studienaufbau	28
3.2 Untersuchte Variablen	29
3.2.1. Präoperativ untersuchte Variablen	29
3.2.2. Präoperative echokardiographische Merkmale	31
3.2.3. Intraoperative Merkmale	31
3.2.4. Postoperativ untersuchte Variablen	32
3.2.5. Postoperative echokardiografische Merkmale	32
3.2.6. Statistische Auswertung	33

<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>34</b>
4.1	Präoperative Patientenparameter vor Aortenklappenersatz	34
4.2	Präoperative echokardiografische Parameter nach Aortenklappenersatz	36
4.3	Intraoperative Parameter bei Patienten während Aortenklappenersatz	38
4.4	Postoperative Kurzzeitergebnisse nach Aortenklappenersatz	40
4.5	Postoperative echokardiografische Parameter nach Aortenklappenersatz	42
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>44</b>
5.1	Pulmonale Hypertonie und erhöhte 30 Tages-Mortalität	44
5.2	Verlängerte Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus	45
5.3	Erhöhte Dialysepflichtigkeit und Anzahl an Nierenerkrankungen	47
5.4	Intraoperative Unterschiede: Erythrozytenkonzentrate, Op- und Beatmungszeit	48
5.5	Was lässt sich für die Therapie ableiten?	50
5.6	Fragen für die Zukunft	54
5.7	Kritik	55
5.7.1.	Studienpopulation	55
5.7.2.	Beobachtungszeitraum	56
5.7.3.	Schweregradeinteilung	56
5.7.4.	Pathophysiologischen Mechanismen der PH	56
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>57</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>64</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis	64
7.2	Tabellenverzeichnis	64
<b>8.</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	<b>66</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
AKE	Aortenklappenersatz
AKI	Aortenklappeninsuffizienz
AKS	Aortenklappenstenose
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker
BMI	Body Mass Index
BMPR2	Bone morphogenetic protein receptor type 2
BNP	Brain natriuretic Peptide
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomografie
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
EF	Auswurfraction
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiographie
ERA	Endothelien-Rezeptorantagonisten
ESC	European Society of Cardiology
ET1	Endothelin-1
EuroScore 2	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation 2
FAC	Fraktionelle Flächenänderung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ICU	Intensivstation
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction

MI	Mitralklappeninsuffizienz
MKI	Myokardinfarkt
mPAP	Pumonalarterieller Mitteldruck
NT-proBNP	N-terminales Pro-Brain Natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PAWP	Pulmonalkapillärer Wedge-Druck
PCA	Prostacyclin Analoga
PCI	Perkutane Koronarintervention
PDE5i	Phosphodiesterase-Typ-5-Hemmer
PH	Pulmonale Hypertonie
PSM	Propensity-Score-Matching
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
RAP	Rechtsatrialer Druck
RHC	Rechtsherzkatheteruntersuchung
RR	Relatives Risiko
RV	Rechter Ventrikel
SAVR	Surgical Aortic Valve Replacement
SD	Standardabweichung
sPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck
SSRIs	Selektive-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
STS	Society of Thoracic Surgeons
S <sub>v</sub> O <sub>2</sub>	Gemischtenvenöse Sauerstoffsättigung
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TAVI	Transkatheter Aortic Valve Implantation
TIA	Vorübergehende ischämische Attacke
vWF	Von Willebrand Faktor
WU	Wood Units

## 1. Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose ist in Industrienationen die häufigste erworbene Herzklappenerkrankung im Erwachsenenalter und gilt nach der arteriellen Hypertonie sowie der koronaren Herzkrankheit als die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung. Die Prävalenz der Aortenklappenstenose steigt mit zunehmendem Lebensalter von 0,2 % im Alter von 50-59 Jahren bis auf 9,8% im Alter von 80-89 Jahren an. Zur Therapie stehen heutzutage zwei verschiedene Methoden zur Wahl: der chirurgische Aortenklappenersatz oder der interventionelle Aortenklappenersatz.

Bereits in frühen Stadien der Aortenklappenstenose führt die Obstruktion der Klappe zu einer erhöhten Nachlast und einem Anstieg des linksventrikulären Füllungsdrucks, was zunächst einen passiven Rückstau in die Lungengefäße verursacht. Im weiteren Verlauf kann sich aufgrund dessen eine pulmonale Hypertonie entwickeln. Eine begleitende pulmonale Hypertonie bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose stellt einen bedeutenden perioperativen Risikofaktor dar.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der pulmonalen Hypertonie auf die 30-Tages-Mortalität sowie auf weitere perioperative Parameter bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose, die sich einem chirurgischen Klappenersatz unterzogen, zu untersuchen. Dafür wurden retrospektiv Daten von 76 Patienten mit pulmonaler Hypertonie gesammelt, welche sich in einem Zeitraum vom August 2010 und November 2020 in dem Herzzentrum der Uniklinik Köln einer Aortenklappenersatz-Operation unterzogen hatten. Zur Untersuchung des Einflusses der pulmonalen Hypertonie auf Kurzzeitergebnisse (maximal 30 Tage postoperativ) wurde aus einem Register von 5675 Patienten, die sich im Zeitraum von März 2009 bis März 2022 einem chirurgischen Aortenklappenersatz in der Uniklinik Köln unterzogen hatten, eine gleichgroße Kontrollgruppe mittels Propensity-Score-basierter Matching-Analyse gebildet. Das Matching erfolgte anhand der demografischen Basisparameter Alter, Geschlecht und BMI. Insgesamt konnten für diese Analyse 152 Patienten rekrutiert werden.

Patienten der Gruppe chirurgischer Aortenklappenersatz mit gleichzeitiger pulmonaler Hypertonie (AKE+PH) wiesen präoperativ ein signifikant höheres Operationsrisiko auf als Patienten ohne pulmonale Hypertonie (EuroSCORE II:  $8,5 \pm 3,3\%$  vs.  $4,1 \pm 5,5\%$ ,  $p < 0,001$ ). Des Weiteren war die 30-Tages-Überlebensrate in der Gruppe der Patienten mit chirurgischem Aortenklappenersatz ohne pulmonale Hypertonie (AKE) signifikant höher als in der AKE+PH-Gruppe (71 Patienten (93,4 %) vs. 61 Patienten (81,3 %;  $p = 0,029$ )). Darüber hinaus benötigten Patienten der AKE+PH-Gruppe intraoperativ mehr Erythrozytenkonzentrate ( $5,0 \pm$

7,5 vs.  $2,9 \pm 4,0$ ;  $p = 0,042$ ) und postoperativ Dialyse (28,4% vs. 7,9%;  $p = 0,001$ ). Sie hatten durchschnittlich eine längere Operationsdauer ( $236,7 \pm 88,5$  vs.  $197 \pm 36,8$  Minuten;  $p = 0,002$ ), einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation (ICU) ( $7,9 \pm 9,7$  vs.  $3,9 \pm 5,1$  Tage) und eine längere Krankenhausverweildauer ( $18,1 \pm 12,6$  vs.  $14,4 \pm 8,0$  Tage;  $p = 0,015$ ). Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die sich einem chirurgischen Aortenklappenersatz unterziehen, ein signifikant höheres perioperatives Risiko sowie eine erhöhte 30-Tages-Mortalität aufweisen. Aufgrund der limitierten Datenlage und der zunehmenden Bedeutung der Transkatheter-Aortenklappen-Implantation als Alternative zum chirurgischen Klappenersatz stellt sich die Frage, ob Patienten mit pulmonaler Hypertonie eher von einem interventionellen Verfahren profitieren würden. Künftige Studien sollten dieser Frage nachgehen und des Weiteren auch weitere Parameter in eine Propensity-Score-basierter Matching-Analyse aufnehmen, um vergleichbarere Ergebnisse zu liefern.

## 2. Einleitung

### 2.1 Aortenklappenerkrankungen

Aortenklappenerkrankungen sind heutzutage weltweit die häufigsten behandlungsbedürftigen Herzklappenerkrankungen<sup>1</sup>. Zu der Gruppe der Aortenklappenerkrankungen zählt einerseits die Aortenklappenstenose (AKS) und andererseits die Aortenklappeninsuffizienz (AKI), wobei die AKS den Großteil dieser Erkrankungsgruppe ausmacht<sup>1</sup>.

#### 2.1.1. Aortenklappenstenose

In den Industrienationen ist die AKS die häufigste erworbene Erkrankung der Herzklappen im Erwachsenenalter<sup>2</sup>. Sie stellt nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung dar und ist gekennzeichnet durch eine langjährig fortschreitende Kalzifizierung, einem Umbau, einer Verdickung und letztendlich Degeneration der Aortenklappentaschen<sup>2-4</sup>.

Die Prävalenz der AKS steigt mit zunehmendem Lebensalter von 0,2 % im Alter von 50-59 Jahren bis auf 9,8% im Alter von 80-89 Jahren an<sup>2</sup>. Die 5-Jahres-Sterblichkeit beträgt für die leichte AKS 56% und für die schwere AKS 67%, wobei in westlichen Zivilisationen eine Abnahme der Sterblichkeit beobachtet wird<sup>2,5</sup>.

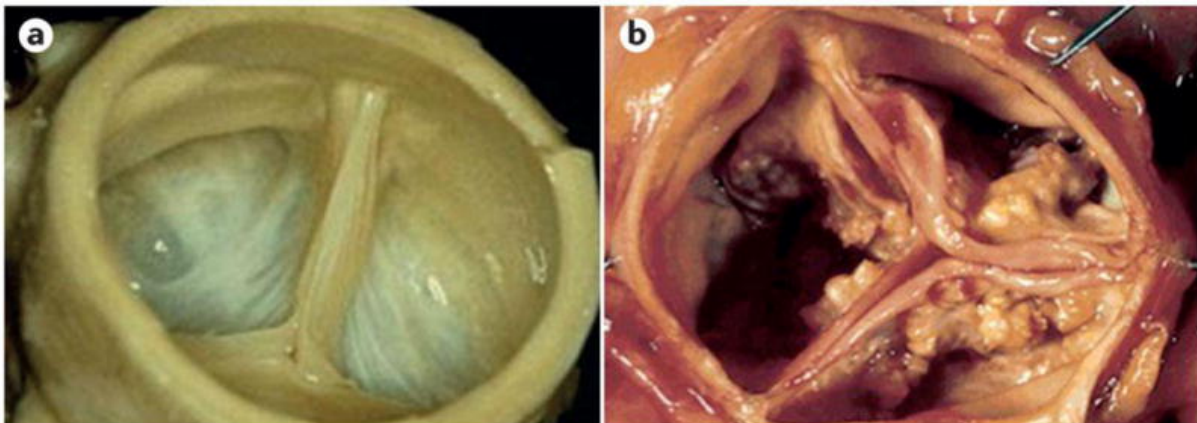
Generell gibt es zwei Faktoren die zu einer AKS führen: kongenitale Faktoren und erworbene Faktoren<sup>6,7</sup>.

Die kongenitale AKS tritt am häufigsten in Verbindung mit einer bikuspiden Aortenklappe auf<sup>6,8</sup>. Die spezifische Anatomie einer angeborenen bikuspiden Aortenklappe fördert eine fortschreitende Gewebeschädigung durch Kalzifizierung, was zu einer signifikanten Stenosierung führt<sup>9</sup>. Diese Stenosierung wird typischerweise im Alter zwischen 40 und 60 Jahren symptomatisch<sup>6</sup>. Die Prävalenz bikuspiden Aortenklappen liegt bei etwa 0,5-2% der Gesamtbevölkerung, wobei eine höhere Inzidenz bei männlichen Personen im Vergleich zu weiblichen beobachtet wird<sup>10</sup>.

Bei der erworbenen Form der AKS ist die rheumatische Herzkrankheit in Entwicklungsländern die häufigste Ursache, während in Europa die kalzifizierende AKS dominierend ist<sup>11</sup>. Der Prozess der Kalzifizierung führt zu einer fortschreitenden Immobilität der Klappensegel, was die effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe erheblich reduziert<sup>10</sup>. Diese Form der AKS manifestiert sich vornehmlich bei älteren Patienten ab dem 70. Lebensjahr<sup>9</sup>. Zu den identifizierten Risikofaktoren zählen Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus<sup>10</sup>. Eine rheumatische Herzkrankheit kann im Rahmen von Infekten mit  $\beta$ -

hämolsierenden Streptokokken, insbesondere bei einer Pharyngotonsillitis, auftreten<sup>12</sup>. Eine derartige Infektion kann zu einer Fusion der Kommissuren der Aortenklappe und zu einer Verdickung der Klappensegel führen. Für den Fall, dass die Aortenklappe von einer rheumatischen Herzerkrankung betroffen ist, ist häufig auch die Mitralklappe betroffen<sup>9</sup>. Die ersten Symptome dieser Form der AKS treten zumeist im Alter zwischen 20 und 50 Jahren auf<sup>9,12</sup>.

Eine weitere, wenn auch seltene Ursache einer erworbenen Aortenklappenstenose, kann eine infektiöse Endokarditis sein, wobei diese häufiger zu einer AKI führt<sup>10</sup>.



**Abbildung 1:** Fotografien von a) einer normalen Aortenklappe und b) einer Aortenklappe mit schwerer kalzifizierter Aortenklappenstenose.

(aus: Lindman, B., Clavel, MA., Mathieu, P. et al. *Calcific aortic stenosis. Nat Rev Dis Primers* 2, 16006 (2016) Abb. 3)<sup>3</sup>

Verwendung der Abbildung mit freundlicher Erlaubnis des Verlags.

Eine AKS kann klinisch vielfältig in Erscheinung treten, wobei eine geringgradige AKS sich meist klinisch asymptomatisch präsentiert<sup>13,14</sup>. Aufgrund der langsamen Entwicklung der Kalzifizierung hat der linke Ventrikel Zeit, sich auf die erhöhte Druckbelastung in der Austreibungsphase anzupassen, indem es zu einer Hypertrophie des Myokards kommt, wodurch die Auswurfleistung zuerst normal bleibt<sup>9</sup>. Reicht die Hypertrophie des Ventrikels nicht mehr aus um gegen den erhöhten Widerstand anzuarbeiten, kommt es zu einer mitunter starken Abnahme der Ejektionsfraktion<sup>9</sup>. Es kann jedoch auch zu einer konzentrischen Neustrukturierung des Myokards kommen. In diesem Fall nimmt die Wanddicke zu, die Kammergröße aber ab, wodurch das Schlagvolumen verringert wird<sup>9</sup>. Die häufigsten Symptome der AKS treten meist zuerst unter Belastung auf<sup>9</sup>. Dazu gehören Palpitationen, Luftnot, Angina pectoris Symptomatik, Synkopen und Linksherzinsuffizienz<sup>9,15</sup>. Mit Zunahme des Schweregrades der AKS können die Symptome auch schon in Ruhe auftreten<sup>15</sup>.

Zur morphologischen Beurteilung der Klappen, die für die sichere Diagnose unverzichtbar ist, ist die Echokardiographie das Mittel der Wahl. Hierzu werden die transvalvuläre maximale Flussgeschwindigkeit, der mittlere Druckgradient und die Aortenklappenöffnungsfläche bestimmt, wodurch der Schweregrad einer potenziellen AKS ermittelt werden kann (s. Tabelle 1)<sup>16</sup>.

**Tabelle 1** Schweregrade der Aortenklappenstenose<sup>17</sup>

<b>Schweregrad</b>	<b>Maximale Flussgeschwindigkeit (m/s)</b>	<b>Mittlere Druckgradient (mmHg)</b>	<b>Aortenklappen- öffnungsfläche (cm<sup>2</sup>)</b>
<b>Normal</b>	< 2,5	2 – 4	3 – 4
<b>Leichtgradig</b>	2,5 – 2,9	< 25	1,5 – 2
<b>Mittelgradig</b>	3 – 4	25 – 40	1 – 1,5
<b>Hochgradige</b>	> 4	> 40	< 1

Aufgrund dessen, dass es noch keine wirksame medikamentöse Behandlung der Aortenklappenstenose gibt, ist die chirurgische operative Behandlung nach wie vor der Goldstandard in der Behandlung einer Aortenklappenerkrankung<sup>4,18</sup>. Weiterhin besteht die Möglichkeit der Behandlung mittels Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*, TAVI) oder mittels Ballonvalvuloplastie.<sup>19</sup> Die Ballonvalvuloplastie kann zur Überbrückung oder Symptomlinderung bei Hochrisikopatienten eingesetzt werden, wenn bei ihnen ein Aortenklappenersatzverfahren (AKE) aufgrund von Begleiterkrankungen nicht möglich ist<sup>19</sup>. Aufgrund der Optimierung des TAVI-Verfahrens und der nur kurzzeitigen hämodynamischen Verbesserung von etwa 6 Monaten bei der Ballonvalvuloplastie verliert letztere zunehmend an Bedeutung<sup>19</sup>.

Die Prognose ist bei asymptomatischen Patienten auch bei mittelschwerer bis schwerer Stenose gut<sup>6</sup>. Sind die Patienten jedoch symptomatisch, verschlechtert sich die Prognose drastisch, wodurch die durchschnittliche Überlebensdauer ohne chirurgische Behandlung nach Auftreten der Symptome nur noch ungefähr 2-3 Jahre beträgt<sup>6</sup>.

## **2.2 Aortenklappenersatzverfahren**

Im Rahmen der interventionellen Behandlung der Aortenklappe stehen zurzeit zwei etablierte Therapieformen zur Verfügung. Auf der einen Seite das offen-chirurgische Verfahren (*Surgical*

*Aortic Valve Replacement*, SAVR) und auf der anderen Seite die in den letzten Jahren zunehmende TAVI.

### **2.2.1. Offen-chirurgische Verfahren**

Seit Jahrzehnten wird das offen-chirurgische Verfahren bei Aortenklappenerkrankungen als Therapieverfahren eingesetzt<sup>1</sup>. Heutzutage wird es vor allem bei jüngeren Patienten mit geringerem Operationsrisiko, bei Patienten mit einer Kontraindikation gegenüber TAVIs, sowie bei einem kombinierten Klappenersatzverfahren und/oder einer Bypass-Operation, angewendet<sup>20</sup>. Bei dem offen-chirurgischen Verfahren handelt es sich um eine Operation am offenen Herzen die mit Hilfe einer Herz-Lungen-Maschine durchgeführt wird<sup>21</sup>.

Nach einer Sternotomie wird die Aortenklappe durch eine Prothese ersetzt<sup>21</sup>.

Bezüglich des chirurgischen Zugangsweges gibt es gegenwärtig mehrere anerkannte Operationstechniken<sup>21</sup>. Einerseits die häufiger angewendete komplette mediale Längssternotomie, andererseits die minimalinvasive partielle obere Sternotomie oder die rechts parasternale Minithorakotomie<sup>22</sup>. Studien haben gezeigt, dass sich die Operationstechniken weder in Mortalität noch intra- und postoperativen Komplikationen signifikant unterscheiden<sup>22</sup>. Nach Durchführung der Sternotomie mittels Säge wird das Perikard fixiert und der Operateur bekommt Zugriff auf die Herzstrukturen und die herznahen Gefäße<sup>21</sup>. Nach der Fixierung wird der Patient typischerweise über die *Aorta ascendens* und dem rechten Vorhof an die Herz-Lungen-Maschine (HLM) angeschlossen<sup>21</sup>. Danach wird die *Aorta ascendens* abgeklemmt und durch Kardioplegiegabe ein isoelektrischer Herzstillstand herbeigeführt<sup>21</sup>. Der Zeitraum, in dem der Patient an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen ist, wird als Kardiopulmonale Bypasszeit (CPB-Zeit) bezeichnet und das Zeitintervall, in der die Aorta geklemmt ist, als Aortenklemmzeit<sup>21</sup>. Nachdem die *Aorta ascendens* quer eröffnet wurde, kann nun die alte Aortenklappe entfernt werden und eine Klappenprothese eingenäht werden<sup>21</sup>.

