

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz

**„Prognostischer Wert einer begleitenden Mitralklappeninsuffizienz bei Patient:innen
mit Aortenklappenstenose zum Zeitpunkt des Aortenklappenersatzes“**

**Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg vorgelegt von**

Friederike Hermann

aus Reutlingen

Würzburg, September 2022

Referent: Dr. med. Peter Nordbeck

Korreferent: Prof. Dr. med. Peter Kranke

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18.04.2023

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	- 1 -
1.1	Aortenklappenstenose.....	- 1 -
1.1.1	Prävalenz.....	- 1 -
1.1.2	Pathophysiologie.....	- 1 -
1.1.3	Schweregradbeurteilung und Bestimmung der Entität.....	- 2 -
1.1.4	Therapie	- 3 -
1.2	Aortenklappenersatz	- 4 -
1.2.1	Chirurgischer Aortenklappenersatz (SAVR).....	- 4 -
1.2.2	Kathetergestützter Klappenersatz (TAVI).....	- 5 -
1.2.3	Wann TAVI wann SAVR?	- 5 -
1.3	Mitralklappeninsuffizienz	- 7 -
1.3.1	Prävalenz und Ätiologie.....	- 7 -
1.3.2	Pathophysiologie.....	- 8 -
1.3.3	Diagnostik.....	- 9 -
1.3.4	Therapie	- 9 -
1.4	Aortenklappenstenose mit begleitender Mitralklappeninsuffizienz	- 10 -
1.4.1	Prävalenz und Pathophysiologie	- 10 -
1.4.2	Therapeutisches Management	- 12 -
1.5	Thema und Fragestellung.....	- 14 -
2	Methoden.....	- 15 -
2.1	Patientenkollektiv und Studiendesign	- 15 -
2.1.1	Ausschlusskriterien	- 16 -
2.2	Klinische Daten und Laborwerte	- 16 -
2.3	Follow-up und Endpunkte	- 19 -
2.4	Echokardiographische Daten.....	- 20 -
2.4.1	Morphologische Parameter	- 20 -
2.4.2	Systolische Funktionsparameter	- 21 -
2.4.3	Diastolische Funktionsparameter	- 23 -
2.4.4	Rechtsventrikuläre Parameter	- 25 -
2.4.5	Parameter zur Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz	- 25 -

2.4.6	Parameter zur Bestimmung der Aortenklappenstenose.....	- 25 -
2.4.7	Echokardiographische Charakteristika der Studienpopulation.....	- 26 -
2.5	Statistik	- 27 -
3	Ergebnis.....	- 28 -
3.1	Gruppeneinteilung.....	- 28 -
3.2	Vergleichsanalyse	- 28 -
3.2.1	Allgemeine Charakteristika	- 29 -
3.2.2	Komorbiditäten und Risikofaktoren	- 29 -
3.2.3	Laborwerte	- 30 -
3.2.4	Echokardiographische Charakteristika	- 31 -
3.2.5	OP-Prozedur	- 32 -
3.2.6	Mortalität	- 33 -
3.3	Untersuchung der Kovariablen auf ihre Relevanz bezüglich des Outcomes.....	- 34 -
3.4	Multivariate Cox-Regressions-Analyse	- 35 -
4	Diskussion.....	- 41 -
4.1	Prognostischer Wert der Mitralklappeninsuffizienz.....	- 41 -
4.2	Abhängigkeit des prognostischen Werts von OP-Prozedur und Albumin	- 43 -
4.3	Einfluss auf den klinischen Alltag	- 44 -
4.4	Limitationen der Studie	- 45 -
5	Zusammenfassung.....	- 47 -
6	Literaturverzeichnis	- 48 -

Appendix

- I. Abkürzungsverzeichnis**
- II. Abbildungsverzeichnis**
- III. Tabellenverzeichnis**
- IV. Danksagung**
- V. Lebenslauf**

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1 Prävalenz

Die Aortenklappenstenose (AS) ist heute in der westlichen Welt der häufigste behandlungsbedürftige Klappenfehler.^{1,2} Bei den über 65-Jährigen hat bereits etwa ein Viertel eine Klappensklerose, wenn auch meist in milder Form, so dass die Funktion kaum beeinträchtigt ist. Bei 2-7% der über 75-Jährigen entwickelt sich dann jedoch eine schwerwiegende und therapiebedürftige AS. Der demographische Wandel sowie die steigende Lebenserwartung unserer Gesellschaft lassen eine weitere Zunahme der Inzidenz erwarten.³ Hierbei zeigt sich die gesundheitsökonomische Bedeutung der AS, deren Prävalenz mit steigendem Lebensalter zunimmt.⁴

1.1.2 Pathophysiologie

Pathobiologische Prozesse an der Aortenklappe führen im Verlauf der Erkrankung zu einer fortlaufenden Restriktion der Segelbeweglichkeit und einer daraus folgenden Obstruktion.⁵ Der dadurch verminderte Blutausstrom führt dann zu einem systolischen Druckgefälle zwischen der linken Kammer und der Aorta ascendens. Um ein genügend großes Herzzeitvolumen zu erreichen, muss der linke Ventrikel nun zusätzlich zum Kreislaufwiderstand diesen Druckgradienten bezwingen.⁴ Es folgt also eine chronische Druckbelastung und um diese zu kompensieren meist (aber nicht immer) eine konzentrische Hypertrophie der linken Herzwand. Dieser Mechanismus erlaubt zwar eine Aufrechterhaltung der systolischen Funktion, bedingt aber gleichzeitig eine diastolische Dysfunktion und demnach eine Rückstauung in die Lunge.⁶ Durch die myokardiale Fehlfunktion kommt es meist zunächst zu einer durch operative Freilegung des Ausflustraktes noch reversiblen Verringerung der Pumpleistung.⁴ Langfristig gesehen führen jedoch Fibrose, zunehmende Muskelmasse und Wanddicke sowie der hohe Druck während der Systole zu irreversiblen Wandschäden und einer relativen Koronarinsuffizienz. Im späten Stadium findet sich als Folge häufig eine Herzinsuffizienz mit unwiederbringlich verringerter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF).⁴

1.1.3 Schweregradbeurteilung und Bestimmung der Entität

Die Klassifizierung in verschiedene Schweregrade erfolgt in der Regel anhand der in der transthorakalen Echokardiographie gemessenen Klappenöffnungsfläche (KÖF, ggf. bezogen auf die Körperoberfläche (KÖF/BSA)) sowie anhand des mittleren Druckgradienten über der Klappe (ΔP_m), und der maximalen transvalvulären Flussgeschwindigkeit (V_{max}).⁶

Tabelle 1: Einteilung in die verschiedenen Schweregrade bei der AS, adaptiert nach Herold⁶, BSA: Körperoberfläche, KÖF: Klappenöffnungsfläche, V_{max} : maximale Flussgeschwindigkeit, ΔP_m : mittlerer Druckgradient

	KÖF (cm ²)	KÖF/BSA (cm ² /m ²)	ΔP_m (mmHg)	V_{max} (m/s)
Leichtgradig	> 1,5	> 0,85	< 20	< 3,0
Mittelgradig	1,0 - 1,5	0,6 - 0,85	20 - 40	3,0 - 4,0
Hochgradig	< 1,0	< 0,6	> 40	> 4,0

Diese Einteilung ist jedoch insbesondere für die Diagnosestellung einer hochgradigen AS häufig nicht eindeutig.⁶ Die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) unterteilen deshalb weiter in verschiedene Entitäten, die eine genauere Einstufung der AS ermöglichen. Diese werden hauptsächlich durch den mittleren systolischen Druckgradienten über der Klappe (ΔP_m), den Schlagvolumenindex („Flow status“, SVi) und die Ejektionsfraktion bestimmt.⁷

Bei einem überwiegenden Anteil der Patient:innen mit schwerer AS findet man bei Diagnosestellung die klassische High-gradient-AS mit einer Klappenöffnung von <1 cm² und einem mittleren Gradienten >40 mmHg.⁸ Der mittlere Druckgradient ist jedoch nicht immer erhöht, wenn die Klappenöffnung verengt ist. So beträgt bei der sogenannten Low-flow-low-gradient-AS die Klappenöffnung zwar <1 cm², jedoch ist der Schlagvolumenindex erniedrigt und auch der mittlere Druckgradient bleibt <40 mmHg.⁷ In diesem Fall ist die Diagnose einer hochgradigen Stenose kritisch zu hinterfragen.⁸ Um das erniedrigte Schlagvolumen zu erklären, wird weiter differenziert, ob die Ejektionsfraktion reduziert ist oder nicht. Ist dies nicht der Fall, spricht man von einer

paradoxen Low-flow-low-gradient-AS, welche bei etwa 20% aller Patient:innen mit hochgradiger AS vorliegt.^{7,9} Das reduzierte Schlagvolumen kann hier neben der AS meist auch durch das gleichzeitige Vorliegen von Hypertension, Linksherzhypertrophie und einem kleinen enddiastolischen Volumen bei kleiner Herzgröße und diastolischer Dysfunktion erklärt werden.⁸ Ist die Ejektionsfraktion jedoch reduziert, spricht man von der selteneren, klassischen Form. Sowohl eine schwerwiegende AS als auch eine linksventrikuläre Pumpschwäche (häufig aufgrund von koronarer Herzerkrankung oder ischämischer Kardiomyopathie) können hinter der verminderten Ejektionsfraktion stehen.⁶ Durch die schwache linksventrikuläre Funktion ist meist auch der Druckgradient niedriger. Dies kann dazu führen, dass nur leicht oder mittelgradig erkrankte Klappen sich nicht voll öffnen (pseudoschwere AS).¹⁰

Die genaue Bestimmung der Entität ist von großer Relevanz, da sie sowohl therapeutische als auch prognostische Konsequenzen nach sich zieht. So weisen zum Beispiel Patient:innen mit klassischer Low-flow-low-gradient-AS und gleichzeitig reduzierter Ejektionsfraktion nach einer endovaskulären Aortenklappenintervention eine signifikant höhere Mortalität auf, wohingegen das Ergebnis der Patient:innen mit paradoxer Low-flow-low-gradient-AS mit dem der High-Grade-Patient:innen vergleichbar ist.⁹

1.1.4 Therapie

Der Aortenklappenersatz ist nach wie vor der am häufigsten vorgenommene Herzklappenersatz. Da es sich jedoch mehrheitlich um Eingriffe in hohem Lebensalter bei oft stark komorbiden Patient:innen handelt, sollte die Indikationsstellung sehr sorgfältig und entlang der aktuell geltenden Leitlinien erfolgen.^{7,11}

Die Entscheidungsfindung basiert dabei hauptsächlich auf der echokardiographischen Beurteilung der Aortenklappenstenose und der linksventrikulären Funktion, sowie auf dem Symptomstatus des Patienten oder der Patientin.¹² Generell gilt, dass allen symptomatischen Patient:innen mit hochgradiger Stenose, die sich für eine Operation eignen, ein operativer Eingriff dringend und frühzeitig empfohlen werden sollte.^{7,13} Diese Patientengruppe besitzt im natürlichen Verlauf eine sehr schlechte Prognose mit

2-Jahres-Überlebensraten von <50%.^{6,14} Die Behandlung asymptomatischer Patient:innen mit schwerer AS ist jedoch weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen.⁷ Laut Leitlinie ist auch bei einer reduzierten Ejektionsfraktion, welche nicht durch andere Ursachen erklärt werden kann (<1% der AS-Patienten), eine Operation indiziert.^{7,10} Darüber hinaus besteht auch für Patient:innen, die während eines Belastungstests Symptome entwickeln, eine Operationsindikation. Liegen andere Prädiktoren für eine baldige Symptomentwicklung oder ein schlechtes Outcome vor (zum Beispiel eine hohe hämodynamische Progressionsrate bei starker Verkalkung oder eine maximale Flussgeschwindigkeit >5,5 m/s) kann bei ausgewählten Kandidaten, wenn sie ein geringes Operationsrisiko haben, eine frühe, elektive Operation erwogen werden.⁷ Zudem gilt ein Aortenklappenersatz als indiziert, wenn nebenbei noch weitere pathologische Veränderungen operativ therapiert werden müssen, wie zum Beispiel eine Revaskularisation mittels Bypass-Operation (CABG).¹⁵

1.2 Aortenklappenersatz

1.2.1 Chirurgischer Aortenklappenersatz (SAVR)

Der Eingriff erfolgt über eine mediane Sternotomie bei extrakorporaler Zirkulation und kardioplegisch stillgelegtem Herzen. Die aufsteigende Aorta wird mit einem Schnitt horizontal eröffnet und die Segel der Klappe werden vom Ring abgetrennt. Nach der vollständigen Abtragung der Verkalkungen kann die Klappenprothese mit einzelnen verstärkten Nähten am Klappenring fixiert werden.¹⁶

Als Prothesen stehen dabei biologische Klappen aus tierischem Gewebe sowie mechanische Klappen zur Verfügung.^{15,17}

Die Operationsletalität liegt nach isoliertem SAVR bei Patient:innen <70 Jahre bei ungefähr 1-3%, bei Älteren bei rund 4-8%. Nach erfolgreichem AVR kann das Langzeitüberleben bei älteren Patient:innen ungefähr bei dem der altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung liegen.¹⁰ Das Operationsrisiko steigt jedoch bei bestimmten Risikofaktoren, wie hohem Alter, Komorbiditäten, pulmonarer Hypertension, Koronarkrankheit etc. an.¹⁸

1.2.2 Kathetergestützter Klappenersatz (TAVI)

Der Zugang kann sowohl über die Leistenarterie als auch transapikal über die Spitze des linken Ventrikels über eine laterale Minithorakotomie erfolgen.¹⁶ Zu Beginn wird zunächst eine Ballonvalvuloplastie durchgeführt, um die stenosierte Klappe aufzusprengen. Im zweiten Schritt erfolgt dann die kathetergestützte Implantation einer bioprothetischen Herzklappe in die alte Klappe.^{16,17} Der Eingriff erfolgt am schlagenden Herzen und kann bei der Mehrzahl der Patienten sogar ohne Intubationsnarkose erfolgen.¹⁶ Dadurch werden Risikofaktoren, wie ein großes Operationstrauma bei Sternotomie, die Folgen der extrakorporalen Zirkulation sowie die lange Narkose und Nachbeatmung, verringert.¹⁶

Der perkutane Aortenklappenersatz unterliegt trotz einiger nicht zu vernachlässigenden Komplikationen in den letzten Jahren dauerhaft Verbesserungen und Ergänzungen, so dass Morbidität und Mortalität deutlich herabgesetzt werden konnten.¹⁷ In aktuelleren Studien wurde die 30-Tages-Mortalität mit den neuesten Klappensystemen mit 1-2% beschrieben. Dennoch fehlen bisher Langzeitergebnisse bei hohen Patientenzahlen, wie sie für den chirurgischen Klappenersatz vorliegen.^{10,19}

1.2.3 Wann TAVI wann SAVR?

Grundsätzlich sind kathetergestützte Verfahren nur bei symptomatischen Patient:innen empfohlen, bei den asymptomatischen Patient:innen sollte wenn überhaupt ein chirurgischer Klappenersatz eingesetzt werden.⁷ Der folgende Abschnitt bezieht sich also auf die Entscheidungsfindung bei symptomatischen Patient:innen.