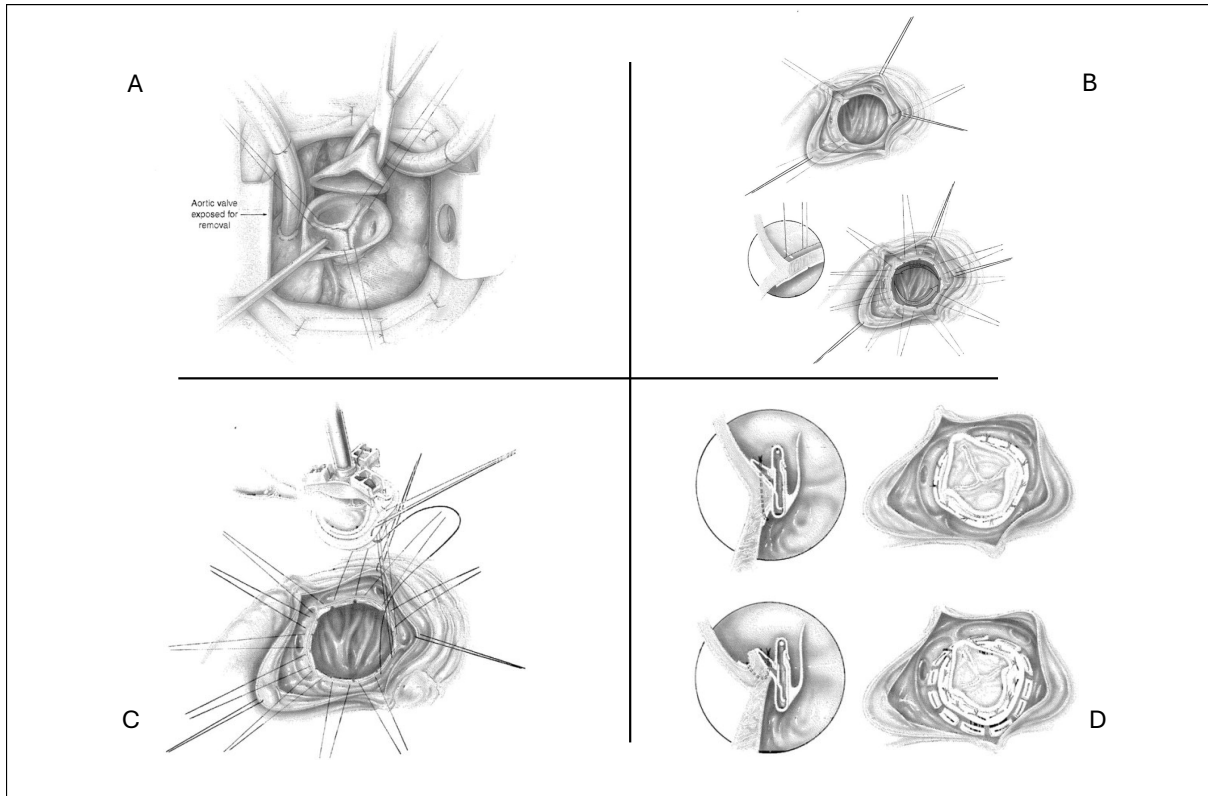
Bei der Art der Prothese stehen zwei verschiedene Varianten zur Verfügung: die biologische und die mechanische Herzklappenprothese<sup>23</sup>.

Älteren Patienten und Patienten mit hohem Blutungsrisiko wird zumeist eine biologische Herzklappenprothese empfohlen, weil hier nur eine vorübergehende Antikoagulation postoperativ notwendig ist<sup>23</sup>. Ein weiterer Vorteil ist das Nichtvorhandensein von Klappengeräuschen<sup>24</sup>. Nachteil der biologischen Aortenklappe ist das erhöhte Risiko einer Klappendegeneration, welche eine Reoperation nach ca. 10-15 Jahren notwendig machen könnte sowie eine geringere Klappenöffnungsfläche<sup>24,25</sup>.

Bei jüngeren Patienten wird indessen meistens eine mechanische Herzklappenprothese implantiert, weil diese eine längere, bis zu lebenslange, Haltbarkeit gewährleistet<sup>23</sup>. Jedoch

geht die mechanische Prothese mit einer Einnahme von Antikoagulantien auf Lebenszeit einher, weil das Risiko für Blutungen und Thromboembolien erhöht ist<sup>26</sup>. Aufgrund dessen ist der mechanische Klappentyp meist nicht für weibliche Patienten mit Kinderwunsch geeignet<sup>26</sup>.

28



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der Operationsschritte des Aortenklappenersatzes.

A) Positionen der kardiopulmonalen Bypasskanülen und die Platzierung einer Aortenklammer.  
 B), C) Platzierung und Einbringung der ersten Nähte in den Anulus an jeder der Kommissuren.  
 D) Positionierung der Nahtmanschette in einer horizontalen *matress configuration*.

(aus: Shemin, Richard J., *Technique for Aortic Valve Replacement With Bioprosthetic and Prosthetic Valves, Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery, Volume 5, Issue 4, 251 – 258, Abb. 2-5*)<sup>29</sup>

Verwendung der Abbildung mit freundlicher Erlaubnis des Verlags.

### 2.2.2. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)

Kommen Patienten aufgrund bestimmter Kontraindikationen nicht für einen chirurgischen AKE in Betracht gibt es seit knapp 20 Jahren ein interventionelles TAVI-Therapieverfahren<sup>30</sup>.

Grundsätzlich kommen bei der TAVI-Prozedur zwei verschiedene Zugangswege in Betracht. Einerseits kann der Zugangsweg anterograd transapical erfolgen, andererseits retrograd transarteriell<sup>31</sup>.

Die überwiegende Anzahl der TAVI-Prozeduren wird mittlerweile retrograd transarteriell über die A. femoralis communis durchgeführt<sup>31</sup>. Weitere, seltener genutzte transarterielle Zugangswege können über die A. axillaris bzw. A. subclavia erfolgen, z.B. bei Patienten mit hochgradiger Arteriosklerose oder anatomischen Gefäßanomalien<sup>32,33</sup>.

Die transarteriellen Verfahren können entweder in lokaler Anästhesie oder unter Vollnarkose durchgeführt werden<sup>34</sup>, wobei die lokale Anästhesie mit Sedierung in der heutigen Praxis aufgrund einer verkürzten Verfahrensdauer und eines reduzierten Krankenhausaufenthalts häufiger eingesetzt wird<sup>35</sup>.

Ein alternativer Zugangsweg ist der transapikale Zugang<sup>34</sup>. Dieser erfordert jedoch eine anterolaterale Mini-Thorakotomie unter Vollnarkose mit mechanischer Beatmung<sup>34</sup>. Aufgrund der Passage durch den Apex cordis besteht ein erhöhtes Risiko für Myokardnekrosen, was eine eingeschränkte Funktion des linken Ventrikels zur Folge haben kann<sup>34</sup>. Zusätzlich ist dieser Ansatz mit einer verlängerten Krankenhausverweildauer und einem verringerten 1-Jahres-Überleben assoziiert<sup>34</sup>. Aufgrund dessen ist dieses Verfahren in den letzten Jahren immer weiter in den Hintergrund gerückt<sup>34</sup>.

Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) zur Herzklappenerkrankung empfehlen die TAVI als bevorzugte Therapieoption bei Patienten  $\geq 75$  Jahren oder bei Patienten mit einem hohen Mortalitäts- und Komplikationsrisiko während eines chirurgischen Aortenklappenersatzes<sup>20</sup>. Für Patienten  $< 75$  Jahren mit niedrigem Operationsrisiko oder für diejenigen, die nicht für eine TAVI infrage kommen, wird ein chirurgischer Klappenersatz empfohlen<sup>20</sup>. In allen anderen Fällen sollte interdisziplinär entschieden werden, welches Verfahren des Klappenersatzes vorteilhaft für den Patienten ist<sup>20</sup>.

## **2.3 Pulmonale Hypertonie**

### **2.3.1. Definition**

Bei der pulmonalen Hypertonie (PH) handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen ein pathologisch erhöhter Druck in den pulmonalen Gefäßen vorliegt<sup>36</sup>. Laut neuester Definition liegt eine pulmonale Hypertonie ab einem mittleren Pulmonalarteriendruck von 21 mmHg oder höher vor<sup>36</sup>. Die jahrelang geltende Definition von  $> 25$  mmHg wurde auf dem 6. World Symposium on Pulmonary Hypertension abgelöst<sup>36</sup>. Als durchschnittliche Werte werden nun Werte um  $14 + 3$  mmHg mit einem oberen Limit von 20 mmHg angesehen<sup>36</sup>.

### 2.3.2. Klassifikation

Die PH wird durch die WHO nach der Art der Pathogenese in 5 Untergruppen eingeteilt (s. Tabelle 2)<sup>37,38</sup>.

**Tabelle 2** Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie

WHO-Gruppe	
I	Pulmonal arterielle Hypertonie
II	PH bedingt durch Linksherzerkrankungen
III	PH infolge einer Lungenerkrankung
IV	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
V	PH bedingt durch systemische Erkrankungen oder PH multifaktorieller Genese

### 2.3.3. Epidemiologie

Die PH tritt nach jetzigem Stand der Wissenschaft in der globalen Bevölkerung mit einer Prävalenz von etwa 1% auf<sup>38</sup>. In der Gruppe der über 65-jährigen liegt die Prävalenz der PH schätzungsweise bei etwa 10%<sup>38</sup>. In den verschiedenen Untergruppen der PH gibt es Unterschiede bezüglich der Prävalenz und Inzidenz<sup>39</sup>. In wirtschaftlich und sozial hoch entwickelten Ländern, wie beispielsweise Deutschland, sind Linksherzerkrankungen und Lungenerkrankungen, vor allem COPD, mit bis zu 96% die häufigsten Ursachen für das Auftreten einer PH<sup>39,40</sup>. Die Linksherzerkrankung auf Grundlage einer koronaren Herzerkrankung wird in der aktuellen medizinischen Literatur als die häufigste Ursache für PH weltweit angesehen<sup>41</sup>. In Australien ist die WHO-Gruppe II mit 250 Fällen pro 100.000 der häufigste Verursacher einer PH<sup>41</sup>. Darauf folgen Gruppe III mit 37 Fällen pro 100.000 und Gruppe I mit 15 auf 100.000 Fällen<sup>41</sup>.

Zu beachten ist, dass in den Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen, in denen über 80% der Weltbevölkerung leben, die Belastung durch PH größer ist, weil dort Komorbiditäten, die die PH begünstigen, häufiger vorkommen<sup>41</sup>. Dazu gehören Kardiomyopathien, nicht behandelte angeborene Herzfehler, chronische Lungenerkrankungen, wie Tuberkulose und COPD, sowie endemische Infektionen, wie solche mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder Schistosomiasis<sup>41</sup>. Deswegen tragen in diesen Gebieten hypertensive Herzkrankheiten, Kardiomyopathien sowie Rechtsherzerkrankungen und chronische Infektionskrankheiten eher zur Gruppe der PH durch Linksherzerkrankungen bei<sup>41</sup>.

Zweidrittel der Patienten mit PH sind weiblich, mit der höchsten Inzidenz in der sechsten bis siebten Lebensdekade in westlichen Ländern<sup>39,40</sup>. In Entwicklungsländern sind die Patienten bei Diagnose meist jünger und in etwa 40 Jahre alt<sup>39</sup>. Obwohl vermehrt Frauen an der

Krankheit erkranken, haben sie aufgrund eines besseren Ansprechens auf die vasodilatatorische Therapie nach Diagnosestellung eine höhere Überlebenschance als männliche Erkrankte<sup>42-44</sup>. Im Falle der PAH haben weibliche Erkrankte eine 19% höhere 5-Jahresüberlebensrate als Männliche<sup>45</sup>. Weiterhin hatte sie sowohl vor als auch nach der Therapie eine signifikant bessere rechtsventrikuläre Auswurfraction<sup>45</sup>.

Aufgrund des demographischen Wandels und der Verbesserung der Diagnostik ist davon auszugehen, dass Prävalenz und Inzidenz der PH in den nächsten Jahren stetig zunehmen werden<sup>39</sup>. Des Weiteren wird auch davon ausgegangen, dass die Inzidenz und Prävalenz der einzelnen Subtypen unterrepräsentativ sind, weil das Bewusstsein über die Erkrankung erst in den letzten Jahren zugenommen hat<sup>46</sup>.

#### **2.3.4. Ätiologie**

Die Ätiologie und Pathogenese sind vielfältig und noch nicht vollständig erforscht<sup>39</sup>. Sie unterscheiden sich innerhalb der verschiedenen Gruppen teilweise stark<sup>47</sup>.

Eine pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) kann verschiedene Ursachen haben<sup>46</sup>. Die häufigste Untergruppe der PAH ist die idiopathische PAH, bei der keine Ursache für die Erkrankung gefunden werden kann<sup>39</sup>. Ursachen der hereditären pulmonal-arteriellen Hypertonie sind Genmutationen, bei denen in etwas 80% eine Mutation im Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 2 (BMPR2) auftritt<sup>48</sup>. Weiterhin kann die PAH durch Drogen und Toxine, wie z.B. Fenfluramine oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs) ausgelöst werden<sup>38</sup>. Des Weiteren wird die PAH mit verschiedenen Erkrankungen in Verbindung gebracht, darunter Bindegewebserkrankungen, einer Infektion mit HIV, portaler Bluthochdruck, angeborene Herzerkrankungen, Schistosomiasis, PAH mit venöser/kapillärer Beteiligung und persistierende PH bei Neugeborenen<sup>38,46,49</sup>.

Die Ätiologie der PH infolge von Linksherzerkrankungen (WHO-Gruppe II) umfasst die Linksherzinsuffizienz mit und ohne erhaltener Ejektionsfraktion sowie Herzklappenfehler<sup>46</sup>. Folge einer Linksherzinsuffizienz kann eine postkapilläre PH, entweder isoliert oder in Kombination mit einer präkapillären PH, und die Entwicklung einer rechtsventrikulären Dysfunktion sein<sup>39</sup>

Betroffene Herzklappen sind einerseits die Aorten- und andererseits die Mitralklappe, wobei die Aortenklappenstenose die häufigste Ursache einer klappeninduzierten PH darstellt<sup>39</sup>. Neueste Studien weisen darauf hin, dass 50-70% der Patienten mit einer schweren AKS eine PH entwickeln<sup>39</sup>.

Ursächlich für Gruppe III sind verschiedene Lungenerkrankungen wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) und das alveoläre Hypoventilationssyndrom<sup>39</sup>. Weiterhin kann auch eine chronische Hypoxie, ausgelöst z.B. durch die Höhenkrankheit, ursächlich sein<sup>39</sup>.

Ursächlich für eine PH der Gruppe IV ist hauptsächlich die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), aber auch Verlegung der Lungenstrombahn durch andere Ursachen, wie zum Beispiel Tumoren oder Entzündungen<sup>50,51</sup>.

Die Gründe für eine PH nach Gruppe V sind ebenfalls vielfältig<sup>39</sup>. Dazu zählen hämatologische Erkrankungen wie z.B. myeloproliferative Erkrankungen und Splenektomie oder systemische Erkrankungen wie Sarkoidose, pulmonare Langerhans-Zellen-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose oder Vaskulitis<sup>39,50</sup>. Außerdem können metabolische Erkrankungen, wie z.B. Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher oder Schilddrüsenerkrankungen ursächlich sein<sup>37</sup>. Letztendlich können noch kongenitale Erkrankungen der Pulmonalgefäße eine PH der Gruppe V zur Folge haben<sup>37</sup>.

### **2.3.5. Pathogenese**

Entsprechend der Ätiologie ist die Pathogenese der verschiedenen Gruppen der PH sehr vielfältig<sup>44</sup>. Allen gemeinsam ist eine endotheliale Dysfunktion mit Remodeling, was einen Umbau der pulmonalen Gefäßbahn mit dauerhafter Veränderung oder Störung der Funktion bedeutet<sup>44</sup>. Dies führt zu struktureller Vasokonstriktion aufgrund von Proliferationen der Intima- und Adventitiaschichten, sowie zu einem erhöhten Muskeltonus, einer Mikrothrombenbildung und einer Erhöhung des pulmonal-vaskulären Widerstandes<sup>44</sup>. Weiterhin kann die Vasokonstriktion durch eine verminderte Aktivität von Prostacyclin und Stickstoffoxid und eine erhöhte Aktivität von Thromboxan und Endothelin-1 verstärkt werden<sup>44,52</sup>. All diese Faktoren führen, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß, schlussendlich zu einer Erhöhung des Drucks in den Lungengefäßen<sup>44</sup>. Dadurch erhöht sich die Belastung des rechten Ventrikels, der sich daraufhin nur begrenzt durch Hypertrophie an die erhöhten Druckverhältnisse anpassen kann und bei fortschreitender Beeinträchtigung dilatiert<sup>44,53</sup>. Schließlich kann sich ein chronisches Cor pulmonale mit Anzeichen einer Rechtsherzinsuffizienz entwickeln<sup>44</sup>.

### **2.3.6. Klinik**

Die klinisch relevanten Symptome der PH hängen hauptsächlich mit einer Dysfunktion des rechten Ventrikels (RV) zusammen und sind typischerweise mit sportlicher Betätigung im

früheren Krankheitsverlauf verbunden<sup>47</sup>. Die Symptome sind meist unspezifisch, weswegen häufig Monate bis Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome vergehen, bis eine Diagnose gestellt wird<sup>38</sup>. Das Hauptsymptom der PH ist die progrediente Dyspnoe bei schon geringerer Anstrengung und tritt bei ungefähr 50% der Patienten als Erstsymptom auf. Bei weiteren 35% der Patienten bildet es sich im weiteren Verlauf der Krankheit aus<sup>54</sup>. Oft geht es mit Müdigkeit und Abgeschlagenheit einher<sup>38</sup>. Weitere Symptome können Tachykardie, atypischer Brustschmerz, Schwindel, Reizhusten, Halsvenenstauung, Aszites und Ödeme der unteren Extremitäten sein<sup>46,47,54</sup>. Außerdem können Synkopen auftreten, vermehrt während oder kurz nach körperlicher Aktivität<sup>38</sup>. Häufig auftretende Synkopen bereits bei geringer körperlicher Aktivität stellen ein ernstes Alarmsignal bei Patienten mit PH dar<sup>38</sup>.

### **2.3.7. Diagnostik**

Zur Diagnostik der PH gehören sowohl invasive sowie nicht invasive Methoden<sup>55</sup>. Die Anamnese und die körperliche Untersuchung können wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer PH geben. Beispielsweise können Patienten mit PH über Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Synkopen und/oder Brustschmerzen klagen<sup>50,55</sup>. Schmerzen in der Brust können auf eine chronische Ischämie des rechten Herzens oder auf eine direkte Kompression der Koronararterie durch die Lungenarterie zurückzuführen sein<sup>56</sup>.

Bei der körperlichen Untersuchung können eventuell Anzeichen einer Rechtsherzinsuffizienz festgestellt werden<sup>57</sup>. Dazu zählen die schon genannten Dyspnoe und Ödeme, aber auch ein Völlegefühl und Übelkeit durch eine Hepatomegalie, sowie Palpitationen und Jugularvenenschwellungen<sup>57</sup>. Zur Beurteilung der Dyspnoe kann die Funktionsklassifikation der New York Heart Association (NYHA) herangezogen werden<sup>58</sup>.

Weiterhin kann bei der kardialen Auskultation eine Betonung der pulmonalen Komponenten des zweiten Herztons auftreten<sup>59</sup>. Außerdem kann ein systolisches Herzgeräusch als Zeichen einer Trikuspidalinsuffizienz, sowie ein diastolisches Geräusch als Zeichen einer schweren Lungeninsuffizienz auftreten<sup>56,59</sup>. Die pulmonale Auskultation bleibt bei der PH meist ohne pathologischen Befund<sup>56</sup>.

Aufgrund dessen, dass die Hauptsymptome der PH unspezifisch sind, kommt es meist zu einer Verzögerung der Diagnose der PH<sup>50,56</sup>. Durchschnittlich vergehen ungefähr zwei Jahre zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Erstdiagnose<sup>56</sup>. Dies kann dazu führen, dass die Krankheit erst in einem fortgeschritteneren Stadium diagnostiziert wird, wodurch die Möglichkeit einer Frühintervention und therapeutischen Behandlungen beeinträchtigt werden können<sup>56</sup>.

Zusätzlich sollte bei jedem Verdacht auf eine PH eine Elektrokardiographie (EKG) angefertigt werden<sup>59</sup>. Hier kann eine Überlastung des rechten Ventrikels durch das Vorhandensein einer Abweichung der rechten Achse, eines Rechtsschenkelblocks und einer erhöhten P Welle ( $P > 2,5$  mm in Ableitung II) beobachtet werden<sup>60</sup>. Weiterhin können große R-Wellen und R-Wellen, die in Ableitung V1 ausgeprägter sind als S-Wellen, ein Hinweis auf eine PH sein<sup>60</sup>. Wichtig ist jedoch, dass ein EKG nicht als Screening-Instrument für PH verwendet werden sollte, sondern nur Hinweise auf das Vorliegen dieser Krankheit liefern kann<sup>60</sup>.

Blutuntersuchungen können eine PH nicht diagnostizieren, jedoch können sie differentialdiagnostisch hilfreich sein, um andere Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen auszuschließen<sup>61</sup>. Mit der Blutuntersuchung kann der Gehalt bestimmter Hormone und Proteine gemessen werden, die bei Patienten mit PH erhöht sein können<sup>62</sup>. So können veränderte Werte für Endothelin-1 (ET1), von Willebrand Faktor (VWF) und löslichen Guanylylcyclasen-Stimulator einen Hinweis auf eine PH geben<sup>46,47</sup>. Weiterhin können die Plasmaspiegel von N-terminalem Pro-Brain Natriuretic Peptid (NT-proBNP) und Brain natriuretic Peptid (BNP) erhöht sein<sup>57</sup>. Des Weiteren sollte auch eine serologische Untersuchung bezüglich Hepatitis-Viren sowie HIV durchgeführt werden<sup>47</sup>. Außerdem sollte bei dem Verdacht auf Vorliegen einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie ein Screening auf Koagulopathien und Thrombophilien, einschließlich Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulanz und Anti- $\beta$ 2-Glykoprotein-Antikörper erfolgen<sup>61</sup>.

Mit Hilfe von bildgebenden Verfahren können sich Herz und Lunge darstellen und auf Anzeichen von einer eventuell vorliegenden PH untersuchen lassen<sup>47</sup>.

Röntgenaufnahmen des Brustkorbs können verwendet werden, um die Größe und Form von Herz und Lunge zu beurteilen und um nach Anzeichen einer Flüssigkeitsüberlastung zu suchen<sup>56</sup>. So könnte sich eine Vergrößerung des Hauptstammes der Pulmonalarterie, eine Vergrößerung der rechten ( $>16$  mm) und/oder linken ( $>18$  mm) Äste und eine Verengung der peripheren Arterien nachweisen lassen<sup>47,56</sup>. Weiterhin können Kalibersprünge zwischen zentralen und peripheren Lungenarterien Hinweise auf das Vorliegen einer PH sein<sup>63</sup>.

Echokardiogramme zählen als das Mittel der Wahl zur Erstuntersuchung bei Verdacht auf eine PH und können zur Beurteilung der Struktur und Funktion des Herzens und zur Messung des Drucks in den Lungenarterien eingesetzt werden<sup>48,64</sup>. Wichtige zu untersuchende Parameter sind die maximale trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit, die Vergrößerung des rechten Ventrikels und die Vergrößerung der rechtsatrialen Fläche ( $> 18 \text{ cm}^2$ )<sup>37</sup>. Zur Beurteilung des rechten Ventrikels kann die systolische Exkursion der Trikuspidalebene (TAPSE, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) und die rechtsventrikuläre fraktionelle Flächenänderung

(FAC) gemessen werden<sup>56</sup>. Des Weiteren kann mithilfe eines Echokardiogramms und einer Doppler-Untersuchung der systolische pulmonal-arterielle Druck (sPAP) geschätzt werden<sup>65</sup>. Es konnte eine hohe Korrelation zwischen Echokardiographie/Doppler-Bildgebung und invasiven Messungen des systolischen pulmonal-arteriellen Drucks aufgezeigt werden<sup>65</sup>.

Die Computertomografie (CT) ist ein weiteres Instrument, um Informationen über vaskuläre und kardiale Anomalien zu erlangen<sup>47</sup>. Mit Hilfe der Bildgebung kann unter anderem der Durchmesser der Lungenarterie gemessen werden, welcher eine recht hohe Spezifität für das Vorliegen einer PH aufweist, wenn der Durchmesser der Arterien  $\geq 30$  mm beträgt<sup>47</sup>. Weiterhin ist das CT dazu geeignet das Lungenparenchym zu untersuchen und kann zur Beurteilung, ob eine chronische thromboembolische Erkrankung vorliegt, herangezogen werden.<sup>56</sup>

Als Goldstandard für die Diagnose der PH, vor allem der pulmonal arteriellen Hypertonie gilt die Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHC).<sup>48</sup> Bei dieser Untersuchung wird ein dünner, flexibler Schlauch (Katheter) vorzugsweise über die Vena femoralis eingeführt und bis zum Herzen vorgeschoben. Mittels Katheter kann der rechtsatriale Druck (RAP), der pulmonal-arterielle Mitteldruck (mPAP), der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) und der pulmonale Kapillarverschlussdruck (PAWP, Wedge-Druck) gemessen werden<sup>47</sup>.

Zur Bestimmung des PAWPs wird der Katheter mit einem Ballon in einen Ast der A. pulmonaris platziert und so weit aufgeblasen, bis das Gefäß vollständig verschlossen ist<sup>66</sup>. An der Katheterspitze kann daraufhin der pulmonale Kapillardruck gemessen werden, welcher dem Druck im linken Vorhof entspricht<sup>66</sup>. Bei geöffneter Mitralklappe in der Diastole entspricht er auch dem enddiastolischen Druck im linken Ventrikel und gilt dadurch als indirektes Maß für die linksventrikuläre Vorlast<sup>66</sup>. Seine Normalwerte liegen zwischen 5 und 12 mmHg<sup>66</sup>.

Um zwischen einer prä- und postkapillären PH zu unterscheiden wird der Wedge-Druck herangezogen<sup>67</sup>. Bei einer präkapillären PH beträgt der PAWP  $\leq 15$  mmHg und der PVR  $> 2$  Wood Units (WU)<sup>47</sup>. Bei einer isolierten postkapillären PH liegt der PAWP bei  $> 15$  mmHg, während der PVR  $\leq 2$  WU beträgt<sup>47</sup>. Im Falle einer kombinierten post- und präkapillären PH sind sowohl der PAWP  $> 15$  mmHg als auch der PVR  $> 2$  WU.<sup>47</sup>

Weiterhin kann während der RHC-Untersuchung die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ( $s_vO_2$ ) bestimmt werden<sup>68</sup>.

Zur weiteren Untersuchung und Unterteilung in die Untergruppen der PH können während der RHC-Untersuchung zusätzliche Verfahren durchgeführt werden<sup>56</sup>. Dazu gehören der Test auf Vasoreaktivität mittels NO, hämodynamische Belastungstests mittels Fahrradergometrie oder die Gabe von Nitroprussiden<sup>56</sup>.

### 2.3.8. Therapie

Die Therapie der PH hängt von der jeweiligen Krankheitsgruppe ab.<sup>46</sup> Generell wird allen Patienten ein gesunder Lebensstil mit einer ausgewogenen Ernährung und Bewegung empfohlen.<sup>46</sup>

Patienten mit einer PAH sollten initial auf eine Vasoreaktivität getestet werden und bei einem positiven Ergebnis mit einem Kalziumkanalblocker behandelt werden<sup>47</sup>. Fällt die Testung negativ aus, sollte evaluiert werden, ob die Patienten kardiovaskuläre Vor- oder Begleiterkrankungen haben<sup>47</sup>. Patienten mit Begleiterkrankungen sollen laut den neusten ESC/ERS Richtlinien für pulmonale Hypertonie eine Monotherapie entweder mit Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) oder Phosphodiesterase-Typ-5-Hemmern (PDE5i) erhalten<sup>47</sup>. Patienten ohne kardiovaskuläre Begleiterkrankungen sollen je nach 1-Jahres-Sterblichkeitsrisiko unterschiedlich behandelt werden<sup>47</sup>. Patienten mit einem geringen bis mittlerem Risiko sollen eine Kombinationstherapie aus ERA und PDE5i erhalten<sup>47</sup>. Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko sollen zusätzlich noch mit einem Prostacyclinanalogon (PCA) therapiert werden<sup>47</sup>. Als Ultima Ratio wird bei ausbleibendem Therapieerfolg und zunehmendem Risiko eine Lungentransplantation empfohlen<sup>47</sup>.

Weiterhin ist bei allen Patienten mit PH die Behandlung von Komorbiditäten, wie z. B. Schlafapnoe und COPD indiziert<sup>46</sup>. Außerdem sollten unterstützende Therapien wie die Gabe von Diuretika oder Sauerstoff und ein Management der Herzinsuffizienz, einschließlich der Optimierung des Flüssigkeitsstatus und der Verringerung der RV-Nachlast durchgeführt werden<sup>46</sup>.

Für Patienten der Gruppe II (PH bedingt durch Linksherzerkrankungen) gibt es keine generelle Therapieempfehlung für den Einsatz von PAH-Medikamenten<sup>46,47</sup>. Vielmehr steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund (z.B. Nachlastsenkung, Sauerstoffgabe, sowie Volumenkontrolle mittels Diuretika)<sup>47</sup>. Weiterhin beinhaltet die Behandlung die Reparatur oder den Ersatz von fehlerhaften Herzklappen<sup>46,47</sup>. Als Mittel der letzten Wahl kann eine Herztransplantation erfolgen<sup>46,47</sup>.

Die Therapie der Patienten der Gruppe III (PH infolge einer Lungenerkrankung) umfasst eine umfassende Behandlung der zugrundeliegenden Lungenerkrankung, einschließlich zusätzlicher Sauerstoffgabe und nichtinvasiver Beatmung<sup>46</sup>. In Anbetracht der erheblichen Auswirkungen einer PH bei Patienten mit Lungenerkrankungen sollte bei geeigneten Patienten eine Lungentransplantation schon in frühen Stadien in Betracht gezogen werden<sup>46,47</sup>.

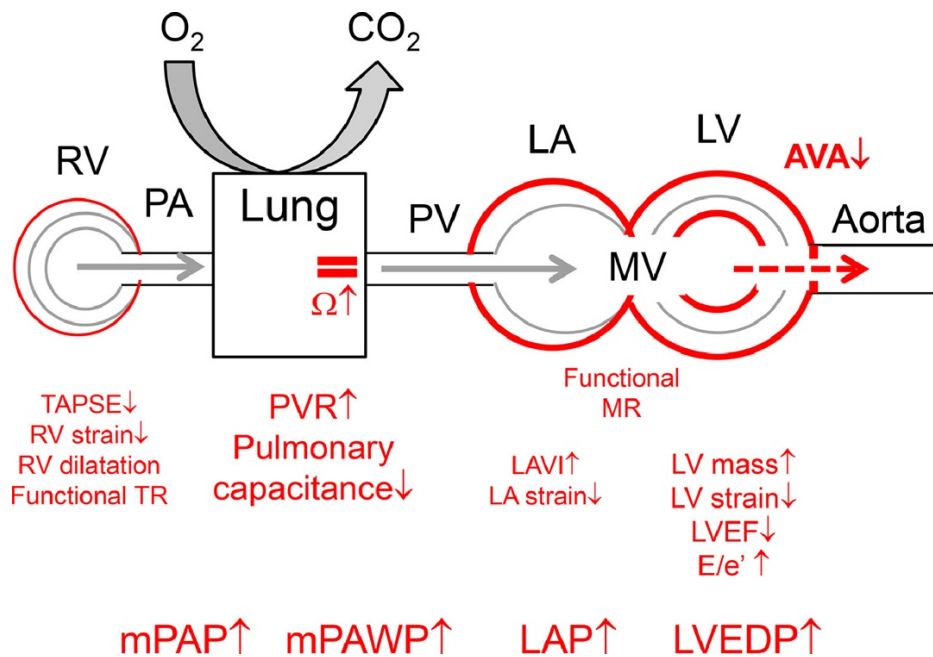
Die Behandlung der Wahl für Patienten der Gruppe IV (Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie) ist die chirurgische pulmonale Thrombendarterektomie, durch die die Krankheit geheilt werden kann<sup>47</sup>. Bei therapierefraktären oder nichtoperablen Patienten können verschiedene Medikamente eingesetzt werden<sup>47</sup>. Mittel der Wahl sind Riociguat, Treprostinil oder Macitentan<sup>47</sup>. Weiterhin werden heutzutage auch oft Vitamin-K-Antagonisten,

PDE5is oder ERAs eingesetzt, wobei deren klinische Wirksamkeit nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden konnten<sup>46,47</sup>. Zusätzlich steht mit der pulmonalen Ballonangioplastie eine neue interventionelle Behandlungsoption zur Verfügung, die jedoch aufgrund möglicher, signifikanter Nebenwirkungen nur an erfahrenen PH-Zentren durchgeführt werden sollte<sup>38</sup>. Bei Patienten der Gruppe V (PH bedingt durch systemische Erkrankungen oder PH multifaktorieller Genese) steht immer die optimale Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund<sup>47</sup>. Bei einzelnen Patienten kann eine gezielte medikamentöse Therapie der PH indiziert sein<sup>47</sup>.

## **2.4 Zusammenhang zwischen pulmonaler Hypertonie und Aortenklappenstenose**

Die PH und Aortenklappenerkrankungen sind zwei Erkrankungen, welche oft in Verbindung miteinander auftreten und den jeweiligen Krankheitsverlauf beeinflussen. Die Pathophysiologie der Verbindung zwischen Aortenklappenstenose und PH ist äußerst komplex und wird durch mehrere Mechanismen vermittelt.

Dass eine unbehandelte AKS vermehrt zu einem Auftreten, bzw. zur Verschlimmerung einer PH führt, wird allgemein auf eine Überbelastung des linken Ventrikels (LV) zurückgeführt<sup>69</sup>. Die Überbelastung entsteht durch eine Druckerhöhung im LV bedingt durch einen erschwerten Ausfluss des Blutes über die Aortenklappe in die Aorta<sup>69</sup>. Die erhöhte Belastung kann zu einer kompensatorischen Hypertrophie der Kardiomyozyten des LV mit einer anschließenden diastolischen LV-Dysfunktion führen (s. Abb.3)<sup>69</sup>. Eine LV-Dysfunktion infolge eines erhöhten enddiastolischen Drucks bei einem normalen enddiastolischen Volumen geht mit einem Anstieg des linken Vorhofdrucks einher<sup>70</sup>. Weiterhin kann durch den erhöhten Druck im linken Ventrikel eine funktionale Mitralklappeninsuffizienz (MI) entstehen<sup>70</sup>. Letztendlich kommt es zu einer Druckerhöhung in den Pulmonalvenen und zu einer postkapillären PH (WHO-Gruppe II)<sup>69</sup>. Der erhöhte Druck im Lungenkreislauf führt weiterhin zu einer Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast, welche zu einer rechtsventrikulären Belastung mit Dilatation und Dysfunktion führen kann<sup>71</sup>. Diese beidseitige Ventrikeldysfunktion beeinflusst die kardiale Situation weiter negativ, da der rechte Ventrikel nicht mehr in der Lage ist, den erhöhten Druck im Lungenkreislauf effektiv zu bewältigen, was zu einer weiteren Verschlechterung der pulmonalen Hämodynamik führen kann<sup>71</sup>.



**Abbildung 3:** Schematische Darstellung der strukturellen und funktionellen Veränderungen und der Hämodynamik bei hochgradiger Aortenklappenstenose.

(aus: Maeder MT, Weber L, Rickli H. Pulmonary hypertension in aortic valve stenosis. *Trends Cardiovasc Med.* 2022 Feb;32(2):73-81. doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.005. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33346089.<sup>70)</sup>

Verwendung der Abbildung mit freundlicher Erlaubnis des Verlags.

Neuere Forschungsergebnisse unterstreichen die Verbindung zwischen AKS und PH. Bei einer Vielzahl von Patienten mit einer AKS lässt sich eine PH nachweisen<sup>70</sup>. Ratwate *et al.* konnten in ihrer Studie zeigen, dass 86,3% der Patienten mit einer mittel bis schweren AKS gleichzeitig auch zumindest an einer leichten PH erkrankt waren<sup>69</sup>. 10% der AKS-Patienten litten an einer schweren PH<sup>69</sup>. Faggiano *et al.* konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass mindestens 65 % der Patienten mit schwerer AKS an einer PH leiden<sup>72</sup>. Insbesondere ältere Patienten scheinen einem höheren Risiko für die Entwicklung einer PH ausgesetzt zu sein<sup>72</sup>.

Zu berücksichtigen ist, dass die genannten Studien auf veralteten Definitionen und Grenzwerten für die Einteilung von PH basieren. Aufgrund dessen, dass der Grenzwert für die Diagnostik einer PH gesenkt wurde, ist anzunehmen, dass die tatsächliche Prävalenz von PH und AKS-Patienten noch höher sein könnte, als sie in Studien dargestellt wird.

## 2.5 Ziel der Arbeit und Fragestellungen

Die PH tritt nach heutigem Stand in der globalen Bevölkerung mit einer Prävalenz von etwa 1% auf<sup>38</sup>. Bei Menschen über 65 Jahre liegt die Prävalenz der PH sogar ca. bei etwa 10%<sup>38</sup>. Besonders betroffen sind dabei Patienten mit einer AKS, weil die hämodynamischen

Veränderungen infolge der Stenose eine Drucksteigerung im Lungenkreislauf bewirken können<sup>69</sup>. Da die pulmonale Hypertonie ein bekannter Risikofaktor für kardiovaskuläre Eingriffe ist, stellt sich die Frage, in welchem Maße sie die unmittelbare postoperative Prognose dieser Patientengruppe beeinflusst. Außerdem ist es aufgrund dessen besonders wichtig für das Patientenkollektiv mit einer AKS und einer PH die bestmögliche Therapieoption auszuwählen, um das perioperative Outcome zu optimieren und Komplikationen zu minimieren.

Das Ziel dieser Dissertation ist es, den Einfluss von präoperativ bestehender pulmonaler Hypertonie auf die 30-Tages-Mortalität von Patienten mit Aortenklappenstenose nach chirurgischem Aortenklappenersatz zu untersuchen.

Folgende Fragestellungen sollen spezifisch adressiert werden:

- Erhöht eine pulmonale Hypertonie das Operationsrisiko bei Patienten, die einen chirurgischen Aortenklappenersatz aufgrund einer Aortenstenose erhalten?
- Lassen sich aus den Ergebnissen Maßnahmen zur Reduktion des perioperativen Risikos ableiten bzw. sollte die konventionelle Therapie bei älteren Patienten mit AKS und PH überdacht werden und profitieren diese Patienten eventuell von einer interventionellen Behandlung?

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Studienaufbau**

In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie wurden ursprünglich 99 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer PH im Hinblick auf perioperative Ergebnisse analysiert. Bei der Kohorte handelt es sich um Patienten, die sich zwischen August 2010 und November 2020 in dem Herzzentrum der Uniklinik Köln einer AKE-Operation unterzogen hatten. Zur Untersuchung des Einflusses der PH auf Kurzzeitergebnisse (maximal 30 Tage postoperativ) wurde aus einem Register von 5675 Patienten, die sich im Zeitraum von März 2009 bis März 2022 einem chirurgischen AKE in der Uniklinik Köln unterzogen hatten, eine Kontrollgruppe mittels Propensity-Score-basierter Matching-Analyse (PSM) gebildet<sup>73</sup>. Somit bestand die Kontrollgruppe initial aus 99 Patienten ohne PH.