Bei Patient:innen mit extrem hohem Operationsrisiko ist die Datenlage sehr eindeutig und zeigt eine klare Überlegenheit der TAVI gegenüber einer rein medikamentösen Therapie oder einer alleinigen Klappensprengung mittels Ballonvalvuloplastie.^{7,10}

Bei HochrisikoPatient:innen ist die TAVI in Hinsicht auf die Mortalität langfristig gleichwertig zum SAVR (2-Jahres-Mortalität 33,9% vs. 35%), die perioperativen Zahlen weichen jedoch ab (3,4% vs. 6,5%).^{10,20} Zudem sind die hämodynamischen Ergebnisse in Bezug auf die Öffnungsfläche und den Druckgradienten bei der TAVI oft besser als bei konventionellen Bioprothesen.²⁰ Auch für die Gruppe mit einem mittelgradigen Risiko

gibt es mittlerweile Studien, bei denen sich der kathetergestützte Klappenersatz als ebenbürtig erweist. Insbesondere bei transfemoralem Zugang scheint die TAVI dem chirurgischen Klappenersatz sogar überlegen zu sein.²¹

Grundsätzlich gibt es bei der TAVI mehr vaskuläre Komplikationen, postinterventionelle Schrittmacherimplantationen und paravalvuläre Insuffizienzen, beim SAVR dagegen mehr schwere Blutungen, akutes Nierenversagen und Vorhofflimmern. Betrachtet man allerdings die Rate an perioperativen Schlaganfällen, so kann kein Unterschied zwischen den beiden Verfahren festgestellt werden.^{7,20,21} Die Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sind vergleichbar, treten bei der TAVI aufgrund des weniger invasiven Verfahrens aber in der Regel schneller ein.^{10,20} Letzten Endes basiert die Entscheidung auf einer sorgfältigen individuellen Evaluation. Dabei sollten kardiale und extrakardiale Charakteristiken des Patienten oder der Patientin, sowie das individuelle Operationsrisiko und die Durchführbarkeit einer TAVI im Heart Team diskutiert werden.^{7,13} Einen Algorithmus zum Management der hochgradigen AS nach den ESC/EACTS Leitlinien zeigt Abbildung 1.

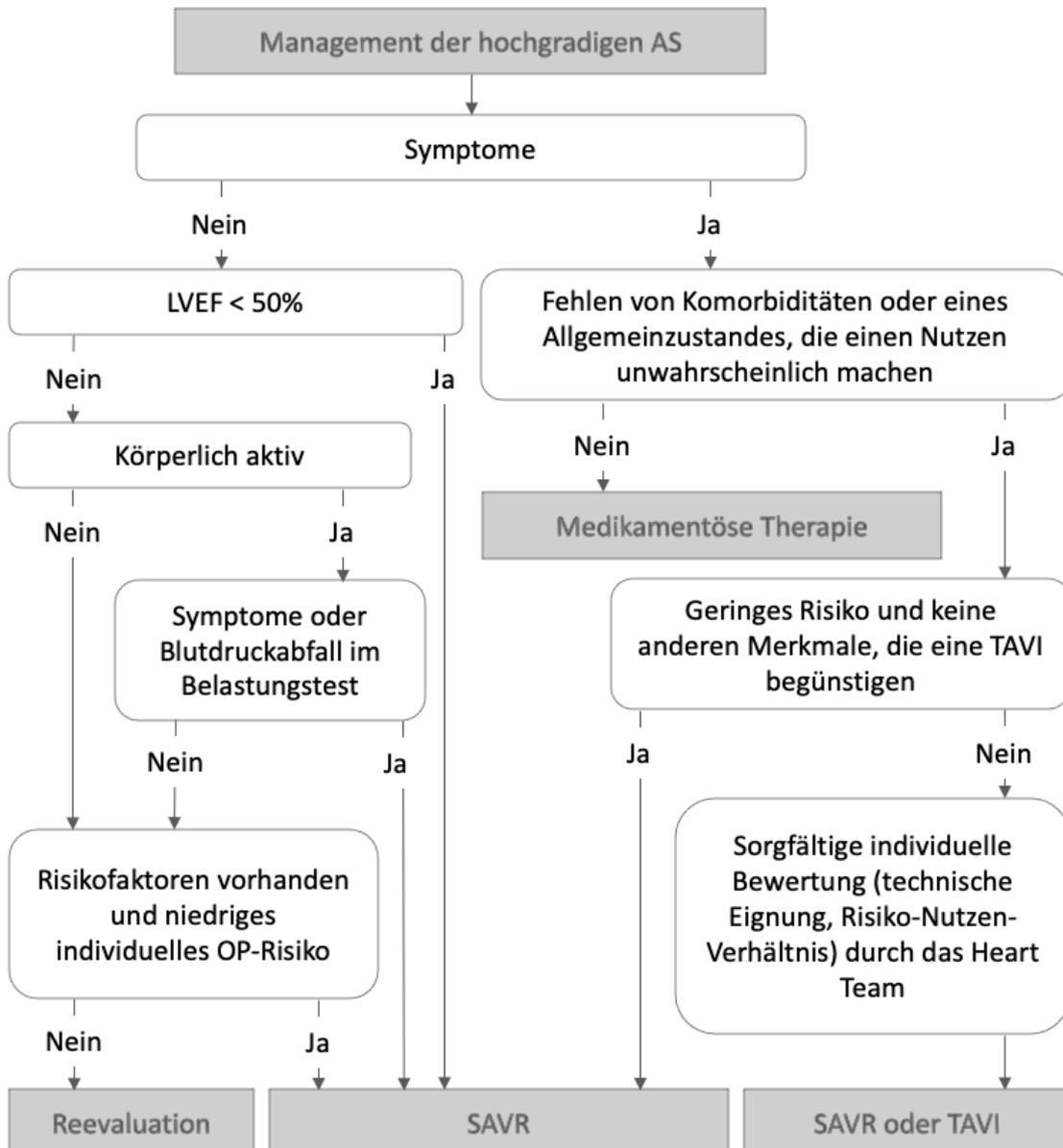


Abbildung 1: Algorithmus zum therapeutischen Management einer schweren Aortenklappenstenose, AS: Aortenklappenstenose, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SAVR: Chirurgischer Klappenersatz, TAVI: Kathetergestützte Aortenklappenimplantation, modifiziert nach Baumgartner et al. 2017⁷

1.3 Mitralklappeninsuffizienz

1.3.1 Prävalenz und Ätiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist in den westlichen Industrienationen bei hospitalisierten Patient:innen die zweithäufigste Klappenerkrankung nach der AS.² Betrachtet man jedoch die altersadjustierte Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung ist sie mit knapp 2% sogar häufiger.¹ Altersabhängig steigt sie auf bis zu >10% bei den über

75-Jährigen an.²² Dabei wird zwischen einer primären, degenerativen und sekundären, funktionellen MI unterschieden.⁷ Erstere ist Folge von direkten Schädigungen der Klappe und des Klappenhalteapparates, wie etwa einem Prolaps der Segel oder einem teilweisen Segelausriss aufgrund einer Dehnung oder Zerreißung der Sehnenfäden und/oder degenerativen Veränderungen der Klappensegel und des Klappenrings.^{6,22-24} Bei der funktionellen MI dagegen sind die Klappenbestandteile und Chordae per se intakt. Stattdessen sind die zwei wichtigsten Auslöser eine Dilatation des Klappenrings sowie die Einschränkung der Beweglichkeit der Klappensegel durch Verlagerung der Papillarmuskeln, wodurch der Zug auf die Sehnenfäden deutlich ansteigt.²² Dies basiert auf morphologischen Veränderungen des Herzens, wie Hypertrophie und Remodelling, meist aufgrund einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie.^{6,7} Zudem können auch chronisches Vorhofflimmern und eine Vorhofvergrößerung zu einer Verschiebung des Klappenrings führen, selbst wenn die linksventrikuläre Funktion noch erhalten ist. Zusätzlich zur sekundären Insuffizienz können bei älteren Patient:innen auch degenerative Veränderungen vorliegen.²⁴

1.3.2 Pathophysiologie

Bei der MI kommt es zu einer Undichtigkeit der Klappe, so dass der sich in der Systole aufbauende Druckgradient zu einem Blutrückfluss in den Vorhof führt.²⁴ Wie viel Volumen dabei in den Vorhof zurückfließt ist abhängig von der Größe des Lecks, dem systolischen Druckgradienten und der Dauer der Systole.^{16,24} Über längere Zeit kommt es in der Diastole durch das wieder in die Kammer zurückgeschleuste Regurgitationsvolumen zu einer Volumenüberladung des linken Ventrikels mit konsekutiver Erhöhung des totalen Schlagvolumens, wohingegen das vorwärts gerichtete Schlagvolumen gleich bleibt oder abnimmt.²⁴ Durch die zusätzliche Belastung kommt es schließlich zu Kompensationsmechanismen in Form von einer linksventrikulären Hypertrophie und Dilatation sowie einer verstärkten Nachgiebigkeit des Vorhofs. Hierdurch kann eine Lungenstauung zunächst verhindert und der hämodynamische Zustand über einen langen Zeitraum stabil gehalten werden.⁶ Gleichzeitig führen diese Veränderungen jedoch, wie oben beschrieben, zu einer

Progression der Insuffizienz.²⁵ Zusätzlich prädisponiert die MI zur Entwicklung eines Vorhofflimmerns, womit eine Erhöhung der kardialen Mortalität und Morbidität einhergeht. Grigioni et al. fanden nach 10 Jahren bei knapp 50% ihrer zu Beginn normofrequenten Flail-leaflet-Patient:innen ein Vorhofflimmern.²⁶

1.3.3 Diagnostik

Nach diagnostischen Hinweisen in der körperlichen Untersuchung, dem Elektrokardiogramm (EKG) und ggf. weiteren Untersuchungen ist die Echokardiographie Mittel der Wahl für die Diagnosesicherung einer MI.^{6,16,24} Sie erlaubt unter anderem die Beurteilung des Schweregrades und der Reparierbarkeit, das Ausmessen von Vorhöfen und Ventrikeln, eine Funktionsbeurteilung der linken Kammer sowie ein Abschätzen der Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf. Zudem finden sich in der Regel Hinweise auf die Ursache (Vegetationen bei Endokarditis, Prolaps, Verkalkungen etc.).^{6,22} Wichtige Parameter sind dabei die Größe des linken Ventrikels und die Ejektionsfraktion, das Volumen des linken Atriums, der pulmonalarterielle Druck, eine mögliche Trikuspidalinsuffizienz und die rechtsventrikuläre Funktion. Die Schweregradbestimmung richtet sich nach dem Regurgitationsvolumen, welches von der Regurgitationsfläche, der Beweglichkeit der Segel, der Geometrie und Größe des Klappenapparats, einem systolischen zeitlichen Regurgitationsflussprofils, Größe und Druckverhältnissen des linken Herzens sowie der Geometrie und Kontraktilität des linken Ventrikels abhängt.²⁷ Dabei ist überaus wichtig, dass die Beurteilung in Zusammenschau aller Parameter erfolgt.²²

Außerdem sollten Patient:innen, bei denen die MI vermutlich auf ischämischen Veränderungen beruht, eine Untersuchung des Koronarstatus erhalten. So können signifikante Stenosen behandelt werden oder die Notwendigkeit einer Bypass-Operation eruiert werden.²⁴

1.3.4 Therapie

Im natürlichen Verlauf unterscheidet sich die Prognose nach der Ätiologie. Während die Gesamtmortalität der schweren, primären MI relativ gering ist (circa 22% in 5

Jahren)^{23,24}, schwankt die Mortalität bei der sekundären Form stark in Abhängigkeit von der Ausprägung der Ventrikelfunktionsstörung und dem Beisein einer Koronarerkrankung (70-30%).^{6,24} Dementsprechend haben bei der funktionellen Insuffizienz die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie (ggf. + kardiale Resynchronisationstherapie) und die koronare Revaskularisierung zunächst Priorität. Zudem haben Patient:innen mit einer sekundären MI aufgrund schwerer Komorbiditäten oftmals ein hohes Operationsrisiko.⁷ Im Gegensatz dazu ist bei der primären MI der prognostische Nutzen einer medikamentösen Therapie nicht belegt, wohl aber der einer chirurgischen Intervention.^{22,24} Gibt es also eine Operationsindikation, ist in der Regel eine minimal-invasive oder konventionelle Klappenrekonstruktion Mittel der Wahl.^{6,24} Kann aufgrund von Risiken nicht operiert werden, stehen auch kathetergestützte Methoden zur Wahl.⁷

1.4 Aortenklappenstenose mit begleitender Mitralklappeninsuffizienz

Rund 17% der Patient:innen, die in der Euro Heart Survey Studie einen Eingriff an den Herzklappen erhielten, hatten Vitien an verschiedenen Klappen.² Dies beweist, dass Mehrklappenerkrankungen ungeachtet der quantitativ und qualitativ schlechten Datenlage alles andere als selten sind.²⁸

1.4.1 Prävalenz und Pathophysiologie

Dabei sticht insbesondere die enorm hohe Prävalenz einer gleichzeitig vorliegenden AS und MI ins Auge.²⁸ Zum Zeitpunkt des Aortenklappenersatzes haben 61-90% der Patient:innen eine MI unbestimmten Grades und eine mindestens moderate MI findet sich dabei in 13-74% der OP-Kandidat:innen.^{29,30,31} Eine aktuelle Studie von Witberg et al. beschreibt bei einer großen Teilnehmerzahl von 7303 TAVI-Patient:innen eine Prävalenz von 27% für eine mindestens moderate MI.³² Dies zeigt, dass eine begleitende höhergradige MI alles andere als selten ist – jedoch ist eine genaue Evaluation der Prävalenz aufgrund unterschiedlicher Einschlusskriterien, der unterschiedlichen Methoden zur Einstufung des Schweregrades sowie einer gewissen Subjektivität beim Messen des Schweregrades erschwert.²⁹

Ursache für das häufige gemeinsame Vorliegen ist sowohl die strukturelle Kontinuität als auch die funktionelle Synchronität der aortalen und mitralen Annuli. Wenn die korrekte Funktion der einen Klappe die Integrität der anderen erfordert, haben folglich Veränderungen an der Aortenklappe auch Auswirkungen auf die Mitralklappe und umgekehrt.^{33,34} Einerseits führt die AS über den erhöhten systolischen Druck und der damit assoziierten Erhöhung des transmitralen Gradienten zu einer Verschlechterung der MI. Dadurch resultiert eine Vergrößerung des Regurgitationsvolumens, welches durch jede noch so kleine Lücke der Mitralklappe gepresst wird.²⁸ Andererseits kann die AS auch durch ein begleitendes dilatatives Remodelling zu einer Verformung des Mitralklappenannulus führen und damit eine funktionelle MI überhaupt erst verursachen oder weiter verschlechtern.^{28,35} Doch auch umgekehrt hat eine schwerwiegende MI Auswirkungen auf die AS, indem sie das vorwärts gerichtete Schlagvolumen und konsekutiv auch den Druckgradienten über der Aortenklappe reduziert. Daraus resultiert häufig trotz gegebenenfalls erhaltener linksventrikulären Funktion eine Low-flow-low-gradient AS.^{28,36,37} Auch seitens des bei der MI oftmals begleitend vorliegenden Vorhofflimmerns kann sich die Füllung des linken Ventrikels durch die gestörte Vorhofkontraktion noch verschlechtern.²⁸ Schlussendlich führt die Kombination aus Druck- und Volumenüberlastung zu einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion.³³ Auch wenn die oben genannten Mechanismen eine funktionelle MI bedingen, gibt es natürlich auch Patient:innen bei denen unabhängig von diesen Vorgängen eine degenerative MI in Folge von Verkalkung oder rheumatischem Geschehen vorliegt. Außerdem muss bedacht werden, dass nicht wenige der älteren AS-Patient:innen nebenbei an einer koronaren Herzkrankheit leiden und auf diese Weise die Entstehung einer ischämischen MI zusätzlich gefördert wird.^{29,38} Vor allem in der höheren Altersklasse kann die MI also gleichzeitig unterschiedliche Ursachen haben.³⁷ Abbildung 2 veranschaulicht die Interaktionen zwischen Aortenklappenstenose und Mitralklappeninsuffizienz.