Um die vorhergesagten Variablen zu generieren, wurde die logistische Regression eingesetzt. Zur Bildung der Kontrollgruppe wurde ein 1:1-nächste-Nachbarn-Algorithmus hinsichtlich der Basisparameter Alter, Geschlecht und Body Mass Index verwendet. Dadurch sollten mögliche Verzerrungen in den grundlegenden Basisparametern der beiden Patientenkollektive reduziert werden. Die beiden Gruppen wurden daraufhin entsprechend prä-, intra- und postoperativer Daten analysiert.

Bei einer erneuten Datenprüfung im Rahmen der vorliegenden Dissertationsschrift, wurde festgestellt, dass in der ursprünglichen Auswertung auch Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz anstelle einer Aortenklappenstenose (AKS) in die Analyse einbezogen wurden. Um eine konsistente Datengrundlage sicherzustellen, wurden in der vorliegenden Arbeit ausschließlich Patienten mit einer Aortenklappenstenose berücksichtigt. Nach Korrektur umfasste die finale Kohorte 76 Patienten in der AKE+PH-Gruppe sowie 76 gematchte Patienten in der Kontrollgruppe ohne PH.

Die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse basieren auf der überarbeiteten Kohorte, während die ursprüngliche Analyse in einer separaten Publikation<sup>74</sup> veröffentlicht wurde.

## 3.2 Untersuchte Variablen

### 3.2.1. Präoperativ untersuchte Variablen

Zuerst wurden die präoperativen Merkmale der Patienten, die sich einem AKE unterzogen, analysiert. Diesbezüglich wurden die Daten zu folgenden Parametern zur Risikobewertung erhoben:

- **Geschlecht**
- **Alter**
- **Body-Mass-Index (BMI)**
- Körpergröße (Meter)
- New York Heart Association-Funktionsklasse (NYHA)
- EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation 2)
- Anamnese in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen
  - Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
  - Chronische Niereninsuffizienz
  - Dialysepflichtige Niereninsuffizienz
  - Arterieller Bluthochdruck
  - Diabetes Mellitus
  - Zerebrovaskuläre Krankheiten
  - Pulmonale Embolien
  - Synkopen
  - Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
  - Vorhofflimmern (VHF)
  - Koronare Herzkrankheit (KHK)
  - Früherer Myokardinfarkte (MKI)
  - Kardiale Dekompensationen (jede festgestellte kardiale Dekompensation innerhalb des letzten Jahres vor der stationären Aufnahme)

#### **Body Mass Index (BMI)**

Für das PSM wurde in dieser Arbeit unter anderem der Körper-Massen-Index (Body-Mass-Index, BMI) als Variable für die Zuordnung der beiden Patientengruppen benutzt. Der BMI einer Person errechnet sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Metern im Quadrat (Körpergewicht (kg)/Körpergröße (m<sup>2</sup>)).<sup>75</sup>

Der Zusammenhang zwischen der Höhe des BMIs und der Mortalität konnte in mehreren Studien belegt werden. Bei einem BMI zwischen 20 kg/m<sup>2</sup> und 25 kg/m<sup>2</sup> ist die Mortalität am geringsten und steigt mit Zunahme des BMIs sukzessive an.<sup>76</sup> Weiterhin konnte beobachtet

werden, dass bei einer Zunahme des BMIs ein Anstieg der Häufigkeiten von koronaren Herzkrankheiten, Schlaganfall und Atemwegserkrankungen vorliegt.<sup>77</sup>

**Tabelle 3** Darstellung der BMI-Klassifikation<sup>78</sup>

	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>
<b>Starkes Untergewicht</b>	< 16,5
<b>Untergewicht</b>	16,5 – 18,5
<b>Normalgewicht</b>	18,5 – 24,9
<b>Übergewicht</b>	25 – 29,9
<b>Adipositas</b>	≥ 30
<b>Adipositas Grad I</b>	30 – 34,9
<b>Adipositas Grad II</b>	35 – 39,9
<b>Adipositas Grad III</b>	≥ 40

BMI: Body Mass Index

### **NYHA-Klassifikation**

Des Weiteren erfolgte die Erhebung der NYHA-Klassifikation bei beiden Patientenkollektiven. Diese Klassifikation wurde ursprünglich zur Einteilung von Herzkrankheiten entwickelt und wird heutzutage meist zur Einteilung der Herzinsuffizienz in verschiedene Stadien verwendet. Die Einteilung in die verschiedenen Stadien richtet sich nach der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten (s. Tab. 4)<sup>79,80</sup>.

**Tabelle 4** Darstellung der NYHA-Klassifikation<sup>79,80</sup>

<b>Stadien</b>	<b>Symptome</b>
<b>Stadium I</b>	Herzerkrankung ohne Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Gewöhnliche Belastung führt weder zu Erschöpfung noch zu Luftnot.
<b>Stadium II</b>	Leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. In Ruhe keine Beschwerden, jedoch kann es bei alltäglicher körperlicher Anstrengung zu Luftnot, Müdigkeit oder Herzrhythmusstörungen kommen.
<b>Stadium III</b>	Deutliche Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Bereits geringe körperliche Anstrengungen führen zu Symptomen wie Erschöpfung, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>Stadium IV</b>	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten

NYHA: New York Heart Association

### 3.2.2. Präoperative echokardiographische Merkmale

Jeder Patient erhielt präoperativ eine echokardiographische Untersuchung. Dabei waren folgende Parameter von besonderem Interesse:

- Vorliegen einer Aortenklappenstenose
- Vorliegen und Schweregrad einer Mitralklappeninsuffizienz
  - Leichtgradig: Regurgitationsfraktion <30%
  - Moderat oder mittelgradig: 30-59%
  - Hochgradig:  $\geq 60\%$
- Vorliegen und Schweregrad einer Trikuspidalklappeninsuffizienz
  - Leichtgradig: Regurgitationsfraktion <30%
  - Moderat oder mittelgradig: 30-44%
  - Hochgradig:  $\geq 45\%$
- Linksventrikuläre Auswurffraktion (EF)
  - Normale EF 55% – 70%
  - Leichtgradig eingeschränkte EF: 40 – 54%
  - Mittelgradig eingeschränkte EF: 35 – 39%
  - Hochgradig eingeschränkte EF: <35%
- Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF, cm<sup>2</sup>)
- Spitzendruckgradient (mmHg) über die Aortenklappe
- Mittlerer Druckgradient (mmHg) über die Aortenklappe
- Maximale Flussgeschwindigkeit (m/s) über die Aortenklappe
- TAPSE (cm)

### 3.2.3. Intraoperative Merkmale

Für den Vergleich des intraoperativen Verlaufes wurden verschiedene Parameter erhoben. Dazu zählen:

- Dringlichkeit der Operation:
  - Elektiv: geplante Operation nach regulärer Vorstellung
  - Dringend: Eingriff innerhalb von 24 Stunden nach Vorstellung erforderlich
  - Notoperation: Eingriff innerhalb von 6 Stunden nach Vorstellung erforderlich
- Biologische Aortenklappe
- Mechanische Aortenklappe
- Klappenprothesengröße (Millimeter)
- Minimalinvasive Operation
- Wiederholungsoperation
- Kombinierte Eingriffe

- Aortenklappenersatz und gleichzeitiger Mitralklappenersatz oder
- Aortenklappenersatz und gleichzeitiger Koronararterienbypass oder
- Aortenklappenersatz und gleichzeitiger Mitralklappenersatz und Koronararterienbypass
- Kardiopulmonale Bypasszeit (Minuten)
- Aortenklemmzeit (Minuten)
- Durchschnittliche Operationszeit (Minuten)
- Beatmungsdauer (Stunden)
- Intraprozeduraler Tod

### **3.2.4. Postoperativ untersuchte Variablen**

Für die Evaluierung des postoperativen Verlaufes und den damit verbundenen Ergebnissen wurden die Daten zu folgenden Variablen erhoben.

- 30-Tages-Überleben
- Schlaganfall
- Vorübergehende ischämische Attacke (TIA)
- Neu aufgetretenes Vorhofflimmern
- Linksschenkelblock
- Atrioventrikulärer Block I. – III. Grades
- Permanente Implantation eines neuen Herzschrittmachers
- Perikardtamponade
- Endokarditis
- Postoperative Dialyse
- Lungenentzündung
- Akutes Atemnotsyndrom
- Transfusion von roten Blutkörperchen
- Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation (Tage)
- Dauer des Krankenhausaufenthalts (Tage)

### **3.2.5. Postoperative echokardiografische Merkmale**

Nach erfolgreichem AKE wurde jeder Patient erneut echokardiografisch untersucht. Dies diente einerseits zur Untersuchung und Kontrolle der neu implantierten Klappe(n), sowie zum Vergleich zu den präoperativ gemessenen Daten.

- TAPSE (cm)
- Linksventrikuläre Auswurffraktion (%)
  - Normale EF: 55% – 70%

- Leichtgradig eingeschränkte EF: 40 – 54%
- Mittelgradig eingeschränkte EF: 35 – 39%
- Hochgradig eingeschränkte EF: <35%
- Spitzendruckgradienten Aortenklappenprothese (mmHg)
- Mittlerer Druckgradient Aortenklappenprothese (mmHg)
- Spitzengeschwindigkeit Aortenklappenprothese (mmHg)
- Klappenthrombose
- Aortenklappeninsuffizienz
  - Leichtgradig: Regurgitationsfraktion <30%
  - Moderat oder mittelgradig: 30-49%
  - Hochgradig: ≥50%
- Mitralklappeninsuffizienz
  - Leichtgradig: Regurgitationsfraktion <30%
  - Moderat oder mittelgradig: 30-59%
  - Hochgradig: ≥60%
- Trikuspidalklappeninsuffizienz
  - Leichtgradig: Regurgitationsfraktion <30%
  - Moderat oder mittelgradig: 30-44%
  - Hochgradig: ≥45%

### 3.2.6. Statistische Auswertung

In der vorliegenden Dissertation wurde die Datenerhebung mittels Microsoft Excel durchgeführt. Die statistische Analyse und Auswertung wurde mithilfe des Statistikprogramms GraphPad Prism 10 der Firma GraphPad Software, Inc. durchgeführt.

Zur Prüfung der gewonnenen Daten auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnow-Test angewandt. Solange die kontinuierlichen Variablen normalverteilt waren, wurde mithilfe des Student's t-Test für unabhängige Stichproben die Differenzen zwischen zwei verschiedenen Gruppen untersucht. Konnte die Normalverteilungsannahme nicht bestätigt werden, erfolgte die statistische Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test.

Für kategoriale Variablen wurde die statistische Analyse Chi-Quadrat-Test verwendet.

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) für die normal verteilte Stichprobe und als Median (Min/Max) für die schiefe Verteilung angegeben. Kategoriale Variablen wurden als Prozentsatz der Stichprobe angegeben. Der exakte Fisher-Test wurde durchgeführt, wenn die erwartete Mindestanzahl < 5 war.

Wenn der erreichte p-Wert das Signifikanzniveau von 0,05 unterschritt, galt der berechnete Effekt als signifikant abweichend von einem zufälligen Ergebnis.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Präoperative Patientenparameter vor Aortenklappenersatz

Die präoperativen Ausgangscharakteristika der Patienten, bei denen ein Aortenklappenersatz (AKE) durchgeführt wurde und eine PH vorlag (AKE+PH-Gruppe [n = 76]) im Vergleich zur Patientengruppe ohne diagnostizierte PH (AKE-Gruppe [n = 76]), sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Aufgrund des 1:1 Propensity Score Matching war das durchschnittliche Alter der Patienten ( $p = 0,157$ ), das Geschlecht ( $p = 0,397$ ) sowie der BMI ( $p = 0,189$ ) nicht signifikant unterschiedlich. Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Körpergröße festgestellt werden ( $p = 0,998$ ) (s. Abb. 4).

In der AKE+PH-Gruppe wurde im Vergleich zur AKE-Gruppe eine signifikant höhere Prävalenz chronischer Niereninsuffizienz beobachtet, wobei 48,7 % der Patienten in der AKE+PH-Gruppe betroffen waren ( $n = 37$ ), verglichen mit 10,5 % der Patienten in der AKE-Gruppe ( $n = 8$ ;  $p < 0,001$ ). Weiterhin zeigte sich eine signifikant erhöhte Rate der präoperativen Dialysebedürftigkeit in der AKE+PH-Gruppe, bei der 21,1 % der Patienten ( $n = 16$ ) im Vergleich zu nur 1,3 % der Patienten ( $n = 1$ ) in der AKE-Gruppe dialysepflichtig waren ( $p < 0,001$ ).

Ebenso war die Rate an diagnostiziertem Vorhofflimmern signifikant häufiger bei Patienten anzutreffen, die vor der AKE an einer PH litten. So waren 48,7 % der Patienten der Gruppe AKE+PH ( $n = 37$ ) betroffen, wohingegen nur 31,6 % der Patienten der AKE-Gruppe ( $n = 24$ ) an präoperativem Vorhofflimmern litten ( $p = 0,047$ ).

Zusätzlich war das Operationsrisiko für eine Herzoperation (EuroSCORE II) in der Patientengruppe mit AKE+PH signifikant höher als in der AKE-Gruppe. Der EuroSCORE II lag bei Patienten mit PH bei  $8,5 \pm 3,3$  %, bei Patienten ohne PH lediglich bei  $4,1 \pm 5,5$  % ( $p < 0,001$ ).

In der Gruppe der Patienten mit PH, die sich einem chirurgischen AKE unterzogen haben, waren die NYHA-Funktionsklassen III und IV signifikant häufiger vertreten. Konkret ergab sich, dass 64,6 % der Patienten ( $n = 42$ ) in der AKE+PH-Gruppe NYHA-Funktionsklasse III zugeordnet waren, im Gegensatz zu 41,6 % der Patienten ( $n = 20$ ) in der AKE-Gruppe ( $p = 0,022$ ). Ebenso wurde NYHA-Funktionsklasse IV bei 20,0 % der Patienten ( $n = 13$ ) in der AKE+PH-Gruppe diagnostiziert, während dies bei nur 2,6 % der Patienten ( $n = 2$ ) in der AKE-Gruppe der Fall war ( $p = 0,022$ ). Insgesamt waren somit 84,6 % der Patienten der Gruppe

AKE+PH (n = 55) den NYHA-Gruppen III und IV zugeordnet, wohingegen dies bei der AKE-Gruppe nur 45,8 % der Patienten waren (n = 22; p < 0,001).

**Tabelle 5** Vergleich präoperative Parameter von Patienten zwischen AKE+PH- und AKE-Gruppen

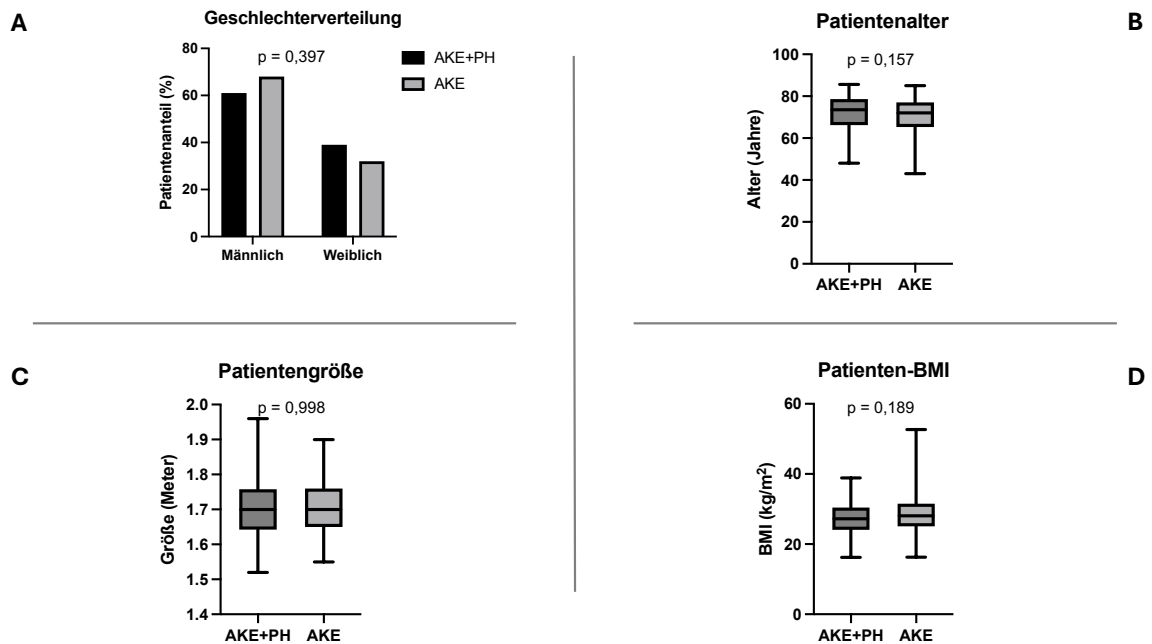
Präoperative Merkmale	AKE+PH-Gruppe	AKE-Gruppe	p-Wert
	n = 76	n = 76	
Alter, MW ± SA (Jahre)	71,7 ± 8,8	70,0 ± 8,8	0,157
Männer, n (%)	46 (60,5)	52 (68,4)	0,397
Body Mass Index, MW ± SA (kg/m <sup>2</sup> )	27,6 ± 4,9	29,1 ± 6,0	0,189
Körpergröße, MW ± SA (Meter)	1,70 ± 0,1	1,70 ± 0,1	0,998
COPD	17 (22,4)	9 (11,8)	0,131
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	37 (48,7)	8 (10,5)	<0,001
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz, n (%)	16 (21,1)	1 (1,3)	<0,001
Arterielle Hypertonie, n (%)	51 (67,1)	60 (79)	0,143
Diabetes mellitus, n (%)	31 (40,8)	21 (27,6)	0,124
Zerebrovaskuläre Erkrankungen, n (%)	6 (7,9)	15 (19,7)	0,058
Pulmonale Embolien, n (%)	7 (9,2)	2 (2,7)	0,167
Synkope, n (%)	7 (9,2)	12 (16,0)	0,230
pAVK, n (%)	13 (17,3)	10 (13,2)	0,505
Vorhofflimmern, n (%)	37 (48,7)	24 (31,2)	0,047
Koronare Herzkrankheit, n (%)	49 (64,5)	41 (44,1)	0,248
Früherer Myokardinfarkt, n (%)	13 (17,1)	9 (11,8)	0,490
NYHA-Funktionklasse III, n (%)	42 (64,6)	20 (41,6)	0,022
NYHA-Funktionsklasse IV, n (%)	13 (20,0)	2 (4,2)	0,022
Kardiale Dekompensation, n (%)	45 (60,0)	10 (13,2)	<0,001
EuroSCORE II MW ± SA (%)	8,5 ± 3,3	4,1 ± 5,5	<0,001

AKE: Aortenklappenersatzverfahren, PH: Pulmonale Hypertonie, MW: Mittelwert, SA:

Standartabweichung, NYHA: New York Heart Association, COPD: chronisch obstruktive

Lungenerkrankung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, EuroSCORE II: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation 2

Weiterhin war die Rate an Dekompensationen in der AKE+PH-Gruppe signifikant höher als in der AKE-Gruppe. In der AKE+PH-Gruppe erlitten 60,0 % der Patienten (n = 45) präoperativ mindestens eine Dekompensation. In der AKE-Gruppe waren es dahingegen nur 13,2 % der Patienten (n = 10;  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 4:** Präoperative Merkmale der Patientengruppen AKE+PH (n=76) und AKE (n=76). A, Geschlechterverteilung ( $p = 0,397$ ); B, Patientenalter ( $p = 0,157$ ); C, Patientenkörpergröße ( $p = 0,998$ ); D, Patienten BMI ( $p = 0,189$ ). Es konnten keine signifikanten Unterschiede in diesen präoperativen Merkmalen zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

## 4.2 Präoperative echokardiografische Parameter nach Aortenklappenersatz

In Tabelle 6 werden alle relevanten präoperativen echokardiografischen Merkmale der Patienten, die sich einer AKE unterzogen haben, aufgelistet.

Die linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) war in der AKE-Gruppe im Vergleich zur AKE+PH-Gruppe signifikant besser. Patienten der ersten Gruppe hatten im Durchschnitt eine LVEF von  $53,7 \pm 15,3$  %, wohingegen Patienten aus der AKE+PH-Gruppe nur einen Durchschnittswert von  $46,9 \pm 16,2$  % aufweisen konnten ( $p = 0,011$ ).

Trotz der insgesamt reduzierten LVEF in der AKE+PH-Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer eingeschränkten linksventrikulären Auswurfraction ( $<35$

%) zwischen den Gruppen. In der AKE+PH-Gruppe war bei 22,9 % der Patienten (n = 16) eine LVEF <35 % vorhanden, während dies in der AKE-Gruppe bei 12,7 % der Patienten (n = 8) der Fall war (p = 0,176).

Dagegen wurde eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz signifikant häufiger bei Patienten mit PH vor einem AKE festgestellt. In der AKE+PH-Gruppe hatten 12 Patienten (18,5 %) eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz. Bei Patienten der AKE-Gruppe war dies nur bei einem Patienten (1,4 %) der Fall (p < 0,001).

**Tabelle 6** Vergleich präoperative echokardiografischer Parameter zwischen AKE+PH- und AKE-Gruppen

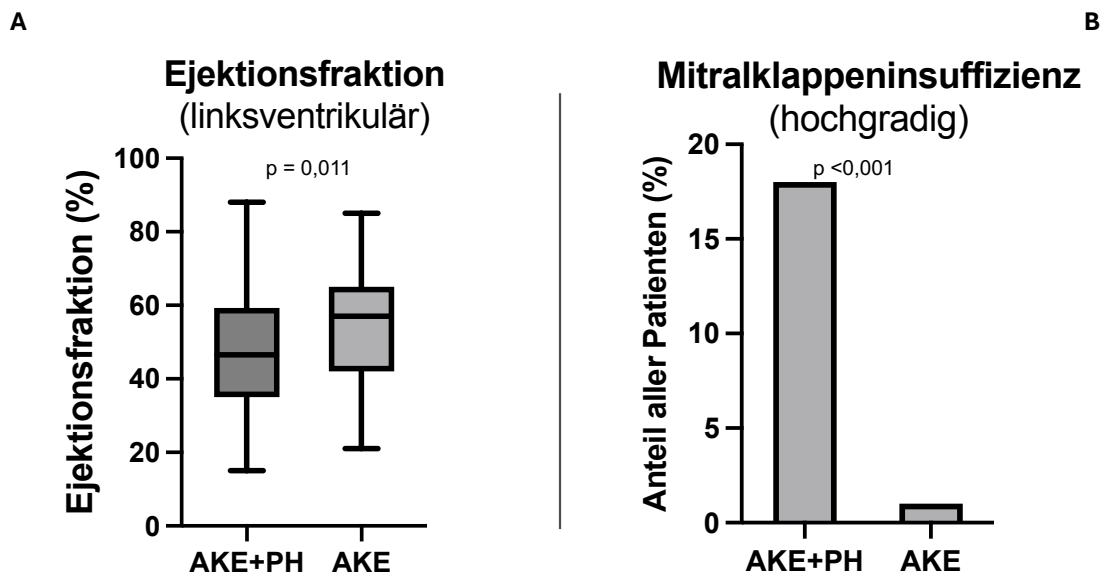
<b>Echokardiographische Merkmale</b>	<b>AKE+PH-Gruppe</b> <i>n</i> = 76	<b>AKE-Gruppe</b> <i>n</i> = 76	<b>p-Wert</b>
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MW ± SA (%)	46,9 ± 16,2	53,7 ± 15,3	0,011
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <35 %, n (%)	16 (22,9)	8 (12,7)	0,176
Aortenklappenöffnungsfläche, MW ± SA (mm <sup>2</sup> )	0,76 ± 0,3	0,77 ± 0,3	0,692
Spitzendruckgradient Aortenklappe, MW ± SA (mmHg)	64,1 ± 26,0	72,5 ± 34,9	0,210
Mittlerer Druckgradient Aortenklappe, MW ± SA (mmHg)	39,4 ± 16,0	43,6 ± 20,1	0,449
Spitzengeschwindigkeit Aortenklappe, MW ± SA (m/s)	3,8 ± 0,94	4,2 ± 0,91	0,094
TAPSE, MW ± SA (mm)	16,5 ± 4,6	21,3 ± 3,2	0,002
Mitralklappeninsuffizienz, hochgradig, n (%)	12 (18,5)	1 (1,4)	<0,001
Trikuspidalklappeninsuffizienz, hochgradig, n (%)	4 (6,2)	1 (1,6)	0,365

AKE: Aortenklappenersatzverfahren, PH: Pulmonale Hypertonie, MW: Mittelwert, SA:

Standartabweichung, TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

Darüber hinaus war der TAPSE-Wert, ein Maß für die rechtsventrikuläre Funktion, bei der AKE+PH-Gruppe signifikant niedriger als in der AKE-Gruppe. Der Mittelwert der TAPSE betrug in der AKE+PH-Gruppe 16,5 ± 4,6 mm, während er in der AKE-Gruppe bei 21,3 ± 3,2 mm lag (p = 0,002).

Weitere präoperative echokardiografische Parameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.



**Abbildung 5:** Präoperative echokardiografische Merkmale der Patientengruppe AKE+PH und AKE. A, Vergleich der linksventrikulären Ejektionsfraktion (%) zwischen den Gruppen ( $p = 0,011$ ). B, Anteil der Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz (%) in den beiden Gruppen ( $p < 0,001$ ).

#### 4.3 Intraoperative Parameter bei Patienten während Aortenklappenersatz

Die intraoperativen Merkmale der Patienten, die sich einer AKE-Operation unterzogen haben, sind in der nachfolgenden Tabelle 7 ausführlich aufgeführt.

Bei Patienten aus der AKE+PH-Gruppe mussten signifikant häufiger dringliche Eingriffe ausgeführt werden als bei Patienten der AKE-Gruppe (52,6 % gegenüber 10,5 %,  $p < 0,001$ ). Nicht signifikant war hingegen die Anzahl an Notoperationen (6,6 % gegenüber 10,5%,  $p = 0,209$ ).

Darüber hinaus wurden begleitende chirurgische Eingriffe (Mitralklappenersatz und/oder aortokoronarer Venenbypass (ACVB)) signifikant häufiger bei Patienten mit PH durchgeführt. In der AKE+PH-Gruppe waren 50 Patienten (65,8 %) betroffen, im Vergleich zu 30 Patienten (39,5 %) in der AKE-Gruppe ( $p = 0,002$ ). Dies ist vor allem auf den kombinierten Mitralklappenersatz zurückzuführen. In der AKE+PH-Gruppe war dies bei 18 Patienten (23,7 %) der Fall, wohingegen nur 2 Patienten (2,6 %) in der AKE-Gruppe einen Mitralklappenersatz erhielten ( $p < 0,001$ ).

Die Klappenprothesengröße war in der AKE+PH-Gruppe signifikant kleiner als in der AKE-Gruppe. In der AKE+PH-Gruppe betrug die durchschnittliche Klappenprothesengröße  $22,8 \pm 1,9$  mm, während sie in der AKE-Gruppe  $23,8 \pm 1,8$  mm betrug ( $p < 0,001$ ).

Die durchschnittliche Operationszeit war in der AKE+PH-Gruppe mit  $236,7 \pm 88,5$  Minuten signifikant länger als in der AKE-Gruppe, in der sie  $197 \pm 63,8$  Minuten betrug ( $p = 0,002$ ).

Auch die kardiopulmonale Bypasszeit zeigte in der AKE+PH-Gruppe eine längere Dauer von durchschnittlich  $134,3 \pm 59,0$  Minuten im Vergleich zu  $105,9 \pm 39,6$  Minuten in der AKE-Gruppe ( $p = 0,001$ ).

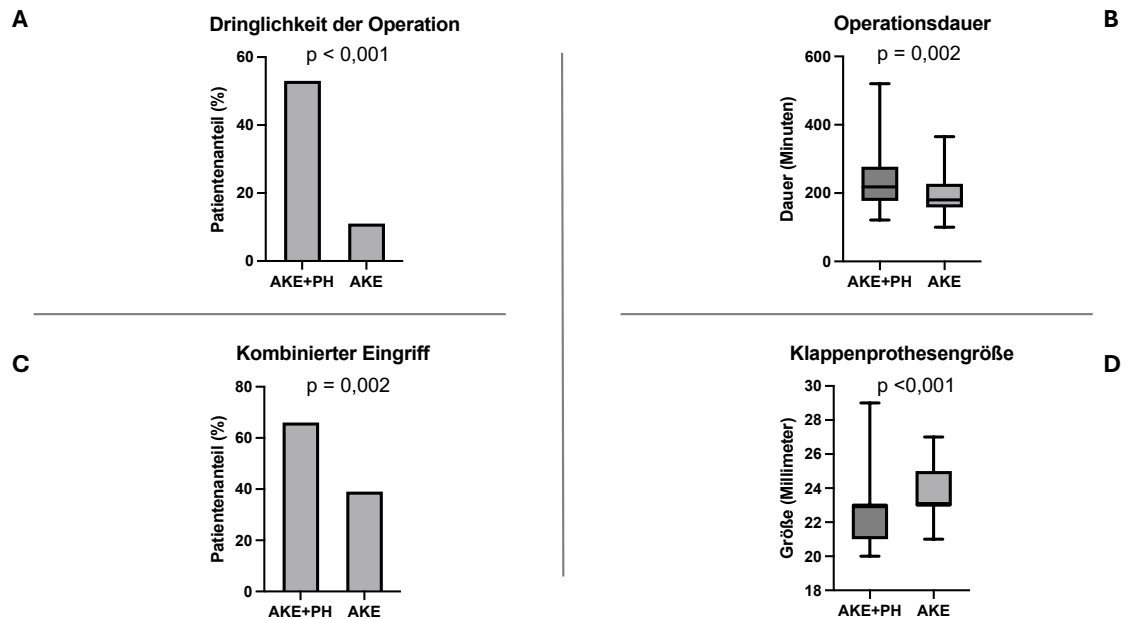
Ähnlich verhielt es sich bei der Aortenklammzeit, die in der AKE+PH-Gruppe mit  $87,3 \pm 34,0$  Minuten signifikant über der Dauer in der AKE-Gruppe lag, die im Mittel  $72,5 \pm 24,9$  Minuten betrug ( $p = 0,009$ ).

**Tabelle 7** Vergleich intraoperativer Parameter zwischen AKE+PH- und AKE-Gruppen

Intraoperative Merkmale	AKE+PH-Gruppe	AKE-Gruppe	p-Wert
	n = 76	n = 76	
Dringende Operation, n (%)	40 (52,6)	8 (10,5)	<0,001
Notoperation, n (%)	5 (6,6)	1 (1,3)	0,209
Biologische Aortenklappenprothese, n (%)	60 (80,0)	62 (81,6)	0,839
Mechanische Aortenklappenprothese, n (%)	15 (20,0)	14 (18,4)	0,839
Klappenprothesengröße, MW $\pm$ SA (Millimeter)	$22,8 \pm 1,9$	$23,80 \pm 1,8$	<0,001
Minimalinvasive Operation, n (%)	2 (2,6)	8 (10,8)	0,054
Re-Operation, n (%)	8 (10,5)	12 (15,8)	0,472
Kombinierter Eingriff, n (%)	50 (65,8)	30 (39,5)	0,002
Mitralklappenersatz, n (%)	18 (23,7)	2 (2,6)	<0,001
ACVB, n (%)	38 (50,0)	28 (36,8)	0,141
Durchschnittliche Operationszeit, MW $\pm$ SA (Minuten)	$236,7 \pm 88,5$	$197 \pm 63,8$	0,002
Kardiopulmonale Bypasszeit, MW $\pm$ SA (Minuten)	$134,3 \pm 59,0$	$105,9 \pm 39,6$	0,001
Aortenklammzeit, MW $\pm$ SA (Minuten)	$87,3 \pm 34,0$	$72,5 \pm 24,9$	0,009
Intraprozeduraler Tod, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,999

AKE: Aortenklappenersatzverfahren, PH: Pulmonale Hypertonie, MW: Mittelwert, SA:

Standartabweichung, ACVB: aortokoronarer Venenbypass



**Abbildung 6:** Unterschiede in den intraoperativen Merkmalen zwischen den Patientengruppen AKE+PH und AKE. A, Anteil des Anteils an dringlichen Operationen ( $p < 0,001$ ). B, Vergleich der Operationsdauer ( $p = 0,002$ ). C, Anteil der Patienten, mit einem kombinierten Eingriff ( $p = 0,002$ ). D, Vergleich der Klappenprothesengröße ( $p < 0,001$ ).

#### 4.4 Postoperative Kurzzeitergebnisse nach Aortenklappenersatz

Die postoperativen Kurzzeitergebnisse (max. 30 Tage) von Patienten nach einem AKE sind in Tabelle 8 dargestellt.

Die 30-Tages-Überlebensrate war in der AKE-Gruppe signifikant höher. So lebten 30 Tage nach der Operation noch 71 Patienten (93,4 %) in der AKE-Gruppe, während in der AKE+PH-Gruppe 61 Patienten (80,3 %) nach 30 Tagen noch lebten ( $p = 0,029$ ).

Die Dialyserate war bei Patienten mit PH im Vergleich zu Patienten ohne PH postoperativ signifikant höher. Insgesamt erhielten 21 Patienten (28,4 %) in der AKE+PH-Gruppe postoperativ eine Dialyse, während dies nur bei 6 Patienten (7,9 %) in der AKE-Gruppe der Fall war ( $p = 0,001$ ).

Darüber hinaus benötigte die AKE+PH-Gruppe signifikant häufiger Erythrozytenkonzentrate (EK). Patienten dieser Gruppe erhielten durchschnittlich  $5,0 \pm 7,5$  Einheiten, während die AKE-Gruppe im Durchschnitt nur  $2,9 \pm 4,0$  Einheiten benötigte ( $p = 0,042$ ).

**Tabelle 8** Vergleich postoperativer Kurzzeitergebnisse zwischen AKE+PH-Gruppe und AKE-Gruppe

Postoperative Ergebnisse	AKE+PH-Gruppe	AKE-Gruppe	p-Wert
	n = 76	n = 76	
30-Tages-Überleben, n (%)	61 (80,3)	71 (93,4)	0,029
Schlaganfall, n (%)	3 (4,0)	1 (1,3)	0,367
TIA, n (%)	1 (1,4)	0 (0,0)	0,493
Neu aufgetretenes Vorhofflimmern, n (%)	25 (34,3)	15 (20,0)	0,064
Linksschenkelblock, n (%)	2 (2,8)	3 (3,1)	>0,999
AV-Block II°, n (%)	2 (2,8)	0 (0,0)	0,235
AV-Block III°, n (%)	9 (12,7)	5 (6,7)	0,267
Neuimplantation eines permanenten Herzschrittmachers, n (%)	5 (7,0)	5 (6,7)	>0,999
Perikardtamponade, n (%)	5 (6,7)	2 (2,6)	0,276
Dialyse postoperativ, n (%)	21 (28,4)	6 (7,9)	0,001
Pneumonie, n (%)	3 (4,1)	4 (5,3)	>0,999
ARDS, n (%)	2 (2,7)	0 (0,0)	0,242
Erythrozytenkonzentrate, MW $\pm$ SA (Einheiten)	$5,0 \pm 7,5$	$2,9 \pm 4,0$	0,042
Beatmungsdauer, MW $\pm$ SA (Stunden)	$55,7 \pm 122,7$	$30,6 \pm 49,8$	0,018
Dauer des ICU-Aufenthalts, MW $\pm$ SA (Tage)	$7,9 \pm 9,7$	$3,9 \pm 5,1$	<0,001
Dauer des Krankenhausaufenthalts, MW $\pm$ SA (Tage)	$18,1 \pm 12,6$	$14,4 \pm 8,0$	0,015

AKE: Aortenklappenersatzverfahren, PH: Pulmonale Hypertonie, MW: Mittelwert, SA:

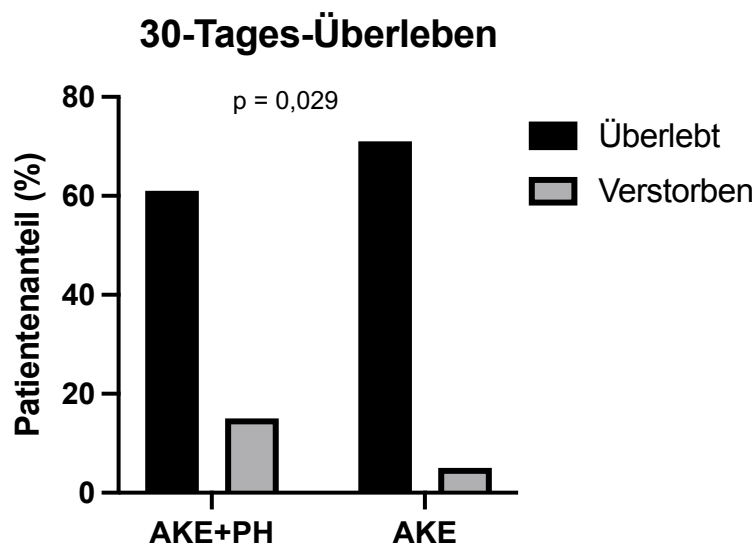
Standartabweichung, TIA: transitorischen ischämischen Attacke, AV-Block: atrioventrikulärer Block,

ARDS: Akutes Atemnotsyndrom, ICU: intensiv care unit (Intensivstation)

Es zeigte sich des Weiteren auch eine signifikant längere durchschnittliche Dauer der mechanischen Ventilation (Beatmungsdauer) in der AKE+PH-Gruppe mit  $55,7 \pm 122,7$  Stunden im Vergleich zu  $30,6 \pm 49,8$  Stunden in der AKE-Gruppe ( $p = 0,018$ ).

Außerdem war die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation (ICU) in der AKE+PH-Gruppe signifikant länger. Patienten dieser Gruppe verbrachten durchschnittlich  $7,9 \pm 9,7$  Tage auf der ICU, wohingegen der durchschnittliche ICU-Aufenthalt in der AKE-Gruppe nur  $3,9 \pm 5,1$  Tage betrug ( $p < 0,001$ ).

Abschließend zeigte sich, dass auch die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthalts in der AKE+PH-Gruppe signifikant länger war. Durchschnittlich waren die Patienten mit PH  $18,1 \pm 12,6$  Tage im Krankenhaus, während die Patienten der AKE-Gruppe nur  $14,4 \pm 8,0$  Tage hospitalisiert waren ( $p = 0,015$ ).



**Abbildung 7:** Darstellung der Unterschiede im 30-Tages-Überleben zwischen den Patientengruppe AKE+PH und AKE ( $p = 0,029$ ).

#### 4.5 Postoperative echokardiografische Parameter nach Aortenklappenersatz

Die postoperativen echokardiographischen Parameter der Patienten, bei denen eine AKE durchgeführt wurde, sind in Tabelle 9 aufgeführt.

In der Gruppe der Patienten, die sowohl einen AKE erhielten als auch eine PH aufwiesen, zeigte sich eine signifikant erhöhte systolische Exkursion der Trikuspidalebene (TAPSE) im Vergleich zu Patienten, die keine pulmonale Hypertonie hatten. Patienten der AKE+PH-Gruppe hatten einen Durchschnittswert von  $18,5 \pm 6,8$  mm, wohingegen der Durchschnitt der AKE-Gruppe nur bei  $13,7 \pm 3,2$  mm lag ( $p < 0,001$ ).

Darüber hinaus war die Spitzengeschwindigkeit über die Aortenklappenprothese in der AKE+PH-Gruppe signifikant höher als in der AKE-Gruppe. Der Mittelwert betrug  $2,6 \pm 0,5$  m/s in der AKE+PH-Gruppe im Vergleich zu  $2,2 \pm 0,3$  m/s in der AKE-Gruppe ( $p = 0,002$ ).