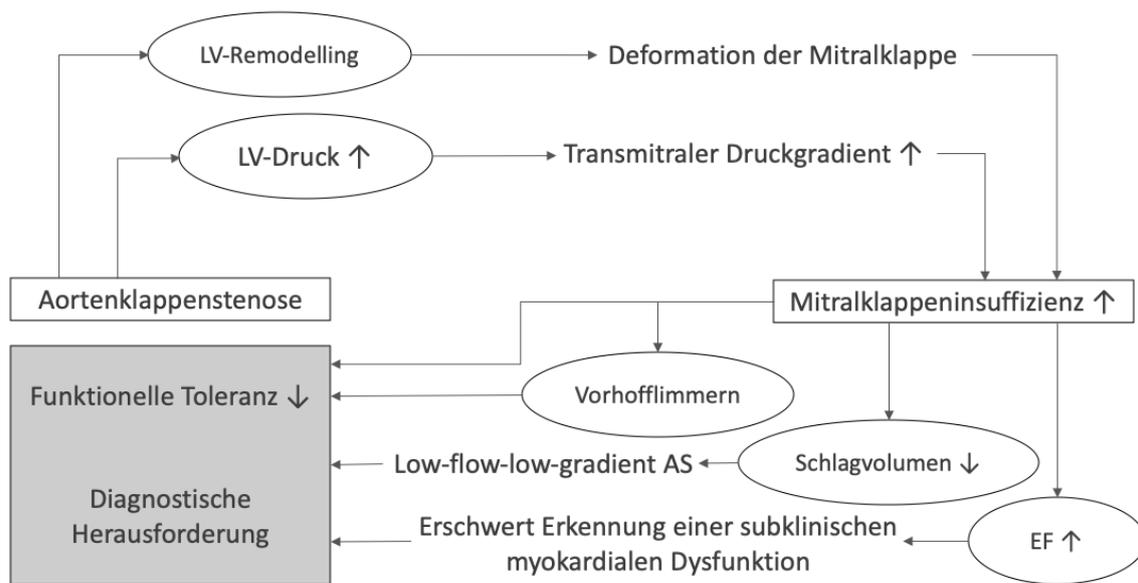


Abbildung 2: Pathophysiologie der Interaktionen zwischen Aortenklappenstenose und Mitralklappeninsuffizienz, AS: Aortenklappenstenose, EF: Ejektionsfraktion, LV: Linksventrikulär, modifiziert nach Unger et al. 2010²⁹

1.4.2 Therapeutisches Management

Prinzipiell gilt, dass ein gleichzeitiger Ersatz mehrerer Klappen mit einem erhöhten perioperativen Risiko und einem schlechteren Langzeitüberleben einhergeht.^{28,39} So liegt die perioperative Mortalität in der Euro Heart Survey bei isolierten Klappenoperationen im Schnitt bei ungefähr 2,5%, wohingegen das Risiko beim Kombinationseingriff auf 6,5% ansteigt.² Der isolierte AVR hat laut der Society of Thoracic Surgeons eine 30-Tages-Mortalität von 3,2 %, während diese sich bei einem kombinierten Eingriff an Aorten- und Mitralklappe fast verdreifacht (9,4%). Weiterhin zeigte sich, dass eine parallel durchgeführte Mitralklappenrekonstruktion dem Mitralklappenersatz im Outcome überlegen ist.^{40,41} Das wirft die Frage auf, ab wann es sich lohnt AVR-Patient:innen mit begleitender MI diesem Risiko auszusetzen.

In den ESC/EACTS-Leitlinien gibt es bisher keine generellen Empfehlungen zum Management einer begleitenden MI.^{7,37} Von der American Heart Association (AHA) wurden zwar Empfehlungen ausgesprochen, diese erhielten aber aufgrund der limitierten verfügbaren Daten meist nur einen schlechten Evidenzgrad.^{37,42,43} Dennoch gibt es einen generellen Konsens, dass bei zwei schwergradigen Vitien beide Läsionen

behandelt werden sollten.³⁷ Entsprechend empfiehlt die AHA bei einer begleitenden, chronischen und hochgradigen MI eine gleichzeitige chirurgische Behandlung derselben, vor allem wenn diese degenerativen Ursprungs ist. (Empfehlungsgrad I für die primäre MI, IIa für die sekundäre MI).^{42,43}

Das Management einer bei AVR-Patient:innen vorliegenden moderaten MI bleibt hingegen umstritten.^{28,33} Dies liegt einerseits daran, dass bisher nicht eindeutig geklärt werden konnte, ob eine präoperative mindestens moderate MI ein unabhängiger Prädiktor des Outcomes der AVR-Patient:innen ist.³⁷ In einer Meta-Analyse von Harling et al. bestand auch bei einem isolierten chirurgischen oder endovaskulären AVR im Vergleich zu Patient:innen ohne begleitende MI ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (30-Tages-Mortalität 5% vs. 3,2%). Hierbei wurden jedoch hauptsächlich retrospektive Studien mit kleineren Fallzahlen und verschiedenen Einschlusskriterien untersucht.^{33,44} Viele weitere kleinere Studien berichten unterschiedliche Ergebnisse, sind jedoch aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns und Einschlusskriterien nur begrenzt miteinander vergleichbar.^{30,33,45-52}

Andererseits kommt es bei einigen Patient:innen schon durch einen alleinigen Aortenklappenersatz zeitgleich zu einer positiven Entwicklung der MI und damit auch der Langzeitmortalität.^{29,32,53} So zeigten zum Beispiel in der Studie von Witberg et al. 44% der TAVI-Patient:innen mit mindestens moderater MI nach der Aortenklappenintervention eine Verbesserung derselben.³² Dies kann zunächst durch den mit der Nachlast sinkenden transmitralen Gradienten erklärt werden. Darüber hinaus kommt es bei Patient:innen mit einem dilatierten Ventrikel zu einem rückläufigen Remodelling, welches die geometrische Verschiebung von Anulus und Papillarmuskeln reduziert.³⁷ Entsprechend konnte bei Harling et al. bei 55,5% der Patient:innen eine Verbesserung hinsichtlich des Schweregrades festgestellt werden.^{30,33} Dennoch findet dieser Mechanismus nicht bei allen Patient:innen statt, nicht selten kommt es sogar zu einer Verschlechterung der MI.^{32,37} Da das rückläufige Remodelling in diesem Prozess eine große Rolle spielt haben Patient:innen, die präoperativ unter einer deutlichen Ventrikeldilatation und einer verminderten Ejektionsfraktion litten, bessere Chancen auf eine Verbesserung der MI. Auch wenn sich der transaortale Druckgradient

postoperativ deutlich vermindert, macht dies eine positive Entwicklung der MI wahrscheinlicher. Zu den Faktoren, die eine Verbesserung limitieren, zählen dagegen eine primäre Ätiologie mit Veränderungen der Klappenmorphologie, pulmonare Hypertension, Vorhofdilatation sowie Vorhofflimmern.^{29,33,54} Darüber hinaus scheint auch die Art der verwendeten Prothese eine Rolle zu spielen. Insgesamt macht all dies eine akkurate, auf individuelle Patient:innen zutreffende Vorhersage einer MI-Verbesserung schwierig.³⁷

Das weitere Vorgehen bei einer moderaten MI hängt also vor allem vom Operationsrisiko und den Prädiktoren einer spontanen Verbesserung der MI nach isoliertem AVR ab.²⁸ In Folge dessen sollte bei einer funktionellen MI die Indikationsstellung zur Operation beider Klappen strenger erfolgen, wohingegen bei der degenerativen Form ein zusätzlicher Eingriff an der Mitralklappe eher in Betracht gezogen werden sollte. Letztere profitiert in der Regel nicht von einem alleinigen Aortenklappenersatz und führt ansonsten oftmals zu einer frühen Reoperation.^{28,42,43}

1.5 Thema und Fragestellung

Die oben aufgezeigte enorme Prävalenz einer perioperativen MI bei Patient:innen, die einen Aortenklappenersatz erhalten sollen, steht im Gegensatz zu den bisher nicht vorhandenen evidenzbasierten Empfehlungen zum therapeutischen Management derselben, teilweise aufgrund der bisher ungeklärten Frage zum prognostischen Wert einer begleitenden MI. Die bisher vorhandenen Studien unterliegen einer großen Diskrepanz.⁴⁴ Obwohl es darunter einige Belege für eine Assoziation zwischen perioperativer MI und der Langzeitprognose gibt, konnte ein kausaler Zusammenhang bisher nicht eindeutig bewiesen werden.^{29,30,33,45} Daher setzt sich diese Studie zum Ziel, den Zusammenhang zwischen einer zusätzlich vorhandenen MI und dem kurz- und langfristigen Outcome der AVR-Patient:innen weiter zu untersuchen und somit zu einer Konsensfindung beizutragen. Ferner möchten wir herausfinden, inwiefern der prognostische Wert der MI von spezifischen Patientencharakteristika abhängt.

2 Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Bei unserer an der Universitätsklinik Würzburg durchgeführten Studie handelt es sich um ein retrospektives Design. Dabei wurden 1017 Patient:innen, die bei uns im Hause zwischen 2006 und 2018 einen Aortenklappenersatz erhielten, eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter in diesem Kollektiv betrug 79 ± 8 Jahre und die Geschlechterverteilung entsprach 52% Männern und 48% Frauen.

Der Allgemeinzustand, gegebenenfalls vorliegende Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden anhand der im SAP-Programm unserer Universitätsklinik archivierten Patientenakte erhoben und in einer Excel-Tabelle zusammengetragen. So konnten auch Daten über die damals stattgehabte körperliche Untersuchung und das Ruhe-EKG erfasst werden. Darüber hinaus erfolgte im Schnitt etwa eineinhalb Monate vor der Operation eine transthorakale Echokardiographie, deren Daten ausgewertet und in die Tabelle miteingefügt wurden. Je nach individuellen Voraussetzungen erhielten unsere Patient:innen einen chirurgischen oder einen kathetergestützten Aortenklappenersatz (Abbildung 3). Bei gleichzeitiger Notwendigkeit einer Revaskularisation mittels Bypass-Grafting wurden beide Eingriffe simultan durchgeführt. Nach einem Zeitraum von durchschnittlich 31 Monaten (14-59) wurde dann mittels Telefoninterview sowie mithilfe von im SAP-Programm gespeicherten Daten ein Follow-up durchgeführt.

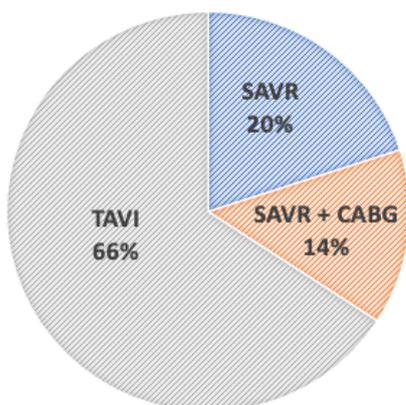


Abbildung 3: Verteilung der OP-Verfahren in unserer Studienpopulation, CABG: Koronararterielle Bypass-Operation, SAVR: Chirurgischer Aortenklappenersatz, TAVI: Kathetergestützte Aortenklappenimplantation

2.1.1 Ausschlusskriterien

Von ursprünglich 1614 mit Aortenklappenersatz versorgten Patient:innen wurden 597 aus verschiedenen Gründen nicht in die Studie miteinbezogen. Ausschlusskriterien waren in Bezug auf den Aortenklappenersatz eine bereits stattgefunde Operation an der Aortenklappe, sowie eine Rekonstruktion oder Ross-Operation zur Vermeidung eines prozedurbezogenen Bias. Gleichfalls wurden keine Patient:innen eingeschlossen, die den Eingriff aufgrund einer Aortenklappeninsuffizienz erhielten, oder die aufgrund einer notwendigen Bypass-Operation bereits bei einer lediglich mittelgradigen AS an der Aortenklappe operiert wurden. Auch eine gleichzeitig vorgenommene Korrektur an der Mitralklappe führte zum Ausschluss. Abbildung 4 verdeutlicht das Vorgehen bei der Auswahl unserer Studienpopulation.

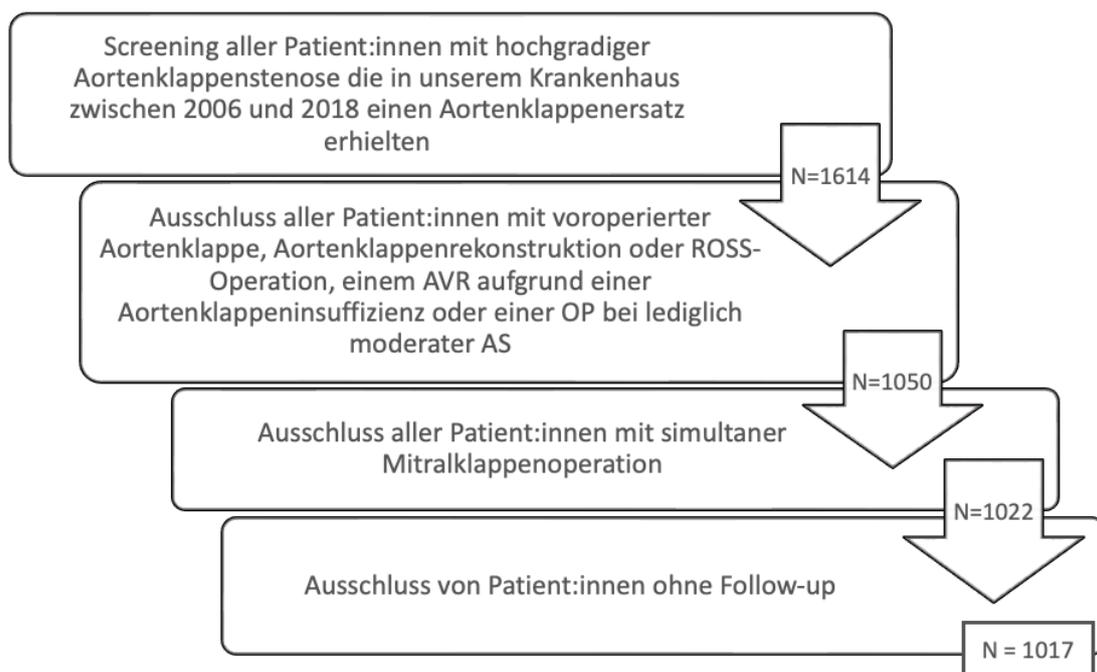


Abbildung 4: Auswahlverfahren für unsere Studienpopulation mithilfe der oben genannten Ausschlusskriterien, AS: Aortenklappenstenose, AVR: Aortenklappenersatz

2.2 Klinische Daten und Laborwerte

Um die klinischen Daten an der Baseline zu erheben, wurden Arztbriefe, die zeitlich so nahe wie möglich am präoperativen Echokardiogramm lagen, nach den nötigen

Angaben durchsucht. Hierbei wurden zunächst Alter, Geschlecht sowie Größe und Gewicht ermittelt, um den Body-Mass-Index (BMI) errechnen zu können. Weiterhin wurde im Arztbrief, im Ruhe-EKG sowie in der Krankengeschichte nach Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren gesucht. Dabei hatten rund 80% der Patient:innen eine Hypertension und etwas mehr als die Hälfte eine koronare Herzerkrankung. Unter Vorhofflimmern litten 40% unserer Patient:innen und 76% hatten eine Dyslipidämie. Eine begleitende Nierenfunktionsstörung war bei jedem/r Zweiten unserer Kohorte zu finden und bei rund 11% lag eine Erkrankung der peripheren Gefäße vor. Auch die damals im Rahmen des stationären Aufenthalts oder der ambulanten Untersuchung erhobenen Laborwerte konnten über die digitalisierte Akte abgerufen werden. Hierbei lag der Interquartilsabstand (IQR) des Kreatinins und des Harnstoffs etwas außerhalb des Normbereichs und auch die Harnsäure war im Median etwas erhöht. Das mediane Hämoglobin erschien hingegen eher niedrig und die IQR der geschätzten glomerulären Filtrationsrate entsprach einem Stadium G2 bis Stadium G3a nach der CGA-Klassifizierung der chronischen Nierenerkrankung. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die erhobenen Daten.

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika der Studienpopulation, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ICD: Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

Klinische Daten und Laborwerte	N = 1017
Alter in Jahren	79±8
Männlich [n (%)]	535 (52,6)
Body-Mass-Index (kg/m ²)	27,5±4,7
Komorbiditäten (%)	
Adipositas	26,2
Vorhofflimmern	39,5
Hypertension	83,3
Diabetes	35,1
Dyslipidämie	76,3
Hyperurikämie	58,8
Periphere vaskuläre Erkrankung	10,5
Chronische respiratorische Erkrankung	21,6
Renale Dysfunktion (eGFR<60ml/min/1,73m ²)	50,2
Koronare Herzkrankheit	55,1
Bekannter Myokardinfarkt	14,3
Perkutane Intervention	24,2
Bypass-Intervention	9,1
Schlaganfall/Transitorische ischämische Attacke	4,3/9,9
Kompletter/Inkompletter Linksschenkelblock	7,3/12,9
ICD- oder Schrittmacher-Implantation	9,5
Laborwerte (Median und IQR)	
Kreatinin (mg/dl)	1,10 (0,90-1,42)
eGFR (ml/min/1,73m ²)	59 (44-77)
Harnstoff (mg/dl)	44,1 (34,0-61,0)
Harnsäure (mg/dl)	6,7 (5,5-8,4)
C-reaktives Protein (mg/dl)	0,33 (0,14-0,91)
Hämoglobin (g/dl)	12,6 (11,4-13,7)
Albumin (g/dl)	4,3 (4,0-4,5)
Partielle Thromboplastinzeit (s)	31,1 (28,3-34,8)
Thrombozyten (n*1000/μl)	218 (181-262)
Alkalische Phosphatase (U/l)	72 (59-89)

2.3 Follow-up und Endpunkte

Alle Patient:innen erhielten im Median ein Follow-up über 31 (IQR 14-59) Monate. Als Endpunkte galten der Tod des Patienten oder der Patientin sowie eine Herztransplantation. Um das Eintreten dieser Ereignisse erfassen zu können, wurde zunächst im Krankenhausserver nach Daten zum Tod des Patienten oder der Patientin, zu einer Herztransplantation oder einem Krankenhausbesuch zur klinischen Kontrolle mindestens ein Jahr nach der OP gesucht. War diese Suche ergebnislos, wurde ein Telefoninterview durchgeführt, bei dem Patient:innen oder Angehörige nach dem Befinden der bei uns Operierten befragt wurden. Falls dies nicht möglich war, wurde Auskunft beim Hausarzt oder der Hausärztin und letztendlich beim zuständigen Einwohnermeldeamt eingeholt.

Einen Überblick über die Verteilung der klinischen Endpunkte in unserer Kohorte zeigt Tabelle 3. Insgesamt starben 34,7% unserer Patient:innen innerhalb des Follow-up-Zeitraums. Dabei nahm der Anteil an Verstorbenen mit zunehmender Zeitdauer weiter zu. Während die Krankenhaussterblichkeit bei 3,7% lag, betrug die 2-Jahres-Mortalität 17,2%. Ferner suchten wir nach weiteren unerwünschten Ereignissen, wie zerebrovaskulären Zwischenfällen, akutem Nierenversagen, dauerhaftem Schrittmacherbedarf sowie einem neu aufgetretenen Linksschenkelblock nach der Intervention.

Tabelle 3: Überblick über die Verteilung der klinischen Endpunkte unserer Studienpopulation

Klinische Endpunkte	
Dauer des Follow-ups in Monaten (Median und IQR)	31 (14-59)
Überlebende PatientInnen [n (%)]	664 (65,3)
Gesamtmortalität [n (%)]	353 (34,7)
Krankenhausmortalität [n (%)]	32 (3,1)
30-Tages-Mortalität [n (%)]	42 (4,1)
6-Monats-Mortalität [n (%)]	96 (9,4)
1-Jahres-Mortalität [n (%)]	125 (12,3)
2-Jahres-Mortalität [n (%)]	173 (17,0)
Zerebrovaskuläre Ereignisse (%)	4,7
Akutes Nierenversagen (%)	11,6
Dauerhafter Schrittmacherbedarf (%)	9,3
Neu aufgetretener Linksschenkelblock (%)	7,0

2.4 Echokardiographische Daten

Die transthorakalen Standardmessungen wurden gemäß der zum jeweiligen Zeitpunkt aktuellen Echokardiographie-Leitlinie der American Society of Echocardiography und der European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) durchgeführt.⁵⁵ Die Beurteilung der MI sowie der diastolischen Funktion geschah ebenfalls nach den dafür geltenden Empfehlungen der EACVI.⁵⁶⁻⁵⁸ Alle Untersuchungen erfolgten in 30° Oberkörperhochlage mit einem GE Vingimed Vivid 7 oder IE9 Horten Norway Gerät. Zur Begutachtung und Auswertung der entstandenen Bilder wurde das Workstation Programm EchoPac Version 113 verwendet.

2.4.1 Morphologische Parameter

Die morphologische Beurteilung des linken Ventrikels erfolgte mittels M-Mode in parasternalem Langachsenschnitt. Erhoben wurden hierbei die enddiastolische Dicke der Hinterwand (LVPWd) und des Septums (IVSd) sowie der enddiastolische Diameter des linken Ventrikels (LVEDD) (Abbildung 5). Aus diesen drei Werten wurde daraufhin die linksventrikuläre Masse mit der folgenden Formel berechnet: $LV\ mass\ (g) = 0.8 \times [1.04 \times (LVEDD + LVPWd + IVSd)^3 - LVEDD^3] + 0.6$. Um den linksventrikulären

Massenindex (LVMI) zu erhalten, wurde der errechnete Wert mit der Körperoberfläche ins Verhältnis gesetzt.

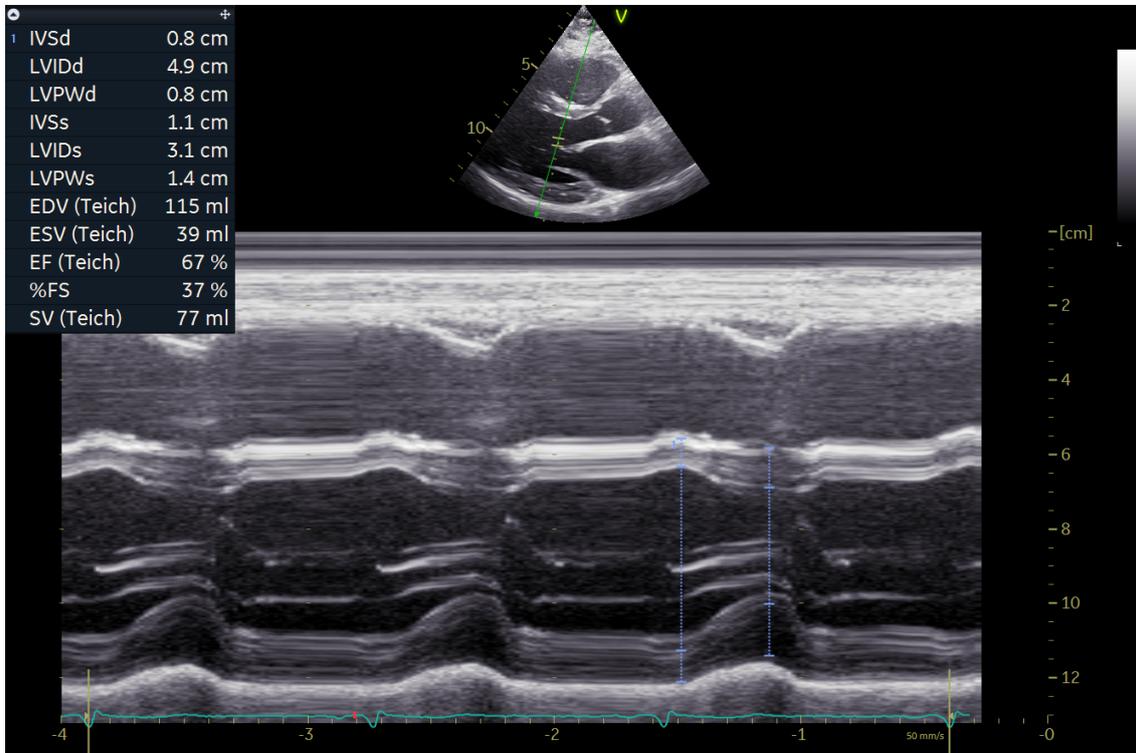


Abbildung 5: M-Mode-Messung der morphologischen Parameter des linken Ventrikels (Urheber ist die Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg)

2.4.2 Systolische Funktionsparameter

Als zentraler Parameter zur Einschätzung der globalen systolischen Funktion diente die LVEF. Um diese zu bestimmen, wurden entsprechend der Simpson-Biplane-Methode die endsystolischen und enddiastolischen Volumina sowohl in der langen Achse des apikalen Vier- als auch Zweikammerblicks entlang des Endokards planimetrisch ausgemessen (Abbildung 6 und 7).

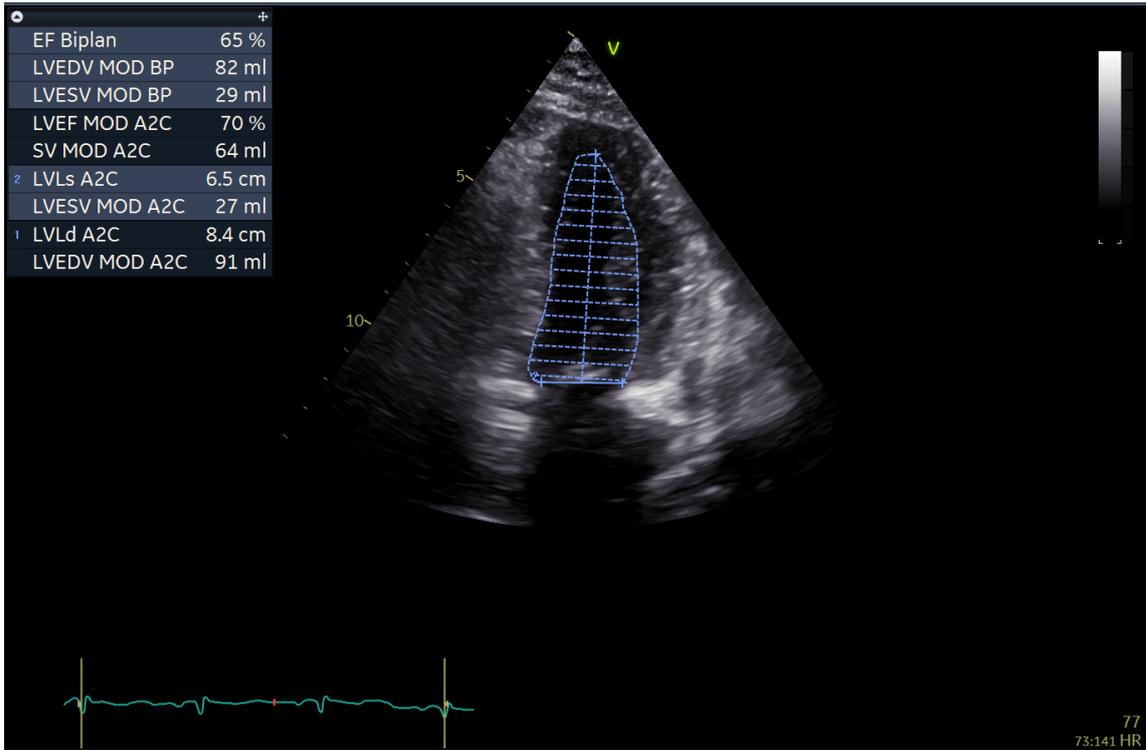


Abbildung 6: Biplane-Messung im Zweikammerblick (Urheber ist die Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg)