Weitere postoperative echokardiografische Parameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

**Tabelle 9** Vergleich postoperativer echokardiografischer Parameter zwischen AKE+PH- und AKE-Gruppen

<b>Echokardiographische Parameter</b>	<b>AKE+PH-Gruppe</b> <i>n</i> = 76	<b>AKE-Gruppe</b> <i>n</i> = 76	<b>p-Wert</b>
TAPSE, MW $\pm$ SA (mm)	18,5 $\pm$ 6,8	13,7 $\pm$ 3,2	<0,001
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <35 %, n (%)	5 (13,5)	4 (11,1)	>0,999
Spitzendruckgradient Aortenklappenprothese, MW $\pm$ SA (mmHg)	25,1 $\pm$ 15,4	19,9 $\pm$ 7,1	0,067
Mittlerer Druckgradient Aortenklappenprothese, MW $\pm$ SA (mmHg)	13,6 $\pm$ 7,2	11,5 $\pm$ 3,5	0,280
Spitzengeschwindigkeit Aortenklappenprothese, MW $\pm$ SA (m/s)	2,6 $\pm$ 0,5	2,2 $\pm$ 0,3	0,002
Klappenthrombose, n (%)	1 (1,4)	0 (0,0)	0,483
Aortenklappeninsuffizienz, moderat, n (%)	1 (2,1)	0 (0,0)	0,412
Mitralklappeninsuffizienz, moderat bis hochgradig, n (%)	3 (6,7)	6 (11,3)	0,501
Trikuspidalklappeninsuffizienz, moderat bis hochgradig, n (%)	7 (15,6)	5 (11,4)	0,758

AKE: Aortenklappenersatzverfahren, PH: Pulmonale Hypertonie, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen der pulmonalen Hypertonie auf die perioperativen Kurzzeitergebnisse von Patienten, die sich einem chirurgischen Aortenklappenersatz unterzogen, analysiert. Ziel war es, durch die Verwendung eines Propensity-Score-Matchings zwei in den demografischen Basisparametern vergleichbare Gruppen zu schaffen und die spezifischen Einflüsse der PH auf die postoperative Mortalität und Morbidität zu untersuchen.

### 5.1 Pulmonale Hypertonie und erhöhte 30 Tages-Mortalität

Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit PH ein kränkeres Patientenkollektiv darstellen und eine signifikant höhere 30-Tages-Mortalität aufweisen als Patienten ohne PH. In der PH-Gruppe verstarben 19,7 % der Patienten innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation (15 von 76 Patienten), verglichen mit 6,6 % in der Kontrollgruppe ohne PH (5 von 76 Patienten;  $p = 0,029$ ). Somit war die Mortalität in der PH-Gruppe mehr als dreimal so hoch. Dieses Ergebnis lässt sich mit der aktuellen Literatur in Einklang bringen.

So konnten Zuern *et al.* zeigen, dass Patienten mit steigendem Schweregrad einer PH ein schlechteres postoperatives Überleben haben als Patienten ohne PH<sup>81</sup>. Dafür untersuchten sie das 5 Jahres-Überleben von 200 Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose (AKS) nach Aortenklappenersatz (AKE)<sup>81</sup>. Die 5 Jahres Mortalität lag bei 2,6% (ohne PH), 15,2% (leichte bis mittlere PH) und 26,1% (schwere PH) ( $p = 0,001$ )<sup>81</sup>. Obwohl in der vorliegenden Arbeit ausschließlich die 30-Tages-Mortalität untersucht wurde, unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit den negativen Effekt der PH auf das postoperative Überleben.

Zu beachten sind jedoch die wesentlichen Unterschiede in der Methodik zwischen der Studie von Zuern *et al.* und dieser Arbeit. Während Zuern *et al.* erst nach Auswahl der Patienten diese hinsichtlich der PH in Gruppen einteilte, wurde in der vorliegenden Arbeit ein PSM durchgeführt. Letzteres hat den Vorteil, dass sichergestellt werden konnte, dass die beiden Patientengruppen (AKE+PH und AKE) möglichst gleich in Bezug auf ihre Basisparameter Alter, BMI und Geschlecht waren. Weiterhin bleibt zu beachten, dass die Studien unterschiedliche Beobachtungszeiträume haben, was den Vergleich der Ergebnisse einschränkt.

Melby *et al.* untersuchten ebenfalls die Auswirkung von PH auf die 30-Tages-Mortalität und Langzeitergebnisse bei Patienten mit AKS<sup>82</sup>. Dafür untersuchten sie 1080 Patienten, welche sich aufgrund einer schweren AKS, einem chirurgischen AKE unterzogen<sup>82</sup>. Das

Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen eingeteilt: einerseits Patienten mit einem normalen systolischen pulmonal-arteriellem Druck (sPAP <35mmHg) und andererseits mit einem erhöhten sPAP (>35mmHg)<sup>82</sup>. Die Probandengruppe der Personen mit PH wurde weiterhin in leicht (35-44 mmHg), mittel (45-59 mmHg) und schwer erhöhte ( $\geq 60$  mmHg) sPAP-Werte unterteilt<sup>82</sup>. Auch sie fanden eine signifikant erhöhte 30-Tages-Mortalität bei Patienten mit PH (9 % vs. 5 %,  $p = 0,018$ )<sup>82</sup>. Diese Ergebnisse konnten in der 5-Jahres-Überlebensrate bestätigt werden<sup>82</sup>. Das Langzeitüberleben bei Patienten mit normalem sPAP lag bei  $78\% \pm 6\%$  und bei Patienten mit leichter PH bei  $77\% \pm 7\%$ <sup>82</sup>. Demgegenüber war die 5-Jahres-Überlebensrate mit  $64\% \pm 8\%$  bei mittlerer und  $45\% \pm 12\%$  bei schwerer PH ( $p < 0,001$ ) signifikant erniedrigt<sup>82</sup>. Somit konnten sie zeigen, dass die Differenz in der Überlebensrate zwischen den Gruppen mit zunehmender Beobachtungsdauer größer wird<sup>82</sup>. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass PH nicht nur die unmittelbare postoperative Mortalität, sondern auch die Langzeitergebnisse negativ beeinflusst.

Magne *et al.* untersuchten die Auswirkungen von PH auf das postoperative Ergebnis von Patienten mit schwerer AKS und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion nach einem chirurgischen AKE<sup>83</sup>. In ihrer retrospektiven Studie wurden 749 Patienten mittels Herzkatheter untersucht, wovon 32 % eine PH hatten<sup>83</sup>. Die Autoren berichteten über eine signifikant erhöhte 30-Tages-Mortalität bei Patienten mit PH (7,5 % vs. 3,5 %;  $p = 0,014$ )<sup>83</sup>. Sie kamen zu dem Schluss, dass PH ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte 30-Tages-Mortalität ist<sup>83</sup>. Diese Ergebnisse stimmen mit den hier vorgestellten Daten überein, die ebenfalls zeigen, dass PH das Risiko für eine erhöhte postoperative Sterblichkeit signifikant erhöht.

## **5.2 Verlängerte Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus**

Neben der erhöhten Mortalität zeigte sich in der vorliegenden Arbeit weiterhin, dass Patienten mit PH im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant längere Aufenthalte auf der Intensivstation und im Krankenhaus hatten.

Diese Daten decken sich mit den Ergebnissen von Roselli *et al.*<sup>84</sup>. In ihrer Studie analysierten sie 2385 Patienten mit hochgradiger AKS, welche einen chirurgischen AKE erhielten<sup>84</sup>. Die Probanden teilten sie in drei Gruppen auf: sPAP <35 mmHg, 35-50 mmHg (leichte PH) und >50 mmHg (schwere PH), wobei die Mehrzahl der Patienten an einer leichten bis schweren PH erkrankt waren ( $n = 1774 \pm 74\%$ )<sup>84</sup>. Patienten ohne PH verbrachten im Schnitt 27 Stunden auf der ICU und konnten das Krankenhaus nach 6,4 Tagen wieder verlassen<sup>84</sup>. Patienten mit leichter bzw. schwerer PH waren durchschnittlich 28 bzw. 49 Stunden auf der ICU und wurden erst nach 7,6 bzw. 11 Tagen entlassen ( $p < 0,03$ ). Dies deutet drauf hin, dass Patienten mit

PH insgesamt kränker sind als Patienten ohne PH und mehr Zeit benötigen, um sich von der Operation zu erholen.

Zlotnick *et al.*<sup>85</sup> berichteten in ihrer prospektiven Studie ebenfalls, dass Patienten mit schwerer PH eine signifikant erhöhte Krankenhausmortalität aufweisen (angepasste Odds Ratio 6,9;  $p = 0,002$ ). Des Weiteren konnten die Autoren in ihrer Studie auch einen verlängerten Krankenhausaufenthalt von Patienten mit PH nach AKE beobachten<sup>85</sup>. Patienten ohne PH verbrachten im Schnitt 6 Tage (5,0 – 7,5) im Krankenhaus, Patienten mit leichter (sPAP 35 bis 44 mmHg) und moderater moderate (45 bis 59 mmHg) PH durchschnittlich 7 Tage (5,0 – 9,0 bzw. 6,0 – 10,0)<sup>85</sup>. Patienten mit einer schweren PH ( $\geq 60$  mmHg) mussten hingegen insgesamt 8 Tage (6,0 – 11,0) im Krankenhaus verbringen ( $p < 0,001$ )<sup>85</sup>.

Es ist jedoch anzumerken, dass Zlotnick *et al.*, wie fast alle publizierten Studien zu dieser Thematik, ihre Analyse retrospektiv durchführten und die Patienten nachträglich in Subgruppen mit und ohne PH einteilten<sup>85</sup>. Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Arbeit ein PSM angewendet, um eine bessere Vergleichbarkeit der beiden Gruppen in ihren demographischen Basisparametern zu gewährleisten und potenzielle Störfaktoren zu minimieren. Trotz der unterschiedlichen Vorgehensweise in der Patientenauswahl kommen beide Studien zu vergleichbaren Ergebnissen, insbesondere in Bezug auf Krankenhausüberleben und die verlängerte Krankenhausverweildauer bei Patienten mit PH. Dies wirft die Frage auf, inwieweit die Art der Patientenauswahl die Ergebnisse beeinflusst oder ob die beobachteten Unterschiede primär auf die zugrunde liegende PH zurückzuführen sind.

Miceli *et al.* berichteten in ihrer retrospektiven Kohortenstudie über eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit einer schweren PH (sPAP  $\geq 50$  mmHg) im Vergleich zu Patienten mit einer leichten PH (35 - 50 mmHg) und keiner PH ( $< 35$  mmHg) (10,2% vs 3,8% bzw. 0,9%,  $p = 0,003$ )<sup>86</sup>. Weiterhin erhöhte sich auch bei ihnen der Anteil der Patienten mit einem Aufenthalt auf der ICU von über 24 Stunden (18,3%, 17,6% und 41% bei Patienten mit keiner PH, leichter und schwerer PH;  $p = 0,003$ ) und die Länge des gesamten Krankenhausaufenthaltes bei steigendem sPAP (durchschnittlich 5 Tage bei Patienten ohne PH, 6 Tage bei Patienten mit leichter-mittelschwerer PH und 7 Tage bei Patienten mit schwerer PH;  $p = 0,009$ )<sup>86</sup>. Diese Daten sind mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleichbar.

Beim weiteren Vergleich der Studie von Miceli *et al.* mit der vorliegenden Arbeit fällt jedoch auf, dass Patienten mit schwerer PH bei Miceli *et al.* im Durchschnitt etwa 5 Jahre älter waren als Patienten ohne PH ( $75,2 \pm 6,9$  Jahre vs.  $70,2 \pm 11,5$  Jahre;  $p = 0,04$ )<sup>86</sup>. In der vorliegenden Arbeit hingegen zeigte sich kein signifikanter Altersunterschied zwischen den beiden

Patientengruppen. Ein weiterer Unterschied liegt in der Geschlechterverteilung. Während in der Studie von Miceli *et al.* die Mehrheit der Patienten in beiden PH-Gruppen weiblich war (60,4 % bei leicht-mittelschwerer PH und 66,7 % bei schwerer PH)<sup>86</sup>, waren in der vorliegenden Arbeit lediglich 39,5 % der Patienten in der PH-Gruppe weiblich. Dies steht im Gegensatz zur bestehenden Literatur, in welcher etwa zwei Drittel der PH-Patienten weiblich sind<sup>39</sup>. Miceli *et al.* konnten diesen Trend bestätigen, während die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eine Abweichung zeigen.

Magne *et al.* untersuchten zusätzlich die Verteilung der Aortenklappenarten (mechanisch oder biologisch) zwischen den beiden Patientengruppen<sup>83</sup>. Es zeigte sich, dass 85% der Patienten mit PH eine biologische Aortenklappe erhielten, verglichen mit 75% der Patienten ohne PH ( $p = 0,003$ )<sup>83</sup>. Patienten mit einer PH erhielten somit signifikant häufiger eine biologische Aortenklappe als Patienten ohne PH. Dies war in der hier beschriebenen Kohorte jedoch nicht der Fall. Hier erhielten 74,5% der AKE+PH-Gruppe und 81,0% der AKE-Gruppe eine biologische Aortenklappe (Differenz 6,5%,  $p = 0,271$ ). Dieser Unterschied könnte sich darauf zurückführen lassen, dass die zwei Patientengruppen von Magne *et al.* ein unterschiedliches Durchschnittsalter aufwiesen. Patienten der Gruppe ohne PH waren durchschnittlich  $73 \pm 8$  Jahre alt und Patienten der PH-Gruppe  $76 \pm 7$ , was eine durchschnittliche Differenz von 3 Jahren ausmacht ( $p < 0,0001$ ). Wie bereits mehrfach erwähnt wurden in der vorliegenden Arbeit die Kontrollgruppe mittels Propensity Score Matching so erstellt, dass sie der Versuchsgruppe unter anderem bezüglich Alter ähnlich ist ( $71,7 \pm 8,8$  Jahre (AKE+PH) vs.  $70,0 \pm 8,8$  Jahre (AKE);  $p = 0,157$ ). Biologische Aortenklappenprothesen werden aufgrund der kürzeren Haltbarkeit eher bei älteren Patienten implantiert<sup>25</sup>. Der Umstand, dass die Patienten der PH-Gruppe bei Magne *et al.* im Durchschnitt älter waren als die Patientengruppe ohne PH könnten somit ursächlich für die beobachteten Unterschiede bei der Art der eingesetzten Klappenprothese sein.

### **5.3 Erhöhte Dialysepflichtigkeit und Anzahl an Nierenerkrankungen**

Roselli *et al.* untersuchten in ihrer bereits aufgeführten Studie weiterhin die Dialysepflichtigkeit der verschiedenen Patientengruppen nach Operation<sup>84</sup>. In der Gruppe der Patienten mit einem sPAP unter 35 mmHg benötigten nur 0,82% der Patienten postoperativ eine Dialyse<sup>84</sup>. Bei der Patientengruppe mit einem sPAP zwischen 35 und 50 mmHg wurden 1,5% der Patienten dialysepflichtig und in der Gruppe  $>50$  mmHg 3,8% ( $p = 0,0003$ )<sup>84</sup>. Die vorliegende Studie kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Von 76 Patienten in der AKE+PH-Gruppe erhielten insgesamt 21 Patienten (28,4 %) postoperativ mindestens einmalig eine Dialyse, während nur 6 Patienten (7,9 %) in der AKE-Gruppe ( $p = 0,001$ ) betroffen waren.

Es ist jedoch zu beachten, dass der Anteil der Patienten, die eine Dialyse benötigen, in der vorliegenden Arbeit deutlich höher lag als bei Roselli *et al.* (Patienten ohne PH: 0,82 vs. 7,9 %; Patienten mit PH: 28,4 vs. 2,65%)<sup>84</sup>. Dies könnte sich dadurch erklären lassen, dass es in dieser Arbeit präoperativ schon eine signifikant erhöhte Anzahl von Patienten in der AKE+PH-Gruppe gab, welche dialysepflichtig waren (21,1% zu 1,3% in der AKE-Gruppe). In der Studie von Roselli *et al.* ist dies nicht aufgeführt, wodurch nicht ersichtbar ist, ob und wenn ja, wie viele der Patienten präoperativ bereits dialysepflichtig waren. Andererseits könnten die Werte der vorliegenden Arbeit durch die geringere Anzahl von untersuchten Patienten beeinflusst worden sein. Roselli *et al.* untersuchten insgesamt 2385 Patienten, was ca. das 15-fache des hier untersuchten Patientenkollektivs darstellt<sup>84</sup>.

In einer retrospektiven Meta-Analyse verglichen Rocha *et al.* die Früh- und Langzeitergebnisse von chirurgischen AKEs bei Patienten mit AS und PH, wofür sie 12 retrospektive Studien mit insgesamt 70676 Patienten analysierten<sup>87</sup>. Sie zeigten, dass jegliche Form der PH mit einem erhöhten Risiko für akute Nierenerkrankungen (7.3% vs. 2.8%, Relatives Risiko (RR) 2.02,  $p < 0,01$ ) einhergeht<sup>87</sup>. Die vorliegende Studie lässt diese Schlussfolgerung ebenfalls zu. Von 76 Patienten in der AKE+PH-Gruppe litten 37 (48,7%) an einer chronischen Niereninsuffizienz und nur 8 (10,5%) in der AKE-Gruppe ( $p < 0,001$ ).

Zusammengenommen verdeutlichen diese Ergebnisse, dass die PH nicht nur mit einer erhöhten postoperativen Sterblichkeit, sondern auch mit einem höheren Risiko für perioperative renale Komplikationen assoziiert ist, was die Bedeutung einer sorgfältigen präoperativen Risikoevaluierung bei diesen Patienten unterstreicht.

#### **5.4 Intraoperative Unterschiede: Erythrozytenkonzentrate, Op- und Beatmungszeit**

Weiterhin zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass Patienten mit PH während und nach einem chirurgischen AKE einen deutlich erhöhten Bedarf an Erythrozytenkonzentraten aufweisen. Patienten der AKE+PH-Gruppen brauchten durchschnittlich 5,0 ( $\pm 7,5$ ) Einheiten, während Patienten der AKE-Gruppe im Schnitt nur 2,9 ( $\pm 4,0$ ) Einheiten benötigten ( $p = 0,042$ ). Fraglich ist jedoch, ob dies allein durch das Vorliegen einer PH erklärt werden kann. Vielmehr ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse auch dadurch beeinflusst wurden, dass eine signifikant höhere Anzahl von Patienten mit PH einen kombinierten Eingriff (AKE und Mitralklappenersatz und/oder aortokoronarer Venenbypass (ACVB)) erhalten haben. Eine

kombinierte Operation geht mit einer intensiveren und längeren Manipulation im OP-Gebiet einher, weswegen mehr EKs benötigt werden könnten.

Zlotnick *et al.* untersuchten ebenso, wie viele EKs die Patienten intra- und postoperativ benötigten<sup>85</sup>. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten ohne eine PH nur in 23,8% der Fälle mindestens ein EK intraoperativ benötigten<sup>85</sup>. Patienten mit einer milden PH benötigten im Schnitt in 28,4% der Fälle mindestens ein EK und Patienten mit einer moderaten PH in 27,7% der Fälle<sup>85</sup>. Hatten Patienten eine schwere PH wurde intraoperativ in 34,9% der Fälle mindestens ein EK verabreicht ( $p = 0,001$ )<sup>85</sup>. Überdies untersuchten die Autoren wie viele EKs die Patienten postoperativ benötigten<sup>85</sup>. Auch hier wurde deutlich, dass Patienten ohne PH am seltensten EKs benötigten (31,8%)<sup>85</sup>. Patienten mit einer milden bzw. moderaten PH benötigten in 32,1 bzw. 38,3% der Fälle mindestens ein EK<sup>85</sup>. Patienten mit einer schweren PH benötigten in 50,5% der Fälle postoperativ mindestens ein EK<sup>85</sup>. Jedoch ist auch hier anzumerken, dass mit zunehmenden Schweregrad der PH eine erhöhte Anzahl von kombinierten Eingriffen (ACVB + AKE) durchgeführt wurden (Keine PH: 42,2%, Schwere PH: 55,1%,  $p = 0,008$ )<sup>85</sup>. Bei dem Vergleich der beiden Arbeiten ist zu beachten, dass Zlotnick *et al.* die Anzahl der EKs nur in „keine Einheit, 1 Einheit, 2 Einheiten und  $\geq 3$  Einheiten“ unterteilten<sup>85</sup>. Es wurde somit nicht der Durchschnitt an benötigten EKs der Gruppen ermittelt, sondern nur eine Tendenz<sup>85</sup>.