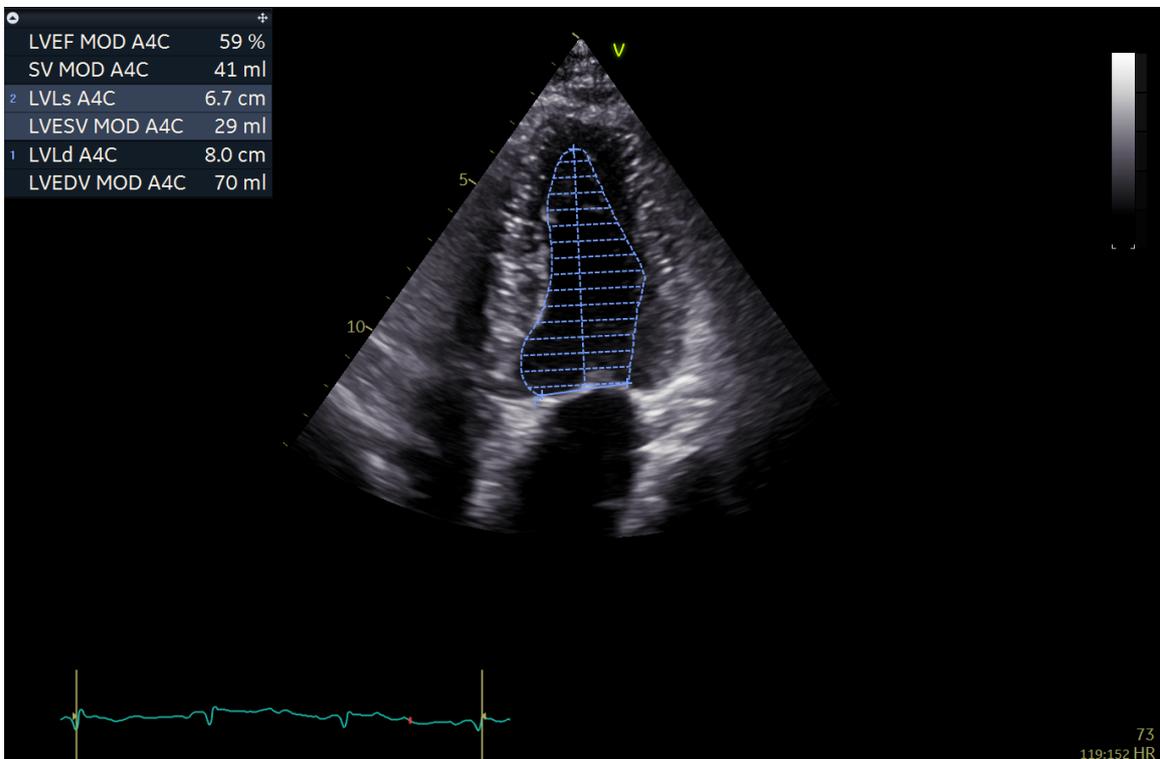


Abbildung 7: Biplane-Messung im Vierkammerblick (Urheber ist die Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg)

2.4.3 Diastolische Funktionsparameter

Die Begutachtung der diastolischen Funktion erfolgte anhand eines gepulsten Doppler-Spektrums der transmitralen Blutflussgeschwindigkeiten im apikalen Vierkammerblick. Dabei wurden die dopplerechokardiographischen Korrelate der diastolischen Füllungszeit (E-Welle als Korrelat der frühen und A-Welle als Korrelat der späten Vorhofunterstützten Füllung, sowie die Diastase zwischen den beiden Werten) ausgemessen (Abbildung 8). Anschließend konnte anhand der maximalen Geschwindigkeit der beiden Wellen, der Dezelerationszeit der E-Welle, sowie des Verhältnisses aus früher und später Füllung (E/A) eine Einteilung in die verschiedenen diastolischen Füllungsmuster erfolgen. Es wurde eine normale Füllung, eine abnormale Relaxation, eine pseudonormale Füllung sowie ein restriktives Füllungsmuster unterschieden. Um eine möglichst sichere Beurteilung zu gewährleisten, wurde zusätzlich mittels Gewebedoppler eine Analyse der mitralringnahen inferoseptalen und lateralen Myokardgeschwindigkeiten (E') durchgeführt, sowie deren Verhältnis zum transmitralen Einstromprofil (E/E') berechnet.

Für die Klassifizierung des Schweregrades der diastolischen Dysfunktion wurden zusätzlich zum E/A-Verhältnis und der maximalen Geschwindigkeit der E-Welle drei zusätzliche Variablen (linksatriales Volumen bezogen auf die Körperoberfläche (LAVi) $>34 \text{ ml/m}^2$, das septale E/E'-Verhältnis >14 und die maximale Geschwindigkeit des trikuspidalen Regurgitationsjets (TRVmax, siehe Kapitel 2.4.4.) $>2,8 \text{ m/s}$) verwendet, um ein abnormales Ergebnis besser identifizieren zu können. Das hierfür benötigte LAVi wurde im apikalen Vier- und Zweikammerblick mittels biplaner Scheibchensummationstechnik ermittelt. Patient:innen, bei denen infolge eines Vorhofflimmerns oder Schrittmacherrhythmus das E/A-Verhältnis nicht bestimmt werden konnte, wurde nur nach Anzahl der erfüllten zusätzlichen Variablen eingeteilt (d.h. mild bei Erfüllung einer der Zusatzvariablen, moderat bei zwei erfüllten Zusatzvariablen und schwer bei Erfüllung von drei der Zusatzvariablen). Der Algorithmus in Abbildung 9 zeigt die genaue Vorgehensweise bei der Klassifizierung der diastolischen Dysfunktion.

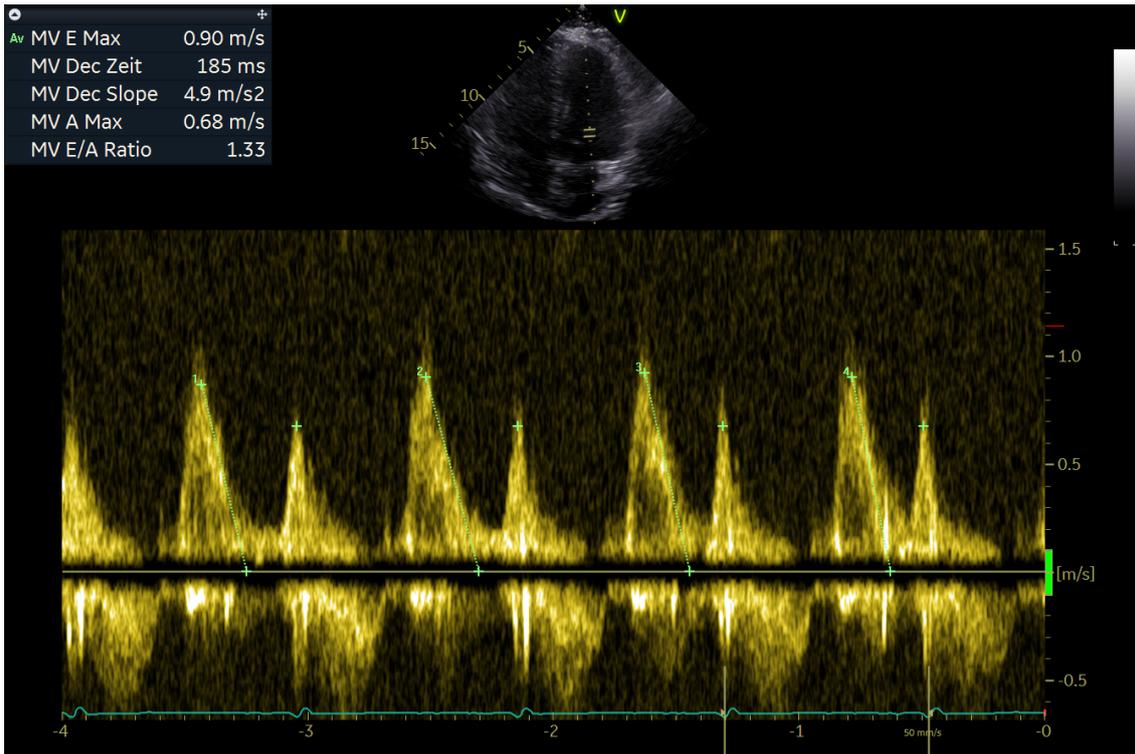


Abbildung 8: gepulstes Dopplerspektrum der transmitralen Flussgeschwindigkeiten zur Beurteilung der diastolischen Funktion (Urheber ist die Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg)

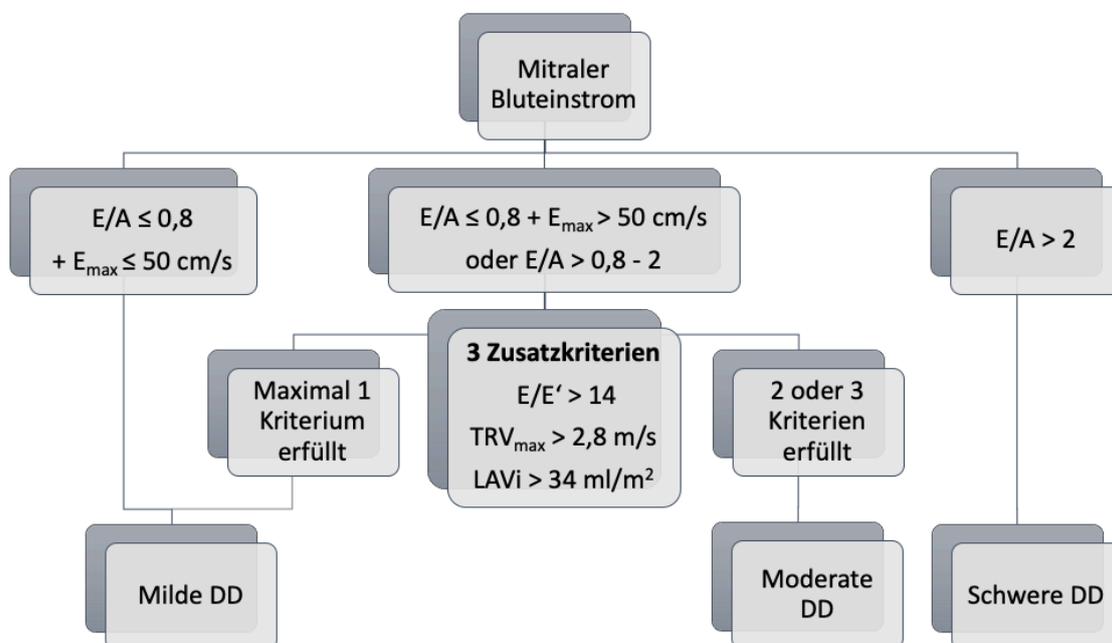


Abbildung 9: Schweregradeinteilung der diastolischen Dysfunktion, DD: Diastolische Dysfunktion, LAVi: Linksatrialer Volumenindex, TRVmax: Maximale Geschwindigkeit des trikuspidalen Regurgitationsjets, modifiziert nach Nagueh et al.⁵⁸

2.4.4 Rechtsventrikuläre Parameter

In dieser Studie beschränkt sich die Untersuchung des rechten Ventrikels im Wesentlichen auf die Berechnung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) basierend auf der vereinfachten Bernoulli-Gleichung in Kombination mit dem geschätzten Druck im rechten Vorhof (RAP): $sPAP = 4V^2 + RAP$. TRVmax wurde mittels Farbdoppler und Continuous-Wave-Technik gemessen. Die Schätzung des rechten atrialen Drucks erfolgte dabei in der subkostalen Einstellung anhand des Diameters der Vena cava inferior und der atemabhängigen Kollabierbarkeit derselben.

2.4.5 Parameter zur Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz

Die Schweregradeinteilung der MI wurde von im Herzultraschall erfahrenen ÄrztInnen in der kardiologischen Ambulanz unserer Universitätsklinik vorgenommen und anschließend dem zum Echokardiogramm verfassten Brief entnommen. Die Untersuchung umfasste zur primären Feststellung einer MI zunächst qualitative Methoden, wie die farbkodierte Doppler-Echokardiographie zur Sichtbarmachung des Regurgitationsjets. Für die definitive Bestimmung des Schweregrades wurden zusätzlich semiquantitative Methoden wie die Weite der Vena contracta im apikalen Vier- und Zweikammerblick, als auch quantitative Methoden wie die Bestimmung der Fläche der Regurgitationsöffnung mittels PISA-Methode, die Messung des Regurgitationsvolumens sowie der Regurgitationsfraktion hinzugezogen. Die Erhebung der Parameter erfolgte auch hier entsprechend der geltenden Empfehlungen der EACVI.⁵⁶

2.4.6 Parameter zur Bestimmung der Aortenklappenstenose

Unsere primären hämodynamischen Parameter zur Beurteilung des Schweregrads der Aortenklappenstenose waren entsprechend der aktuellen Leitlinie die maximale Flussgeschwindigkeit über der Klappe, der mittlere transvalvuläre Druckgradient sowie die Öffnungsfläche der Aortenklappe in Bezug auf die Körperoberfläche.^{12,59} Um die maximale Geschwindigkeit zu erhalten, wurde im CW-Dopplerprofil eine Planimetrie des antegraden transaortalen Flusssignals durchgeführt. Mithilfe der Bernoulli-Gleichung $\Delta p = 4 \times v^2$ konnte über die Flussgeschwindigkeiten der mittlere

Druckgradient errechnet werden. Die Öffnungsfläche sowie das Schlagvolumen wurden mittels Kontinuitätsgleichung aus der Flussgeschwindigkeit über der Klappe, dem Durchmesser des linksventrikulären Ausflustraktes und der dortigen Flussgeschwindigkeit berechnet.

2.4.7 Echokardiographische Charakteristika der Studienpopulation

Die Verteilung der gemessenen Parameter in unserer Kohorte zeigt Tabelle 4. Der mediane linksventrikuläre Massenindex lag mit 108 g/m² für beide Geschlechter außerhalb des Normbereichs, ebenso waren auch die enddiastolische Dicke der Hinterwand und des Septums in unserer Kohorte im Median erhöht. Ferner hatten 13,4% der Patient:innen eine eingeschränkte Ejektionsfraktion (<50%) bei einer medianen LVEF von 59% (IQR 50-65). An einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion litten 59,1% unserer Studienpopulation und auch der mediane sPAP war in unserer Studienpopulation mit 38 mmHg erhöht.

Tabelle 4: Echokardiographische Charakteristika der Patient:innen in der präoperativen Untersuchung, AV: Aortic valve,, AVAi: Aortic valve area index, IVSd: Interventricular septal wall thickness at enddiastole, LVEDD: Leftventricular enddiastolic diameter, LVEF: Leftventricular Ejectionfraction, LVMi: Leftventricular mass index, LVPWd: Leftventricular posterior wall thickness at enddiastole, Pmean: Mean pressure gradient, sPAP: Systolic pulmonary arterial pressure, SVi: Strokevolume index, Vmax: Maximum velocity

Echokardiographische Charakteristika	
LVEDD (mm)	48 (43-53)
IVSd (mm)	12 (11-13)
LVPWd (mm)	11 (10-12)
LVMi (g/m ²)	108 (89-131)
LVEF (%)	59 (50-65)
≥50% / <50%	86,0% / 13,4%
sPAP (mmHg)	38 (30-47)
Diastolische Dysfunktion Grad I/II/III	40,8% / 46,0% / 13,1%
Mitralklappeninsuffizienz Grad I/II/III	82,0% / 15,2% / 2,8%
AV Vmax	4,2 (3,8-4,7)
AV Pmean	46 (36-57)
AVAi	0,42 (0,36-0,49)
SVi	42,7 (35,7-50,1)
Aortenklappeninsuffizienz Grad I/II/III	86,0% / 13,4% / 0,6%

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten wurde federführend von Dan Liu (Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck, Universitätsklinikum Würzburg und Comprehensive Heart Failure Center Würzburg) mit der Software SPSS 25.0 durchgeführt. Dabei wurden kontinuierliche Variablen als Mittelwerte mit positiver und negativer Standardabweichung oder als Median mit entsprechender IQR angegeben. Die Normalverteilung aller kontinuierlichen Variablen wurde durch die Inspektion von Q-Q-Plots und den Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden unter Verwendung des unpaarigen t-Tests bzw. des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Kategoriale Variablen sind anteilig nach Anzahl oder Prozentsatz (n (%)) aufgeführt, wobei Unterschiede zwischen den Gruppen mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem Exakten-Fisher-Test verglichen wurden.