Zlotnick *et al.* untersuchten zudem die Dauer der intraoperativen Aortenklamm- und Bypass-Zeit<sup>85</sup>. Bei Patienten mit schwerer PH betrug die durchschnittliche Aortenklammzeit 90 Minuten und die Bypass-Zeit 126 Minuten, während diese Werte bei Patienten ohne PH lediglich 81 Minuten bzw. 110 Minuten betragen ( $p = 0,003$  bzw.  $p < 0,001$ )<sup>85</sup>. Diese Ergebnisse werden durch die Daten der vorliegenden Arbeit unterstützt. Hier zeigte sich, dass Patienten der AKE+PH-Gruppe sowohl eine verlängerte kardiopulmonale Bypass-Zeit ( $134 \pm 59$  Minuten vs.  $105 \pm 39,6$  Minuten;  $p = 0,001$ ) als auch eine verlängerte Aortenklammzeit ( $87 \pm 34$  Minuten vs.  $73 \pm 25$  Minuten;  $p = 0,008$ ) im Vergleich zur AKE-Gruppe aufwiesen. Genauso wie bei der erhöhten Anzahl von EKs ist hier anzunehmen, dass die verlängerte Aortenklamm- und Bypass-Zeit primär auf die vermehrte Anzahl von kombinierten Eingriffen zurückzuführen ist. Um eine valide Aussage darüber treffen zu können, ob allein die PH für die verlängerte Aortenklamm- und Bypass-Zeit verantwortlich ist, dürften ausschließlich Patienten untersucht werden, die lediglich einen AKE und keine weitere operative Therapie erhalten haben.

Neben den verlängerten intraoperativen Zeiten zeigte sich in der vorliegenden Arbeit, dass Patienten der AKE+PH-Gruppe auch eine signifikant verlängerte intra- sowie postoperative mechanische Beatmungsdauer aufwiesen. Die durchschnittliche Beatmungszeit betrug in der

AKE+PH-Gruppe  $55,7 \pm 122,7$  Stunden, während sie in der AKE-Gruppe nur  $30,6 \pm 49,8$  Stunden betrug ( $p = 0,018$ ).

Ein vergleichbares Ergebnis wurde von Rocha *et al.* berichtet<sup>87</sup>. In ihrer Meta-Analyse verglichen sie Patienten mit und ohne PH und stellten fest, dass eine Langzeitbeatmung von Patienten mit PH signifikant häufiger notwendig war als bei Patienten ohne PH (14,2 % vs. 11,9 %, Relatives Risiko (RR) 1,62;  $p = 0,03$ )<sup>87</sup>.

All diese Beobachtungen verdeutlichen den Zusammenhang zwischen PH und einem erhöhten intra- und postoperativen Bedarf an intensivmedizinischen Ressourcen. Insbesondere der gesteigerte Bedarf an EKs, die verlängerten Bypass- und Aortenklemmzeiten sowie die deutlich verlängerte mechanische Beatmungsdauer unterstreichen die Herausforderungen, die mit der Behandlung von Patienten mit PH einhergehen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die beobachteten Unterschiede möglicherweise nicht ausschließlich auf die PH selbst, sondern auch auf die höhere Rate an kombinierten Eingriffen in der PH-Gruppe zurückzuführen sind. Um den isolierten Einfluss der PH auf diese Parameter genauer zu bewerten, sind weitere Untersuchungen notwendig, die ausschließlich Patienten mit alleinigem AKE berücksichtigen.

## **5.5 Was lässt sich für die Therapie ableiten?**

Die erhöhte perioperative Mortalität bei Patienten mit PH und AKS wirft die Frage auf, ob eine operative Therapie bei diesen Patienten weniger vorteilhaft ist als beispielsweise eine konservative Behandlung. Wie bereits beschrieben, konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer AKS die operative Therapie der konservativen, medikamentösen Therapie überlegen ist<sup>4</sup>. Die Studie von Malouf *et al.* untersuchte 47 Patienten, die sowohl an PH als auch an schwerer AKS litten<sup>88</sup>. Von diesen Patienten wurden 79% mittels AKE behandelt, während die verbleibenden 21% eine konservative, nicht chirurgische, Therapie erhielten<sup>88</sup>. Die 5-Jahres-Überlebensrate in der AKE-Gruppe betrug 68%, während sie in der konservativ behandelten Gruppe signifikant niedriger bei 20% lag<sup>88</sup>. Diese Ergebnisse zeigen im Vergleich einen deutlichen Überlebensvorteil für Patienten, die einer chirurgischen AKE unterzogen wurden, gegenüber einer konservativen Behandlung. Ob dieser Vorteil angesichts der kontinuierlichen Entwicklung von neuen und möglicherweise effektiveren Medikamenten auch in Zukunft Bestand hat, bedarf weiterer Untersuchungen in neuen Studien.

Während der chirurgische Aortenklappenersatz (SAVR) im Vergleich zur konservativen Therapie klare Überlebensvorteile zeigt, stellt sich die Frage, ob alle Patienten mit einer

hochgradigen AKE und PH gleichermaßen von einem SAVR profitieren oder ob minimalinvasive Verfahren wie die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) in bestimmten Patientengruppen überlegen sein könnten.

Die aktuell geltende Empfehlung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum operativen Management von Patienten mit hochgradiger AKS lautet, dass bei Patienten < 75 Jahren und einem niedrigen operativen Risiko (EuroSCORE II < 4%) der SAVR vor allem das Verfahren der Wahl darstellt<sup>20</sup>. Bei Patienten ≥ 75 Jahren oder mit erhöhtem operativem Risiko (EuroSCORE II > 8%), sollte hingegen primär eine TAVI in Erwägung gezogen werden<sup>20</sup>. Bei eingehenderer Betrachtung des Patientenkollektivs dieser Arbeit, wird deutlich, dass die Patientengruppe AKE+PH im Schnitt ein signifikant höheres operatives Risiko aufweisen ( $8,5 \pm 3,3$ ) als Patienten ohne PH ( $4,1 \pm 5,5$ ;  $p < 0,001$ ). In Übereinstimmung mit den neusten Leitlinien sollte deswegen bei der Patientengruppe AKE+PH heutzutage sogar gänzlich auf einen SAVR verzichtet werden<sup>20</sup>. Mehrere Studien haben inzwischen zeigen können, dass TAVI nicht schlechter, teilweise sogar signifikant besser, gegenüber SAVR bei Patienten mit hohem operativem Risiko ist, was die Relevanz dieser minimalinvasiven Technik in dieser Patientengruppe weiter unterstreicht<sup>89,90</sup>.

Eine Studie von Al-khadra *et al.* untersuchte die Mortalitätsunterschiede zwischen TAVI und SAVR bei Patienten mit PH und hochgradiger AKE<sup>91</sup>. In einer retrospektiven Analyse verglichen die Autoren die Ergebnisse von 9560 Patienten in der TAVI-Gruppe mit 27225 Patienten in der SAVR-Gruppe, die alle an einer hochgradigen Aortenklappenstenose und mindestens einer leichten PH litten<sup>91</sup>. Die Studie ergab eine vergleichbare Krankenhausmortalität zwischen beiden Verfahren, jedoch war die TAVI mit einer geringeren Rate an kardiovaskulären und respiratorischen Komplikationen sowie einer reduzierten Blutungsrate assoziiert<sup>91</sup>. Aufgrund dessen, dass die analysierten Daten aus den Jahren 2011 bis 2014 stammen, ist es denkbar, dass sich diese Ergebnisse in den letzten Jahren noch deutlicher bestätigt haben, da die zunehmende Erfahrung und technische Weiterentwicklung im Bereich der TAVI zu weiteren Verbesserungen der Behandlungsergebnisse geführt haben dürften. Somit könnten insbesondere die Patienten mit PH und hochgradiger AKS von einer TAVI stärker profitieren als von einem SAVR, da das Verfahren mit einer geringeren Rate an schweren postoperativen Komplikationen und einem potenziell günstigeren perioperativen Verlauf assoziiert ist.

Patienten der AKE-Gruppe waren in der vorliegenden Arbeit durchschnittlich 70,0 Jahre alt und wiesen einen EuroSCORE II von 4,1% auf. Demnach sind sie an der Grenze zwischen geringem und moderatem Operationsrisiko. Die Empfehlung der ESC für Patienten mit einem geringen Operationsrisiko lautet, dass diese einen SAVR erhalten sollen und bei moderatem

Operationsrisiko eine interdisziplinäre Entscheidungsfindung bezüglich der Wahl des Verfahrens stattfinden sollte. Aufgrund dessen, dass die TAVI das Mittel der Wahl bei Patienten mit hohem Operationsrisiko und nicht inferior gegenüber SAVR bei moderatem Risiko ist, stellt sich die Frage, ob die Patienten der AKE-Gruppe weiterhin chirurgisch behandelt werden sollten, oder ob auch hier die TAVI das überlegende Verfahren ist.

Die prospektiv-randomisiert angelegte DEDICATE-Studie zeigte nach einem Jahr, dass 2,6 % der Patienten nach TAVI und 6,2 % der Patienten nach SAVR verstorben waren (Hazard Ratio: 0,43; 95 % Konfidenzintervall (CI), 0,24 bis 0,73)<sup>92</sup>. Für diese Analyse schlossen Blankenberg *et al.* insgesamt 1414 Patienten mit geringem bis mittlerem Operationsrisiko ein, von denen 701 eine TAVI und 713 eine SAVR erhielten<sup>92</sup>. Weiterhin traten in der SAVR-Gruppe vermehrt Vorhofflimmern (12,4% vs. 30,08% (Hazard Ratio, 0,36; 95% CI, 0,28 bis 0,46)) und starke oder lebensbedrohliche Blutungen (4,3% vs. 17,2% (Hazard Ratio, 0,24; 95% CI, 0,16 bis 0,35)) auf<sup>92</sup>. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass TAVI bei Patienten mit schwerer AKS und niedrigem bis moderatem Operationsrisiko in Bezug auf die Mortalität nicht nur nicht unterlegen war, sondern sogar teilweise überlegen war<sup>92</sup>. Ob sich diese Ergebnisse auch noch nach einer fünfjährigen Nachbeobachtungszeit bestätigen lassen, bleibt jedoch abzuwarten.

Wie zuvor erläutert, erhielten 65,5 % der Patienten in der analysierten AKS+PH-Gruppe einen kombinierten Eingriff (ACVB und/oder MKE). Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, wie die optimale Versorgung dieses Patientenkollektivs aussehen sollte, weil eine alleinige TAVI möglicherweise nicht ausreicht. In einer kürzlich veröffentlichten Studie untersuchten Kehdi *et al.* erstmals das 1-Jahres-Überleben von Patienten mit schwerer Aortenstenose und begleitender koronarer Herzkrankheit, die entweder SAVR mit ACVB oder TAVI mit perkutaner Koronarintervention (PCI) erhielten<sup>93</sup>. Die Autoren fanden heraus, dass die Gesamtmortalität in der TAVI+PCI-Gruppe signifikant niedriger war als in der SAVR+ACVB-Gruppe (0 % vs. 10 %,  $p = 0,0025$ )<sup>93</sup>. Zudem traten lebensbedrohliche oder stark beeinträchtigende Blutungen seltener auf (2 % vs. 12 %; HR 0,17; 95 % CI, 0,04 bis 0,80;  $p = 0,010$ )<sup>93</sup>. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass eine Behandlung mittels TAVI+PCI günstigere Ergebnisse hinsichtlich des primären Endpunkts und der Mortalität im Vergleich zur chirurgischen Strategie erzielte<sup>93</sup>. Allerdings ist zu beachten, dass die Studie nur eine sehr geringe Patientenzahl ( $n = 172$ ) einschloss und der Follow-Up-Zeitraum nur ein Jahr betrug, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken und potenziell zu Verzerrungen führen kann. Weitere, längerfristige Untersuchungen sind erforderlich, um zu klären, ob ein kombiniertes chirurgisches Vorgehen (SAVR+ACVB) oder eine minimalinvasive Strategie (TAVI+PCI) die bessere Behandlungsoption für diese Patientengruppe darstellt.

Die Evidenzlage zum optimalen Vorgehen bei Patienten mit hochgradiger AKS und begleitender primärer oder sekundärer MI ist derzeit begrenzt. Die aktuellen ESC-Leitlinien empfehlen bei Patienten mit geringem bis moderatem Operationsrisiko einen SAVR in Kombination mit einer gleichzeitigen Mitralklappenintervention<sup>20</sup>. Für Patienten mit hohem perioperativem Risiko wird hingegen ein zweizeitiges Vorgehen vorgeschlagen: zunächst eine alleinige TAVI, gefolgt von einer perkutanen Mitralklappenreparatur, sofern die MI bestehen bleibt<sup>20</sup>. Aufgrund der limitierten Datenlage in diesem spezifischen Patientenkollektiv sind jedoch weitere Studien erforderlich, um die beiden Strategien systematisch miteinander zu vergleichen und die optimale Behandlungsoption zu identifizieren.

Die Wahl des optimalen Verfahrens hängt nicht nur vom operativen Risiko ab, sondern auch von der präoperativen Beurteilung der pulmonalen Hypertonie. Die in dieser Arbeit genannten Studien haben gezeigt, dass der Schweregrad der PH eng mit der postoperativen Morbidität und Mortalität verknüpft ist. Daher spielt die präoperative hämodynamische Beurteilung des PH-Wertes eine wichtige Rolle. McGlothlin *et al.* empfehlen in ihrer Konsenserklärung, dass bei Patienten mit PH und erhöhtem perioperativen Risiko, Operationen nur in Zentren mit hoher Expertise für die Krankheit erfolgen sollen<sup>94</sup>. Weiterhin empfehlen die Autoren zur besseren präoperativen Planung eine Rechtsherzkatheteruntersuchung bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer schweren PH und RV-Dysfunktion und/oder bei geplanten Risikooperationen<sup>94</sup>.

Kennedy *et al.* analysierten in ihrer Studie die Korrelation zwischen dem Risikoscore der Society of Thoracic Surgeons (STS) und der höheren Sterblichkeit bei Patienten mit PH nach Herzoperationen<sup>95</sup>. Die Autoren untersuchten dafür in ihrer Studie 3343 Patienten mit PH, die sich in einem Zeitraum von 16 Jahren einer Herzoperation unterzogen haben und präoperativ eine STS-Risikobeurteilung erhielten<sup>95</sup>. Die Ergebnisse zeigten, dass der Schweregrad der PH mit einer höheren postoperativen Morbidität und Mortalität verbunden war<sup>95</sup>. Darüber hinaus zeigte die multivariate Analyse, dass eine mittelschwere und schwere PH die Sterblichkeit deutlich besser vorhersagt als das STS-Risikomodell<sup>95</sup>. Aufgrund dessen, dass der Risikoscore der STS für Klappenoperationen keine PH als Prädiktor für die operative Sterblichkeit beinhaltet, sollte hinterfragt werden, ob dieser Score bei Patienten mit PH präoperativ angewendet werden sollte<sup>87</sup>.

Weiterhin ist der optimale Zeitpunkt für eine chirurgische AKE bei Patienten mit schwerer AKS und PH nicht Bestandteil der Richtlinien des American College of Cardiology (ACC) für die Behandlung schwerer Aortenstenosen<sup>96</sup>. Der optimale Zeitpunkt für die operative Therapie könnte jedoch die Entwicklung einer schweren PH verhindern und die Ergebnisse

verbessern<sup>85,96</sup>. In mehreren genannten Studien waren Patienten mit PH im Durchschnitt signifikant älter bei der Operation als Patienten ohne PH<sup>82,86</sup>. Um ein besseres postoperatives Ergebnis zu erzielen ist es daher notwendig Patienten mit PH rechtzeitig zu identifizieren und früher behandeln zu können.

Außerdem zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass Patienten mit einer PH öfter kombinierte Eingriffe erfahren, welche eine verlängerte Operationsdauer und mechanische Beatmungszeit sowie einen erhöhten Bedarf an Erythrozytenkonzentraten benötigen. Diese Ergebnisse bestätigen die Notwendigkeit einer sorgfältigen präoperativen Planung und besonderen Aufmerksamkeit während und nach der Operation. Bereits im Vorfeld sollte das medizinische Personal darauf vorbereitet sein, dass Patienten mit PH nicht nur eine intensivere intraoperative Betreuung benötigen, sondern auch mit längeren Aufenthalten auf der Intensivstation sowie im Krankenhaus zu rechnen ist.

## **5.6 Fragen für die Zukunft**

Auf Grundlage der Ergebnisse und der Diskussion dieser Arbeit lassen sich mehrere Ansätze für zukünftige Forschungsfragen ableiten.

Aufgrund dessen, dass Patienten mit einer PH durchschnittlich ein höheres Operationsrisiko bei einem SAVR aufweisen als Patienten ohne PH könnten zukünftige Studien untersuchen, ob es positiv beeinflussbare präoperative Faktoren gibt, die das perioperative Outcome verbessern können und welche präoperativen Merkmale im Zusammenhang mit PH einen negativen Einfluss auf Morbidität und Mortalität haben.

Zukünftige Studien sind außerdem erforderlich, um die optimale Behandlungsstrategie für diese Patientengruppe zu bestimmen. Insbesondere bleibt zu klären, ob der SAVR weiterhin die bevorzugte Therapieoption bei Patienten unter 75 Jahren darstellen sollte oder ob die TAVI möglicherweise vorteilhafter ist.

Sollte sich herausstellen, dass TAVI in dieser Patientengruppe überlegen ist, ergeben sich weitere offene Fragen. Angesichts der noch begrenzten Langzeitdaten zu TAVI, insbesondere im Hinblick auf die Haltbarkeit der Klappenprothesen, stellt sich die Frage nach dem langfristigen Verschleiß dieser Klappen. Zudem ist zu untersuchen, ob eine *Valve-in-Valve*-Strategie als erneute TAVI langfristig eine praktikable Lösung darstellt oder ob in solchen Fällen ein späterer chirurgischer Eingriff mit Klappenersatz erforderlich wäre. Dies wirft die grundsätzliche Frage auf, ob vor allem für jüngere Patienten eine primär mechanische Klappenprothese langfristig die bessere Wahl wäre.

Schließlich könnten zukünftige Studien ein umfassenderes PSM durchführen, um die Vergleichbarkeit der Patientenkollektive weiter zu verbessern. In der vorliegenden Arbeit erfolgte das Matching anhand der demografischen Basisparameter Alter, Geschlecht und BMI. Künftige Untersuchungen könnten zusätzlich präoperative Faktoren wie chronische Nierenerkrankungen, Dialysepflichtigkeit, NYHA-Klassifikation, EuroSCORE II, Vorhofflimmern, linksventrikuläre EF und kardiale Dekompensationen berücksichtigen. Dies würde eine noch genauere Anpassung der Vergleichsgruppen ermöglichen und die Aussagekraft der Ergebnisse weiter erhöhen.

Insgesamt müssen weitere randomisierte Studien durchgeführt werden, um festzustellen, welche präoperativen Merkmale im Zusammenhang mit pulmonaler Hypertonie einen negativen Einfluss auf Morbidität und Mortalität haben.

## **5.7 Kritik**

### **5.7.1. Studienpopulation**

Anhaltspunkte zur Fehlerdiskussion liefert vor allem die Studienpopulation. Diese war mit jeweils 76 Patienten pro Patientengruppe für eine retrospektive Arbeit klein. In der Regel kann davon ausgegangen werden, dass mit zunehmender Anzahl der Patienten ein Ergebnis repräsentativer für die Grundgesamtheit wird<sup>97</sup>.