Die Überlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und unter Verwendung des Log-Rank-Tests verglichen. Risikofaktoren für die Gesamtmortalität wurden anhand von uni- und multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodellen ermittelt. Klinische Variablen, die signifikant mit der Mortalität assoziiert sind, das heißt mit einem p-Wert $<0,05$, wurden als klinische Kovariablen identifiziert. Die unabhängige prognostische Leistung der MI wurde mit multivariaten Cox-Modellen nach Anpassung an klinische Kovariablen bestimmt. Hazard Ratios (HR) mit 95% Konfidenzintervall (CI) wurden berechnet und beschrieben. Ein zweiseitiger Wahrscheinlichkeitswert von weniger als 0,05 wurde dabei als signifikant angesehen.

3 Ergebnis

3.1 Gruppeneinteilung

Um Auswirkungen einer MI auf das Outcome der AVR-Patient:innen darstellen zu können, wurde unsere Studienpopulation zunächst je nach Schweregrad der MI in drei Gruppen aufgeteilt. In der Vergleichsgruppe befanden sich 834 Patient:innen mit einer leichtgradigen, minimalen oder ohne MI (82%), daneben gab es eine Gruppe mit 155 (15,2%) Patient:innen mit einer mittelgradigen MI sowie eine Gruppe mit 28 Patient:innen (2,8%) mit einer hochgradigen MI. Insgesamt hatten also 18% des Studienkollektivs eine mindestens moderate MI. Abbildung 10 veranschaulicht die Aufteilung.

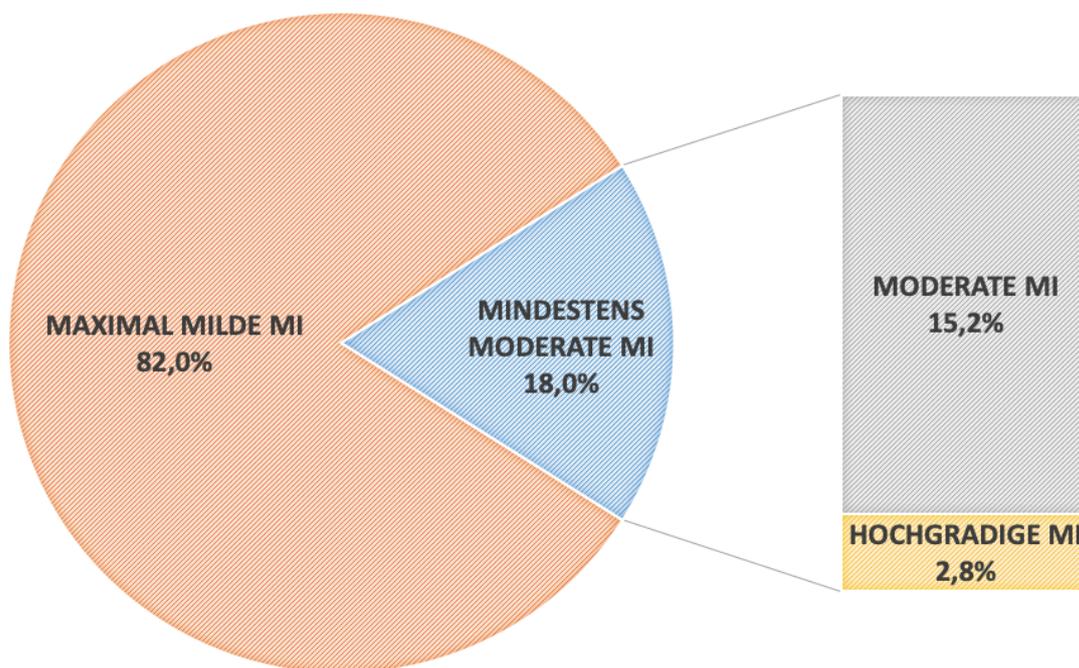


Abbildung 10: Verteilung der Schweregrade der Mitralklappeninsuffizienz (MI) in unserer Studienpopulation, MI: Mitralklappeninsuffizienz

3.2 Vergleichsanalyse

Um Variablen identifizieren zu können, welche mit dem Schweregrad der MI in Zusammenhang stehen, erfolgte zunächst eine Suche nach statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den drei Gruppen.

3.2.1 Allgemeine Charakteristika

Bei genauer Betrachtung der Patientengruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Altersdurchschnitt, welcher mit 81 ± 7 und 81 ± 5 Jahren in den Gruppen mit mindestens moderater MI etwas höher lag als im Gesamtkollektiv. Darüber hinaus überwiegt in der moderaten Gruppe der Anteil der Männer zur Vergleichsgruppe statistisch signifikant mit 58,1%. Der BMI lag hier mit $26,2\pm 4,6$ signifikant niedriger als in der Gruppe mit maximal milder MI (Tabelle 5).

Tabelle 5: Verteilung von Alter, Geschlecht und BMI zum Baseline-Zeitpunkt je nach Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, BMI: Body-Mass-Index, MI: Mitralklappeninsuffizienz

	Max. milde MI	Moderate MI	Schwere MI	P-Wert
	N=834	N=155	N=28	
Alter in Jahren	78 ± 8	$81\pm 7^*$	$81\pm 5^*$	<0,001
Männlich [n (%)]	457 (54,8)	65 (58,1)*	15 (53,6)	0,011
BMI (kg/m ²)	$27,8\pm 4,7$	$26,2\pm 4,6^*$	$26,0\pm 4,4$	<0,001

*p<0,05 vs. max. milde MI

3.2.2 Komorbiditäten und Risikofaktoren

Die Daten zur Verteilung der Begleiterkrankungen und Risikofaktoren in den drei Gruppen können in Tabelle 6 eingesehen werden. In der Kohorte mit mittelgradiger MI war der Anteil an Patient:innen mit renaler Dysfunktion (62,6% vs. 47,5%, p<0,05) sowie mit Vorhofflimmern (45,2% vs. 37,8%, p<0,05) und einem kompletten Linksschenkelblock (11,6% vs. 6,2%, p<0,05) signifikant erhöht. Dagegen war der Prozentsatz an Patient:innen mit Dyslipidämie signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe (68,4% vs. 78,1%, p=0,005). In der Kohorte mit schwerer MI waren im Vergleich zur maximal milden MI signifikant weniger Patient:innen adipös, der Anteil von Patient:innen mit Vorhofflimmern stieg dagegen auf rund 61%. Zudem erhöhte sich im Vergleich mit beiden anderen Gruppen auch der Bedarf an Defibrillator- und Schrittmacherimplantationen signifikant, so dass diese hier bei einem Viertel der Patient:innen vorhanden waren. Bezüglich der weiteren Faktoren ergaben sich keine

statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen. Eine koronare Herzkrankheit lag in allen Gruppen bei ungefähr jedem zweiten Patienten oder jeder zweiten Patientin vor (in der Vergleichsgruppe mit 56% noch etwas häufiger), dabei nahm in unserem Kollektiv der Anteil an bereits stattgehabten revaskularisierenden Interventionen mit dem Schweregrad der MI zu. Bluthochdruck und Hyperurikämie waren in allen drei Gruppen häufig präsent, wobei der Anteil an Hypertonikern mit zunehmendem Schweregrad weniger wurde.

Tabelle 6: Verteilung der Komorbiditäten zum Baseline-Zeitpunkt je nach Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz zum Baseline-Zeitpunkt, ICD: Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, Kompl.: Komplett, MI: Mitralklappeninsuffizienz

Komorbiditäten (%)	Max. milde MI	Moderate MI	Schwere MI	P-Wert
Adipositas	27,6	21,3	10,7*	0,044
Vorhofflimmern	37,8	45,2*	60,7*	0,015
Hypertension	84,1	80,6	75,0	0,285
Diabetes	36,7	27,7	28,6	0,077
Dyslipidämie	78,1	68,4*	67,9	0,019
Hyperurikämie	58,0	62,6	60,7	0,560
Periphere Gefäßerkrankung	11,4	5,8	10,7	0,115
Chron, respirat, Erkrankung	22,4	18,7	14,3	0,372
Renale Dysfunktion	47,5	62,6*	64,3	0,001
Koronare Herzkrankheit	56,1	50,3	50,0	0,355
Bekannter Myokardinfarkt	13,5	17,4	17,9	0,385
Perkutane Intervention	23,3	27,1	35,7	0,209
Bypass-Intervention	8,6	11,6	10,7	0,477
ICD- oder Schrittmacher	9,1	9,0	25,0*†	0,019
Kompl, Linksschenkelblock	6,2	11,6*	14,3	0,021

* p<0,05 vs. max. milde MI, † p<0,05 vs. moderate MI

3.2.3 Laborwerte

Da einige Laborwerte perioperativ stark variieren (z.B. C-reaktives Protein, Hämoglobin etc.), beschränkten wir uns auf die in Tabelle 7 dargestellten Parameter. Hierbei waren Kreatinin und Harnstoff in der Gruppe mit moderater MI signifikant erhöht, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate dagegen signifikant niedriger. Für das Albumin

zeigten sich in beiden Gruppen mit mindestens moderater MI signifikant niedrigere Werte als in der Vergleichsgruppe.

Tabelle 7: Verteilung der Laborwerte zum Baseline-Zeitpunkt je nach Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, MI: Mitralklappeninsuffizienz

Laborwerte	Max. milde MI	Moderate MI	Schwere MI	P-Wert
Kreatinin (mg/dl)	1,10 (0,90-1,40)	1,20 (0,97-1,58)*	1,21 (0,97-1,64)	0,005
eGFR (ml/min/1,73m ²)	62 (46-78)	52 (36-67)*	55 (36-71)	<0,001
Harnstoff (mg/dl)	42,9 (33,2-59,7)	49,1 (38,3-71,5)*	49,2 (33,9-72,5)	0,001
Albumin (g/dl)	4,3 (4,1-4,5)	4,2 (3,9-4,4)*	4,2 (3,9-4,4)*	0,007
≤4,2g/dl [n (%)]	392 (47,0)	86 (55,5)	16 (57,1)	0,100

* p<0,05 vs. max. milde MI

3.2.4 Echokardiographische Charakteristika

Beim Vergleich der echokardiographischen Baseline-Messungen fiel auf, dass die mediane linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) in den beiden Kohorten mit mindestens moderater MI signifikant erniedrigt war. Entsprechend war der Anteil an Patient:innen mit einer eingeschränkten LVEF (<50%) in der moderaten Kohorte rund 17% höher als in der Vergleichsgruppe (p<0,05). Der mediane LVMi lag in allen Gruppen mit >100 g/m² relativ hoch und stieg mit zunehmendem Schweregrad deutlich an. Beide Gruppen mit mindestens mäßiger MI zeigten hier einen signifikanten Unterschied zur Vergleichsgruppe. Weiterhin ist bei den Patient:innen mit moderater MI der Anteil mit einem erhöhten LVMi (>95 g/m² für Frauen und >115 g/m² bei den Männern) signifikant höher als in der Gruppe ohne relevante MI (70,3% vs. 51,3%, p<0,05). Betrachtet man die diastolische Dysfunktion, zeigte sich bei allen Patient:innen mit einer höhergradigen MI eine signifikante Verminderung des Prozentsatzes einer milden Dysfunktion. In der Gruppe mit moderater MI war der Anteil an einer moderaten diastolischen Dysfunktion signifikant erhöht (59,4% vs. 43,5%, p<0,05), während in der Gruppe mit hochgradiger MI der Anteil an einer schweren diastolischen Dysfunktion den beiden anderen Gruppen gegenüber signifikant erhöht war (39,3% vs. 14,2% vs. 12%, p<0,05). Der transvalvuläre

mittlere Druckgradient sowie der SVi waren bei den Patient:innen mit schwerer MI im Vergleich zu beiden anderen Gruppen signifikant verändert. Entsprechend hatten in dieser Gruppe signifikant mehr Patient:innen eine Low-gradient- und/oder eine Low-flow-Aortenklappenstenose (82,1% vs. 43,2% vs. 41,5%). Auch in der Kohorte mit moderater MI war der SVi signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe (39,8ml vs. 43,3ml, p<0,05). Tabelle 8 bietet einen Überblick über die Verteilung der beschriebenen Parameter.

Tabelle 8: Verteilung der präoperativ erhobenen echokardiographischen Parameter je nach Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, AV: Aortic valve,, AVAi: Aortic valve area index, DD: Diastolische Dysfunktion, LF AS: Low-flow Aortenklappenstenose, LG AS: Low-gradient Aortenklappenstenose, LVEF: Leftventricular Ejectionfraction, LVMi: Leftventricular mass index, Pmean: Mean pressure gradient, SVi: Strokevolume index

Echokardiographie	Max. milde MI	Moderate MI	Schwere MI	P-Wert
LVEF (IQR)	59 (52-66)	55 (45-63)*	55 (34-59)*	<0,001
LVEF<50% [n (%)]	172 (20,6)	58 (37,4)*	11 (39,3)	<0,001
LVMi (IQR)	107 (88-129)	115 (99-143)*	124 (94-152)*	<0,001
>95/115g/m ² (%)	428 (51,3)	109 (70,3)*	18 (64,3)	<0,001
Grad der DD (%)				<0,001
leicht	44,5	26,5*	10,7*	
moderat	43,5	59,4*	50,0	
schwer	12,0	14,2	39,3*†	
AVAi (cm ²)	0,42 (0,36-0,50)	0,41 (0,36-0,49)	0,45 (0,36-0,49)	0,575
AV Pmean (mmHg)	46,7 (36,7-57,4)	45,5 (35,1-56,3)	32,4 (25,5-44,6)*†	0,001
≤40mmHg	265 (31,8)	51 (32,9)	20 (71,4)*†	<0,001
Svi (ml/m ²)	43,3 (36,1-50,7)	39,8 (35,0-49,0)*	34,0 (29,7-40,5)*†	<0,001
≤35ml/m ²	175 (21,0)	38 (24,5)	16 (57,1)*†	<0,001
LG and/or LF AS (%)	346 (41,5)	67 (43,2)	23 (82,1)*†	<0,001

* p<0,05 vs. max. milde MI, † p<0,05 vs. moderate MI

3.2.5 OP-Prozedur

Der Prozentsatz an durchgeführten kathetergestützten Eingriffen stieg mit zunehmendem Schweregrad der MI an und war mit 80% der Patient:innen in der

Kohorte mit moderater MI signifikant höher als in der Vergleichsgruppe mit irrelevanter MI. Entsprechend erhielten in beiden Kohorten mit mindestens moderater MI signifikant weniger Patient:innen einen isolierten chirurgischen Aortenklappenersatz (7,1% vs. 11% vs. 22,1%, $p < 0,05$). Dieselbe Tendenz ließ sich bei der kombinierten SAVR und Bypass-Operation erahnen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Verteilung der stattgehabten OP-Prozeduren je nach Schweregrad der Mitralklappinsuffizienz zum Baselinezeitpunkt, CABG: Koronararterielle Bypass-Operation, MI: Mitralklappeninsuffizienz, SAVR: Chirurgischer Aortenklappenersatz, TAVI: Kathetergestützte Aortenklappenimplantation

OP-Prozedur [n (%)]	Max. milde MI	Moderate MI	Schwere MI	P-Wert
Aortenklappenersatz				<0,001
TAVI	521 (62,5)	124 (80,0)*	24 (85,7)	
SAVR	184 (22,1)	17 (11,0)*	2 (7,1)*	
SAVR + CABG	129 (15,5)	14 (9,0)	2 (7,1)	

* $p < 0,05$ vs. max. milde MI

3.2.6 Mortalität

Das Follow-up in der Kohorte mit hochgradiger MI war signifikant kürzer als bei den Patient:innen ohne relevante MI, weitere Ergebnisse in dieser Kohorte waren statistisch nicht signifikant. Vergleicht man die Sterblichkeit zwischen den anderen beiden Gruppen, fiel eine signifikante Erhöhung der Gesamtmortalität bei den Patient:innen mit moderater MI ins Auge (47,1% vs. 32,5%, $p < 0,05$). Weiterhin waren auch die Krankenhaus- (7,1% vs. 2,3%, $p < 0,05$) und die 30-Tages-Mortalität (9,7% vs. 3,0%, $p < 0,05$) signifikant erhöht. Die Untersuchungen zur längerfristigen Sterblichkeit ergaben allerdings p -Werte $> 0,05$ und auch die Unterschiede bezüglich das Auftretens weiterer unerwünschter Ereignisse zeigten sich nicht als signifikant. Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse des Gruppenvergleichs.

Tabelle 10: Verteilung der Mortalitäten im Follow-up je nach Schweregrad der MI, MI: Mitralklappeninsuffizienz

Follow-Up	Max. milde MI	Moderate MI	Schwere MI	P-Wert
Dauer des Follow-Ups in Monaten (IQR)	32 (14-61)	30 (14-50)	23 (10-31)*	0,027
Gesamtmortalität [n (%)]	271 (32,5)	73 (47,1)*	9 (32,1)	0,002
Krankenhausmortalität [n (%)]	19 (2,3)	11 (7,1)*	9 (7,1)	0,003
30-Tages-Mortalität [n (%)]	25 (3,0)	15 (9,7)*	2 (7,1)	<0,001
6-Monats-Mortalität [n (%)]	76 (9,1)	18 (11,6)	2 (7,1)	0,567
1-Jahres-Mortalität [n (%)]	100 (12,0)	22(14,2)	3 (10,7)	0,721
2-Jahres-Mortalität [n (%)]	134 (16,1)	35 (22,6)	4 (14,3)	0,130

*p<0,05 vs. max. milde MI

3.3 Untersuchung der Kovariablen auf ihre Relevanz bezüglich des Outcomes

Die weitere Untersuchung der oben genannten, mit dem Schweregrad der MI assoziierten Kovariablen auf eine gleichzeitige Assoziation mit der Gesamtmortalität ergab signifikante Ergebnisse für das gewählte Aortenklappenersatzverfahren, eine Nierenfunktionsstörung, einen erniedrigten Albuminspiegel, eine linksventrikuläre Hypertrophie, eine schwere diastolische Dysfunktion sowie für eine Low-gradient und/oder Low-flow-Aortenklappenstenose. Einen Überblick über die genannten Variablen und deren p-Werte bietet Tabelle 11.

Tabelle 11: Assoziation von OP-Prozedur, renaler Dysfunktion, linksventrikulärer Hypertrophie und schwerer diastolischer Dysfunktion mit der Gesamtmortalität in Aortenklappenersatz-Patient:innen, CABG: Koronararterielle Bypass-Operation, DD: Diastolische Dysfunktion, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, LF AS: Low-flow Aortenklappenstenose, LG AS: Low-gradient Aortenklappenstenose, LVMi: Linksventrikulärer Massenindex, SAVR: Chirurgischer Aortenklappenersatz, TAVI: Kathetergestützte Aortenklappenimplantation

	Ereignisse/Total	Mortalität (%)	Alters- und Geschlechtsadjustierte HR (95% CI)	P-Wert
OP-Prozedur				
SAVR	35/203	17,2	Referenz	
SAVR + CABG	38/145	26,2	1,406 (0,887-2,228)	0,147
TAVI	280/669	41,9	5,097 (3,363-7,723)	<0,001
eGFR				
≥60ml/min/1,73m ²	144/506	28,5	Referenz	
<60ml/min/1,73m ²	209/511	40,9	1,605 (1,287-2,002)	<0,001
Albumin				
>4,2 g/dl	140/523	26,8		
≤4,2 g/dl	213/494	43,1	1,639 (1,322-2,032)	<0,001
LVMi				
<95/115g/m ²	129/462	27,9	Referenz	
>95/115g/m ²	224/555	40,4	1,346 (1,083-1,672)	0,007
DD				
Nicht-schwer	295/884	33,4	Referenz	
Schwer	58/133	43,6	1,389 (1,047-1,842)	0,023
LG- and/or LF-AS				
Nein	182/581	31,3	Referenz	
Ja	171/436	39,2	1,489 (1,208-1,837)	<0,001

3.4 Multivariate Cox-Regressions-Analyse

Unter Adjustierung der statistischen Messung für Alter, Geschlecht, BMI, Vorhofflimmern und Dyslipidämie blieb die mindestens moderate MI unabhängig mit einem erhöhten Gesamtmortalitätsrisiko assoziiert. So haben unter Bereinigung der beeinflussenden Kovariablen Patient:innen mit mäßiger oder schwerer MI ein 34% höheres Gesamtmortalitätsrisiko (HR=1,341, 95% CI 1,031- 1,746, p=0,029). Die Ergebnisse für die hochgradige MI alleine zeigten mit einer HR von 1,521 denselben

Trend, erreichten bei verhältnismäßig niedriger Fallzahl statistisch aber nicht das Signifikanzniveau. Die Ergebnisse für die multivariate Analyse nach MI-Schweregrad zeigt Tabelle 12. Die nach dem OP-Verfahren stratifizierte Subgruppenanalyse offenbarte, dass die moderate MI nur für Patient:innen, die einen chirurgischen Klappenersatz in Kombination mit einem Bypass erhielten, eine unabhängige Determinante der Gesamtmortalität blieb. In dieser Subgruppe war das Mortalitätsrisiko unter Bereinigung um die anderen Kovariablen jedoch deutlich erhöht (HR=2,597, 95% CI 1,105-6,105, p=0,029). Erhielten die Patient:innen dagegen einen isolierten chirurgischen oder endovaskulären Eingriff, war die MI nicht unabhängig mit dem Outcome assoziiert. Weiterhin zeigte die Analyse auf, dass die mittelgradige MI nur in der Subgruppe mit einem Albumin >4,2g/dl eine unabhängige Determinante war (HR=1,719, p=0.012). Bei Patient:innen ohne schwere diastolische Dysfunktion sowie nicht vorhandener Low-gradient und/oder Low-flow-AS zeigte sich zwar ein Trend hin zu einer Korrelation der MI mit dem Outcome, jedoch waren die Ergebnisse unter Adjustierung an die anderen untersuchten Subgruppen-Parameter statistisch nicht mehr signifikant. Die ausführlichen Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressions-Analyse zeigt Tabelle 13. Zudem erfolgte eine Verbildlichung der Überlebensunterschiede in der univariaten Analyse mittels Kaplan-Meier-Kurven (Abbildungen 11-13).

Tabelle 12: Multivariate Cox-Regressions-Analyse zur Vorhersage der Gesamtmortalität bei AVR-Patient:innen je nach MI-Schweregrad, HR: Hazard Ratio, MI: Mitralklappeninsuffizienz

MI-Grad	Ereignisse/Total	Mortalität (%)	HR (95% CI)	P-Wert
Maximal mild	271/834	32,5	Referenz	
Moderat	73/155	47,1	1,341 (1,031-1,746)*	0,029
Hochgradig	8/28	32,1	1,521 (0,779-2,968) ^o	0,219

*adjustiert an Alter, Geschlecht, BMI, Vorhofflimmern und Dyslipidämie
^oAlters- und geschlechtsadjustiert

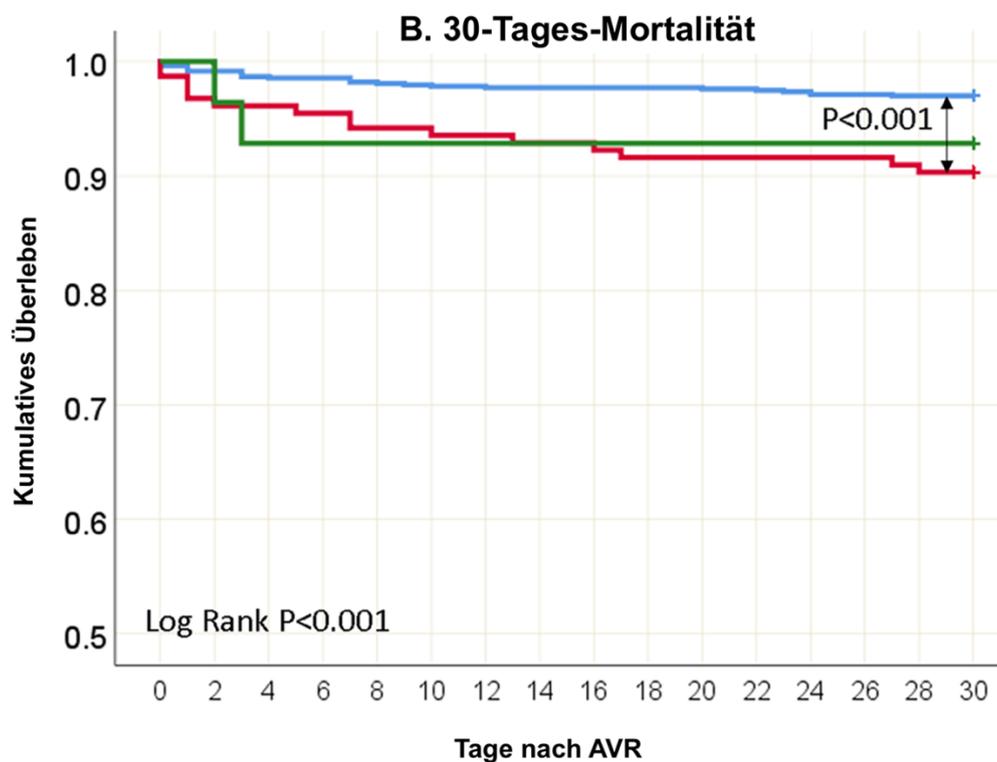
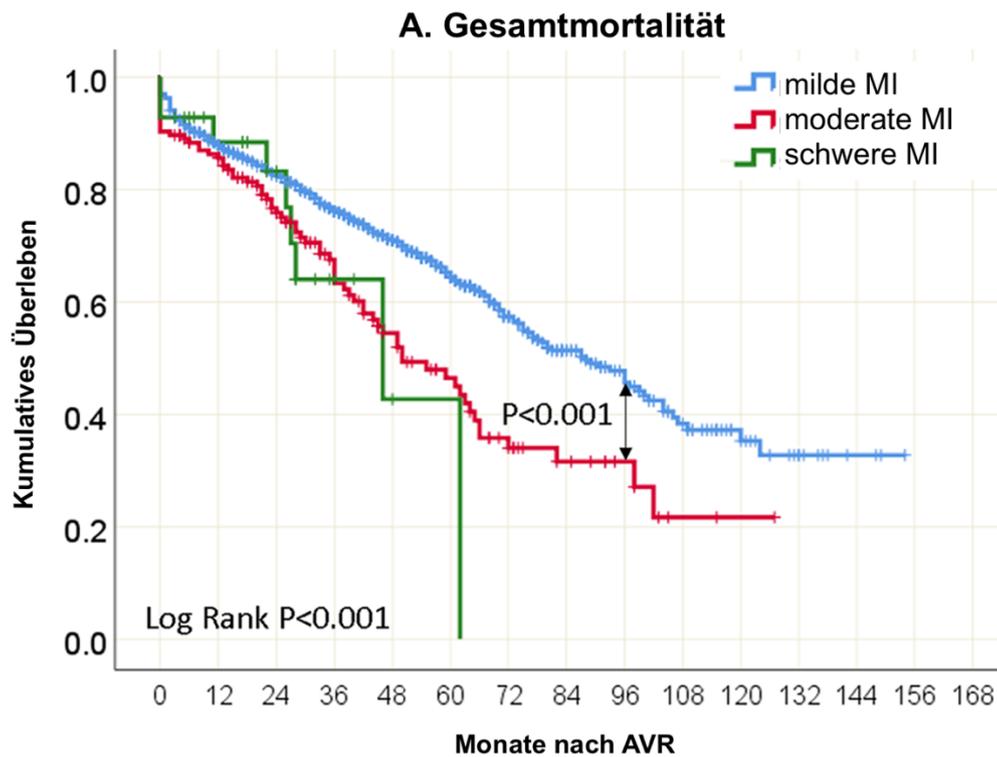


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Verdeutlichung der Überlebensunterschiede bezogen auf die Gesamtmortalität und 30-Tages-Mortalität je nach Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, MR: Mitral regurgitation (Mitralklappeninsuffizienz), AVR: Aortenklappenersatz (Urheberin ist Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg)

Tabelle 13: Multivariate Cox-Regressions-Analyse zur Vorhersage der Gesamtmortalität bei Aortenklappenersatz-Patient:innen mit moderater im Vergleich zur maximal milden Mitralklappeninsuffizienz in den verschiedenen Subgruppen, Abkürzungen siehe Tabelle 11

	Maximal milde MI		Moderate MI		P-Wert	HR (95% CI) alters- und geschlechtsadjustiert	P-Wert	HR (95% CI) alters-, geschlechts-, BMI-, VHF- und Dyslipidämieadjustiert	P-Wert	^{a-d} Adjustierte HR (95% CI)	P-Wert
	Ereignisse/ Total	Mortalität (%)	Ereignisse/ Total	Mortalität (%)							
OP-Prozedur											
SAVR	33/184	17,9	2/17	11,8	0,742	0,556 (0,133-2,326)	0,421				
SAVR + CABG	30/129	23,3	8/14	57,1	0,011	3,717 (1,661-8,316)	0,001	3,426 (1,513-7,757)	0,003	^a 2,597 (1,105-6,105)	0,029
TAVI	208/521	39,9	63/61	50,8	0,033	1,187 (0,895-1,575)	0,235				
eGFR											
≥60ml/min/1,73m ²	116/438	26,5	25/58	43,1	0,008	1,515 (0,979-2,345)	0,062	1,486 (0,959-2,302)	0,076		
<60ml/min/1,73m ²	155/396	39,1	48/97	49,5	0,064	1,265 (0,911-1,756)	0,160				
Albumin											
>4,2 g/dl	108/442	24,4	30/69	43,5	0,001	1,841 (1,215-2,789)	0,004	1,841 (1,215-2,789)	0,004	^b 1,719 (1,128-2,621)	0,012
≤4,2 g/dl	163/392	41,6	43/86	50,0	0,153						
LVMi											
<95/115g/m ²	108/406	26,6	18/46	39,1	0,072	1,289 (0,800-2,075)	0,297				
>95/115g/m ²	163/428	38,1	55/109	50,5	0,019	1,354 (0,992-1,850)	0,056	1,304 (0,953-1,784)	0,097		
DD											
Nicht-schwer	229/734	31,2	59/133	44,4	0,003	1,368 (1,022-1,830)	0,035	1,341 (1,002-1,796)	0,049	^c 1,199 (0,893-1,610)	0,227
Schwer	42/100	42,0	14/22	63,6	0,065	1,348 (0,724-2,507)	0,346				
LG- and/or LF-AS											
Nein	138/488	28,3	42/88	47,7	<0,001	1,487 (1,047-2,110)	0,027	1,487 (1,047-2,110)	0,027	^d 1,265 (0,885-1,809)	0,197
Ja	133/346	38,4	31/67	46,3	0,231						