Weiterhin wurde der Stichprobenumfang nicht berechnet. Dies kann bei einer retrospektiven Studie zu Beeinträchtigungen der Gültigkeit der Ergebnisse führen. Ohne eine angemessene Stichprobenberechnung besteht das Risiko, dass die Stichprobe nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung ist, aus der sie stammt. Dies kann zu Verzerrungen führen und die externe Validität der Studie beeinträchtigen, da die Ergebnisse möglicherweise nicht verallgemeinerbar sind.

In dieser Studie handelte es sich bei den Probanden um Patienten eines einzelnen Therapiezentrums (Universitätsklinikum Köln). Auch dies kann dazu führen, dass die Studienergebnisse nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation sind. Die Patienten, die im Universitätsklinikum Köln behandelt werden, könnten bestimmte demografische, klinische oder sozioökonomische Merkmale aufweisen, die von denen anderer Regionen abweichen. Dies kann die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse auf andere Bevölkerungsgruppen einschränken. Weiterhin können die medizinische Versorgung und Behandlungspraktiken von einem Krankenhaus zum anderen variieren, welches dazu führen kann, dass bestimmte Behandlungsmethoden, Diagnosen oder Strategien in dieser Klinik bevorzugt werden.

### **5.7.2. Beobachtungszeitraum**

In der Durchführung dieser Studie lag unser Fokus auf den Kurzzeitergebnissen, wobei wir keine Analyse der Langzeitergebnisse durchführten. Es besteht die Möglichkeit, dass Patienten ohne PH zwar ein geringeres perioperatives Risiko aufweisen als Patienten mit PH, jedoch könnte sich dieses Muster nicht in den folgenden postoperativen Jahren wiederholen. Basierend auf den Ergebnissen der bereits genannten Studien ist jedoch nicht zu erwarten, dass dies der Fall ist. Diese Studien haben gezeigt, dass Patienten mit PH auch eine erhöhte 5- bzw. 10-Jahres-Mortalität aufweisen im Vergleich zu Patienten ohne PH.

### **5.7.3. Schweregradeinteilung**

Kritisch muss zudem beurteilt werden, dass bei der vorliegenden Arbeit keine Unterteilung der PH in ihre Schweregrade stattfand. Dies könnte dazu führen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit nicht auf alle Krankheitsstadien der PH gleichermaßen übertragbar sein könnten und insbesondere Patienten mit nur leicht erhöhten Parametern andere postoperative Verläufe aufweisen könnten.

Der Einfluss des PH-Schweregrads auf die Mortalität wird auch in der zweiten Version des EuroSCOREs berücksichtigt<sup>98</sup>. Demnach können die sPAP-Werte der Patienten nun in drei Gruppen eingeteilt werden: sPAP  $\leq 30$  mmHg, 30-55 mmHg und  $\geq 56$  mmHg<sup>98</sup>. Diese Kategorisierung hat direkte Auswirkung auf die Bewertung des Mortalitätsrisikos. Patienten mit einer schweren PH haben demnach ein erhöhtes prognostiziertes postoperatives Mortalitätsrisiko als Patienten mit einer nur leichten PH.

### **5.7.4. Pathophysiologischen Mechanismen der PH**

Letztlich war die Untersuchung spezifischer pathophysiologischer Bedingungen nicht Teil unserer Studie. Durch das Fehlen einer detaillierten Analyse der pathophysiologischen Mechanismen von PH kann die Studie nicht erklären, warum bestimmte Kurzzeitergebnisse bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und PH beobachtet wurden. Dies kann zu einem Mangel an Verständnis führen, wie genau PH die postoperative Prognose beeinflusst.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abeln KB, Giebels C, Ehrlich T, Federspiel JM, Schäfers HJ. Which Aortic Valve Can Be Surgically Reconstructed? *Curr Cardiol Rep* 2021; **23**(8): 108.
2. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. *Med Sci (Basel)* 2022; **10**(2).
3. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; **2**: 16006.
4. Zheng KH, Tzolos E, Dweck MR. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiology Clinics* 2020; **38**(1): 1-12.
5. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990–2017. *Circulation* 2020; **141**(21): 1670-80.
6. Pujari SH, Agasthi P. Aortic Stenosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
7. Christen T, Lerch R, Trindade P. Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen Teil 1. Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnose. *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum* 2006; **6**.
8. Zhou D, Yidilisi A, Fan J, et al. Three-year outcomes of transcatheter aortic valve implantation for bicuspid versus tricuspid aortic stenosis. *EuroIntervention* 2022; **18**(3): 193-202.
9. Carabello BA. Introduction to Aortic Stenosis. *Circulation Research* 2013; **113**(2): 179-85.
10. Sverdlov AL, Ngo DT, Chapman MJ, Ali OA, Chirkov YY, Horowitz JD. Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear. *Am J Cardiovasc Dis* 2011; **1**(2): 185-99.
11. Coffey S, Roberts-Thomson R, Brown A, et al. Global epidemiology of valvular heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2021; **18**(12): 853-64.
12. Okor I, Bob-Manuel T, Garikapati K, Baldawi H, Gillies C, Ibebuogu UN. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Rheumatic Aortic Stenosis: A Comprehensive Review. *Current Problems in Cardiology* 2021; **46**(12): 100843.
13. Singh GK. Aortic stenosis. *Indian J Pediatr* 2002; **69**(4): 351-8.
14. Chambers JB. Aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2009; **10**(1): i11-9.
15. Grimard BH, Safford RE, Burns EL. Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2016; **93**(5): 371-8.

16. Rana M. Aortic Valve Stenosis: Diagnostic Approaches and Recommendations of the 2021 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease - A Review of the Literature. *Cardiol Cardiovasc Med* 2022; **6**(3): 315-24.
17. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006; **114**(5): e84-231.
18. Peeters F, Meex SJR, Dweck MR, et al. Calcific aortic valve stenosis: hard disease in the heart: A biomolecular approach towards diagnosis and treatment. *Eur Heart J* 2018; **39**(28): 2618-24.
19. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med* 2017; **130**(3): 253-63.
20. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2021; **43**(7): 561-632.
21. Weymann A, Ennker J, Mashhour A. Durchführung. In: Ennker J, Falk V, Photiadis J, Starck C, Weymann A, eds. Referenz Herzchirurgie. 1. Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2022.
22. Kirmani BH, Jones SG, Malaisrie SC, Chung DA, Williams RJ. Limited versus full sternotomy for aortic valve replacement. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **4**(4): Cd011793.
23. Head SJ, Çelik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017; **38**(28): 2183-91.
24. Kueri S, Kari FA, Fuentes RA, Sievers H-H, Beyersdorf F, Bothe W. Einsatz biologischer Herzklappen. *Dtsch Arztebl International* 2019; **116**(25): 423-30.
25. McClure RS, Narayanasamy N, Wiegerinck E, et al. Late outcomes for aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: up to 17-year follow-up in 1,000 patients. *Ann Thorac Surg* 2010; **89**(5): 1410-6.
26. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *New England Journal of Medicine* 2017; **377**(19): 1847-57.
27. Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN. Survival and Long-term Outcomes Following Bioprosthetic vs Mechanical Aortic Valve Replacement in Patients Aged 50 to 69 Years. *JAMA* 2014; **312**(13): 1323-9.

28. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Aortic valve replacement with mechanical vs. biological prostheses in patients aged 50–69 years. *European Heart Journal* 2015; **37**(34): 2658-67.
29. Shemin RJ. Technique for Aortic Valve Replacement With Bioprosthetic and Prosthetic Valves. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2000; **5**(4): 251-8.
30. O'Sullivan CJ, Wenaweser P. A Glimpse into the Future: In 2020, Which Patients will Undergo TAVI or SAVR? *Interv Cardiol* 2017; **12**(1): 44-50.
31. Walther T, Arsalan M, Kim W, Kempfert J. TAVI: transapical - what else? *EuroIntervention* 2013; **9**(S): S19-S24.
32. van Wely M, van Nieuwkerk AC, Rooijackers M, et al. Transaxillary versus transfemoral access as default access in TAVI: A propensity matched analysis. *Int J Cardiol* 2024; **394**: 131353.
33. Herremans A, Stevesyns DT, El Jattari H, Rosseel M, Rosseel L. The Place of Transaxillary Access in Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Compared to Alternative Routes-A Systematic Review Article. *Rev Cardiovasc Med* 2023; **24**(5): 150.
34. Overtchouk P, Modine T. Alternate Access for TAVI: Stay Clear of the Chest. *Interv Cardiol* 2018; **13**(3): 145-50.
35. Melidi E, Latsios G, Toutouzas K, et al. Cardio-anesthesiology considerations for the trans-catheter aortic valve implantation (TAVI) procedure. *Hellenic J Cardiol* 2016; **57**(6): 401-6.
36. Condon DF, Nickel NP, Anderson R, Mirza S, de Jesus Perez VA. The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: what's old is new. *F1000Res* 2019; **8**.
37. Foris V, Kovacs G, Olschewski H. Update pulmonale Hypertonie mit Fokus auf Lungenerkrankungen. *Der Pneumologe* 2021; **18**(3): 195-206.
38. Hoepfer MM, Ghofrani H-A, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonale Hypertonie. *Dtsch Arztebl International* 2017; **114**(5): 73-84.
39. Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016; **4**(4): 306-22.
40. Stubbs H, Johnson M. Pulmonary hypertension for the non-specialist. *J R Coll Physicians Edinb* 2021; **51**(4): 392-401.
41. Mocumbi A, Humbert M, Saxena A, et al. Pulmonary hypertension. *Nature Reviews Disease Primers* 2024; **10**(1): 1.
42. Shapiro S, Traiger GL, Turner M, McGoan MD, Wason P, Barst RJ. Sex differences in the diagnosis, treatment, and outcome of patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Chest* 2012; **141**(2): 363-73.

43. Paulus JK, Roberts KE. Oestrogen and the sexual dimorphism of pulmonary arterial hypertension: a translational challenge. *Eur Respir J* 2013; **41**(5): 1014-6.
44. Huber LC, Bye H, Brock M. The pathogenesis of pulmonary hypertension – an update. *Swiss Medical Weekly* 2015; **145**(4344): w14202.
45. Hester J, Ventetuolo C, Lahm T. Sex, Gender, and Sex Hormones in Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure. *Compr Physiol* 2019; **10**(1): 125-70.
46. Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clin Proc* 2020; **95**(9): 1978-88.
47. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022; **43**(38): 3618-731.
48. Cajigas HR, Awdish R. Classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Heart Failure Reviews* 2016; **21**(3): 229-37.
49. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; **53**(1).
50. Sockrider M. What Is Pulmonary Hypertension? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2021; **203**(5): P12-P3.
51. Papamatheakis DG, Poch DS, Fernandes TM, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; **76**(18): 2155-69.
52. Johnson S, Sommer N, Cox-Flaherty K, Weissmann N, Ventetuolo CE, Maron BA. Pulmonary Hypertension: A Contemporary Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **208**(5): 528-48.
53. Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, Grimminger F. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2011; **8**(8): 443-55.
54. Poch D, Mandel J. Pulmonary Hypertension. *Annals of Internal Medicine* 2021; **174**(4): ITC49-ITC64.
55. Singh N, Mullin CJ. Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *R I Med J (2013)* 2021; **104**(7): 30-5.
56. Alves JL, Jr., Oleas FG, Souza R. Pulmonary Hypertension: Definition, Classification, and Diagnosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; **38**(5): 561-70.
57. Sarah B, Ashrith G, Sandeep S. Evaluation, Diagnosis, and Classification of Pulmonary Hypertension. *Methodist Deakey Cardiovasc J* 2021; **17**(2): 86-91.
58. Schannwell CM, Steiner S, Strauer BE. Diagnostics in pulmonary hypertension. *J Physiol Pharmacol* 2007; **58 Suppl 5**(Pt 2): 591-602.

59. Kondo T, Okumura N, Adachi S, Murohara T. <Editors' Choice> Pulmonary Hypertension: Diagnosis, Management, and Treatment. *Nagoya J Med Sci* 2019; **81**(1): 19-30.
60. Barto D. Recognizing pulmonary hypertension on the ECG. *Nursing2020 Critical Care* 2011; **6**(2): 11-3.
61. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; **53**(1).
62. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2008; **32**(2): 503-12.
63. Ascha M, Renapurkar RD, Tonelli AR. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med* 2017; **12**(2): 61-73.
64. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, et al. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: from Diagnosis to Prognosis. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2013; **26**(1): 1-14.
65. Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R, Jakowitsch J, Klepetko W, Maurer G. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; **3**(12): 1287-95.
66. Zuzan O. Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (Pulmonary capillary Wedge Pressure, PCWP). In: Leuwer M, Marx G, Trappe H-J, Zuzan O, eds. *Checkliste Intensivmedizin*. 5., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2017.
67. Held M, Weiner S, Walthelm J, et al. [Functional characterization of patients with isolated post-capillary or combined post-capillary and pre-capillary pulmonary hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr* 2021; **146**(21): e88-e94.
68. Barańska-Pawelczak K, Wojciechowska C, Jacheć W. DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF RIGHT HEART CATHETERIZATION-DERIVED MEASUREMENTS IN PULMONARY HYPERTENSION. *Wiad Lek* 2021; **74**(3 cz 1): 546-53.
69. Ratwatte S, Stewart S, Strange G, Playford D, Celermajer DS. Prevalence of pulmonary hypertension in aortic stenosis and its influence on outcomes. *Heart* 2023; **109**(17): 1319-26.
70. Maeder MT, Weber L, Rickli H. Pulmonary hypertension in aortic valve stenosis. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2022; **32**(2): 73-81.
71. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis* 2005; **16**(1): 13-8.
72. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ribichini F, et al. Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2000; **85**(2): 204-8.
73. ROSENBAUM PR, RUBIN DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; **70**(1): 41-55.

74. Ivanov B, Krasivskiy I, Förster F, et al. Impact of pulmonary hypertension on short-term outcomes in patients undergoing surgical aortic valve replacement for severe aortic valve stenosis. *Perfusion* 2024; 2676591241227883.
75. Eknayan G. Adolphe Quetelet (1796–1874)—the average man and indices of obesity. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007; **23**(1): 47-51.
76. Flegal KM. Body-mass index and all-cause mortality. *The Lancet* 2017; **389**(10086): 2284-5.
77. Global BMIMC, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016; **388**(10046): 776-86.
78. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
79. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021; **42**(36): 3599-726.
80. Zhang R, Ma S, Shanahan L, Munroe J, Horn S, Speedie S. Discovering and identifying New York heart association classification from electronic health records. *BMC Med Inform Decis Mak* 2018; **18**(Suppl 2): 48.
81. Zuern CS, Eick C, Rizas K, et al. Prognostic value of mild-to-moderate pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol* 2012; **101**(2): 81-8.
82. Melby SJ, Moon MR, Lindman BR, Bailey MS, Hill LL, Damiano RJ, Jr. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **141**(6): 1424-30.
83. Magne J, Mohty D, Piccardo A, et al. Impact of Pulmonary Hypertension on Outcome in Patients with Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Clin Res Cardiol* 2017; **106**(7): 542-50.
84. Roselli EE, Abdel Azim A, Houghtaling PL, Jaber WA, Blackstone EH. Pulmonary hypertension is associated with worse early and late outcomes after aortic valve replacement: implications for transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; **144**(5): 1067-74.e2.
85. Zlotnick DM, Ouellette ML, Malenka DJ, et al. Effect of preoperative pulmonary hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2013; **112**(10): 1635-40.
86. Miceli A, Varone E, Gilmanov D, et al. Impact of pulmonary hypertension on mortality after operation for isolated aortic valve stenosis. *International Journal of Cardiology* 2013; **168**(4): 3556-9.

87. Rocha RV, Friedrich JO, Hong K, et al. Aortic valve replacement with pulmonary hypertension: Meta-analysis of 70 676 patients. *J Card Surg* 2019; **34**(12): 1617-25.
88. Malouf JF, Enriquez-Sarano M, Pellikka PA, et al. Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**(4): 789-95.
89. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *New England Journal of Medicine* 2010; **363**(17): 1597-607.
90. Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in lower-risk and higher-risk patients: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2023; **44**(10): 836-52.
91. Al-khadra Y, Darmoch F, Moussa Pacha H, et al. The Outcomes of Pulmonary Hypertension Patients With Severe Aortic Stenosis Who Underwent Surgical Aortic Valve Replacement or Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology* 2019; **124**(4): 586-93.
92. Blankenberg S, Seiffert M, Vonthein R, et al. Transcatheter or Surgical Treatment of Aortic-Valve Stenosis. *New England Journal of Medicine* 2024; **390**(17): 1572-83.
93. Kedhi E, Hermanides RS, Dambrink J-HE, et al. TransCatheter aortic valve implantation and fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention versus conventional surgical aortic valve replacement and coronary bypass grafting for treatment of patients with aortic valve stenosis and complex or multivessel coronary disease (TCW): an international, multicentre, prospective, open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet* 2024; **404**(10471): 2593-602.
94. McGlothlin DP, Granton J, Klepetko W, et al. ISHLT consensus statement: Perioperative management of patients with pulmonary hypertension and right heart failure undergoing surgery. *J Heart Lung Transplant* 2022; **41**(9): 1135-94.
95. Kennedy JL, LaPar DJ, Kern JA, et al. Does the Society of Thoracic Surgeons risk score accurately predict operative mortality for patients with pulmonary hypertension? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; **146**(3): 631-7.
96. Lee G, Chikwe J, Milojevic M, et al. ESC/EACTS vs. ACC/AHA guidelines for the management of severe aortic stenosis. *Eur Heart J* 2023; **44**(10): 796-812.
97. Röhrig B, Prel J-Bd, Wachtlin D, Kwiecien R, Blettner M. Sample Size Calculation in Clinical Trials. *Dtsch Arztebl International* 2010; **107**(31-32): 552-6.
98. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2012; **41**(4): 734-45.

## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Fotografien von a) einer normalen Aortenklappe und b) einer Aortenklappe mit schwerer kalzifizierter Aortenklappenstenose	13
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Operationsschritte des Aortenklappenersatzes	16
Abbildung 3: Schematische Darstellung der strukturellen und funktionellen Veränderungen und der Hämodynamik bei hochgradiger Aortenklappenstenose	26
Abbildung 4: Präoperative Merkmale der Patientengruppen AKE+PH und AKE	36
Abbildung 5: Präoperative echokardiografische Merkmale der Patientengruppe AKE+PH und AKE	38
Abbildung 6: Unterschiede in den intraoperativen Merkmalen zwischen den Patientengruppe AKE+PH und AKE	40
Abbildung 7: Darstellung der Unterschiede im 30-Tages-Überleben zwischen den Patientengruppe AKE+PH und AKE	42

### 7.2 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schweregrade der Aortenklappenstenose	14
Tabelle 2: Klassifizierung der Pulmonalen Hypertonie	18
Tabelle 3: Darstellung der BMI-Klassifikation	30
Tabelle 4: der NYHA-Klassifikation	30

Tabelle 5: Vergleich präoperative Parameter von Patienten zwischen AKE+PH- und AKE-Gruppen	35
Tabelle 6: Vergleich präoperative echokardiografischer Parameter zwischen AKE+PH- und AKE-Gruppen	37
Tabelle 7: Vergleich intraoperativer Parameter zwischen AKE+PH- und AKE-Gruppen	39
Tabelle 8: Vergleich postoperativer Kurzzeitergebnisse zwischen AKE+PH-Gruppe und AKE-Gruppe	41
Tabelle 9: Vergleich postoperativer echokardiografischer Parameter zwischen AKE+PH- und AKE-Gruppen	43

## 8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Ergebnisse aus den Datensätzen dieser Arbeit wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

***Impact of pulmonary hypertension on short-term outcomes in patients undergoing surgical aortic valve replacement for severe aortic valve stenosis***

Ivanov B, Krasivskyi I, Förster F, Gaisendrees C, Elderia A, Großmann C, Mihaylova M, Djordjevic I, Eghbalzadeh K, Sabashnikov A, Kuhn E, Deppe AC, Rahmanian PB, Mader N, Gerfer S, Wahlers T. *Perfusion*. 2025 Jan;40(1):202-210.