^a adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Vorhofflimmern (VHF), Dyslipidämie, eGFR, Albumin, LVMi, schwere DD und LG- and/or LF-AS
^b adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Vorhofflimmern (VHF), Dyslipidämie, OP-Prozedur, eGFR, LVMi, schwere DD und LG- and/or LF-AS
^c adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Vorhofflimmern (VHF), Dyslipidämie, OP-Prozedur, eGFR, Albumin, LVMi und LG- and/or LF-AS
^d adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Vorhofflimmern (VHF), Dyslipidämie, OP-Prozedur, eGFR, Albumin, LVMi und schwere DD

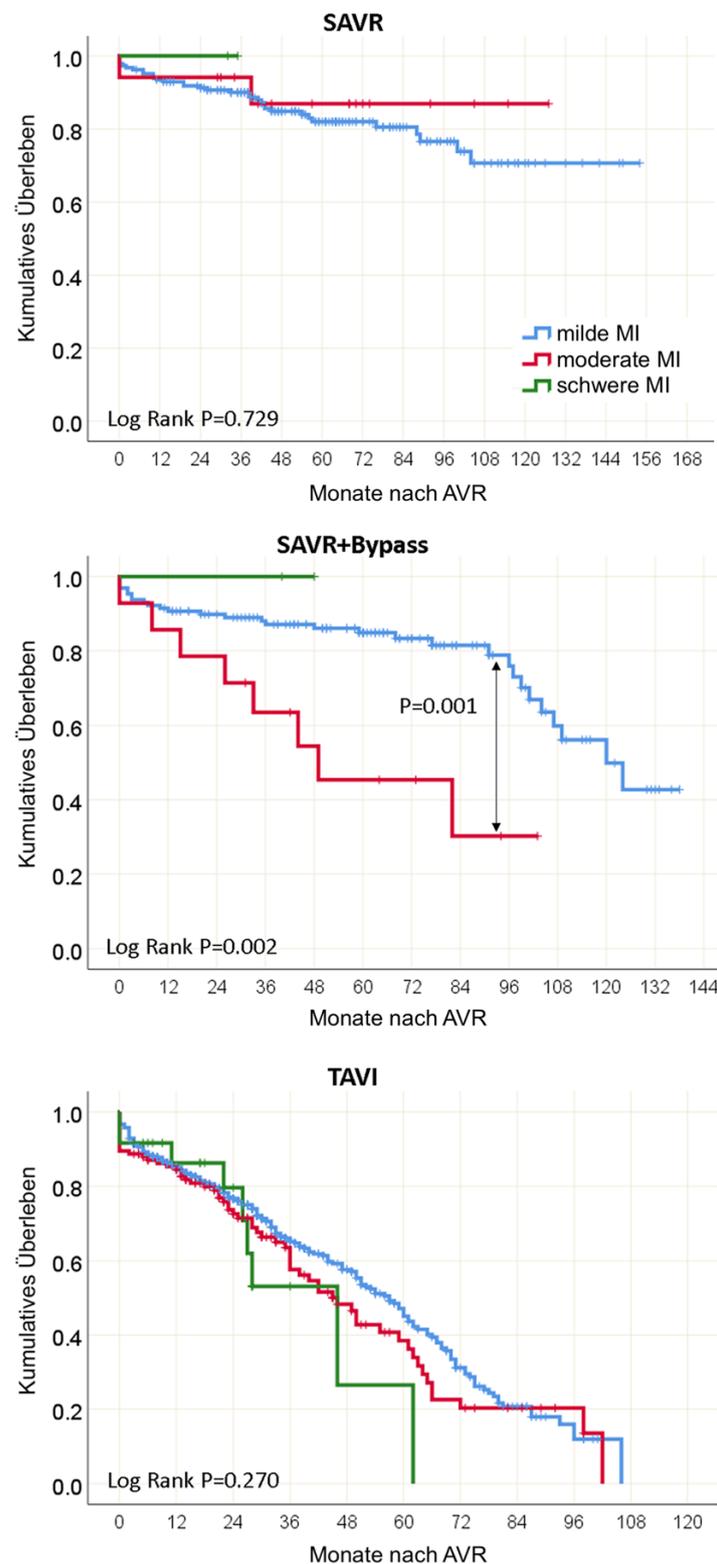


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Verdeutlichung des Überlebensunterschieds bezogen auf die verschiedenen OP-Verfahren je nach Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, AVR: Aortenklappenersatz, SAVR: Chirurgischer Aortenklappenersatz, TAVI: Kathetergestützte Aortenklappenimplantation (Urheberin ist Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg)

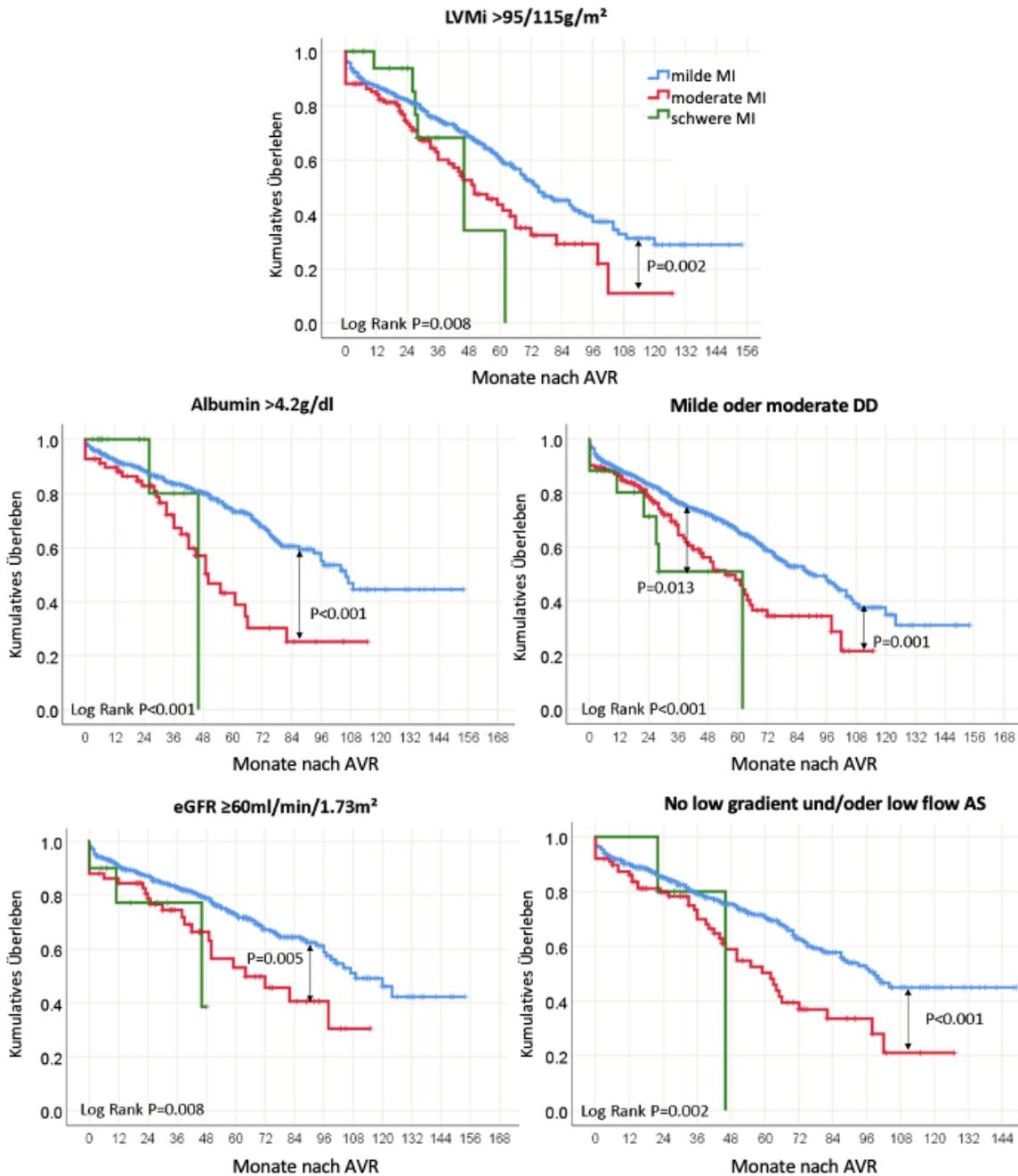


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Verdeutlichung des Überlebensunterschieds bezüglich der verschiedenen Subgruppen je nach Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, AS: Aortenklappenstenose, AVR: Aortenklappenersatz, DD: Diastolische Dysfunktion, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, LVMi: Linksventrikulärer Massenindex (Urheberin ist Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg)

4 Diskussion

Um konkrete Empfehlungen bezüglich des Managements einer begleitenden moderaten MI zum Zeitpunkt eines Aortenklappenersatzes treffen zu können, müssen zunächst zwei übergreifende Fragen geklärt werden: Erstens, ob eine unbehandelte MI ein unabhängiger Prädiktor des Outcomes der AVR-Patient:innen ist und zweitens inwieweit der Aortenklappenersatz den postoperativen Schweregrad der MI zu beeinflussen vermag.^{29,44} Unsere Studie zielte darauf ab, die erste Frage besser beantworten zu können, indem wir herausfinden, ob eine begleitende mindestens moderate MI bei unseren 1017 zwischen 2006 und 2018 bei uns im Hause untersuchten Aortenklappenersatz-Patient:innen das Outcome negativ beeinflusst hat. Unsere Hauptergebnisse waren dabei:

- Eine begleitende moderate MI ist bei AVR-Patient:innen eine unabhängige Determinante der Gesamtmortalität. Beim Vergleich der Kohorten mit unterschiedlichem MI-Schweregrad zeigten sich zudem signifikante Unterschiede für die Krankenhaus- und die 30-Tages-Mortalität.
- Der prognostische Wert der MI variiert dabei mit der AVR-Prozedur. Die moderate Insuffizienz ist bei einer Kombinationsoperation aus SAVR+CABG unabhängig mit dem Outcome assoziiert, wohingegen bei den isolierten SAVR- und TAVI-Patient:innen keine Assoziation festgestellt werden konnte.
- Der prognostische Wert variiert auch mit dem Albuminspiegel der Patient:innen. Eine unabhängige Assoziation mit dem Outcome konnte nur gezeigt werden, wenn dieser >4,2 g/dl lag.

4.1 Prognostischer Wert der Mitralklappeninsuffizienz

Unser Ergebnis steht im Gegensatz zu einigen Studien, die nur einen minimalen oder keinen Einfluss der MI auf die kurzfristige Mortalität beschreiben. Allerdings haben diese Forschungsarbeiten auch nur sehr kleine Patientengruppen untersucht.^{29,46,60-62} So konnten zum Beispiel Absil et al. bei einem Vergleich zwischen zwei Gruppen mit jeweils 58 Patient:innen mit einer moderaten bis hochgradigen MI oder mit einer nicht

moderaten MI keinerlei signifikante Unterschiede bezüglich der Morbidität oder Mortalität finden.^{29,46} Dagegen steht das Ergebnis einer Studie von Barreiro et al., welche in einer multivariaten Analyse eine unabhängige Assoziation der MI mit einer erhöhten Mortalität zeigen konnte. 40% der 338 Patient:innen überlebten mit maximal milder MI im Gegensatz zu nur 15% bei den 70 Patient:innen mit moderater MI ($p=0,04$).^{29,30} Weiterhin berichteten auch Caballero-Borrego et al. von einer erhöhten perioperativen Morbidität (Infektionen, Nierenversagen, niedrige Herzleistung) und Mortalität bei 153 Patient:innen mit perioperativer nicht-hochgradiger MI.^{29,48} Coutinho et al. fanden zwar keine unabhängige Assoziation zur Mortalität, allerdings war das langfristige Überleben bei Patient:innen mit einer persistierenden MI nach AVR deutlich schlechter (HR 4,9, $p=0,001$).⁴⁹ Ebenso berichten Schubert et al. von einem verbesserten Überleben derjenigen, bei denen sich die MI infolge des AVRs im Schweregrad reduzierte.⁵² Auch in der sehr aktuellen Studie von Murai et al. zeigte sich ein signifikant schlechteres Outcome bei Patient:innen mit schwergradiger AS und begleitender mindestens moderater MI, unabhängig davon ob diese einen Aortenklappenersatz erhielten oder konservativ behandelt wurden. Jedoch konnte nach Adjustierung für gewisse Einflussfaktoren keine unabhängige Assoziation der mindestens moderaten MI mit dem Outcome festgestellt werden.⁶³ Unser Ergebnis entspricht am ehesten dem der Studie von Barbanti et al., welche eine erhöhte 2-Jahres-Mortalität bei den Patient:innen mit chirurgischem AVR und mindestens moderater MI feststellten (adjustierte HR 1,73, 1,01-2,96 95% CI), wohingegen keine unabhängige Auswirkung auf die Mortalität der TAVI-Patient:innen festgestellt werden konnte.⁴⁷

Der Vergleich mit den bisher bestehenden Studien und das Erheben einer klaren Behandlungsempfehlung wird durch die Tatsache erschwert, dass die Einschlusskriterien, die Gruppeneinteilung nach dem MI-Schweregrad, das methodische Vorgehen bei dem sowieso relativ subjektiven Grading der MI sowie der Einsatz von Aortenklappenprothesen von Studie zu Studie stark variieren. Zudem haben bisher nur wenige Arbeiten eine multivariate Analyse angeführt.^{37,44}

Insgesamt liefert diese Studie dennoch weitere Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der perioperativen MI und der Prognose der AVR-Patient:innen. Im Hinblick

auf die Patientenzahl mit 155 eingeschlossenen Patient:innen mit moderater MI ist sie den meisten bisherigen Studien überlegen und das signifikante Ergebnis für eine Beeinflussung des Outcomes durch die moderate MI in der multivariaten Analyse nach sorgfältiger Herausarbeitung der beeinflussenden Kovariablen ist besonders hervorzuheben.

4.2 Abhängigkeit des prognostischen Werts von OP-Prozedur und Albumin

Auch bei Barbanti et al. wurde ein direkter Vergleich zwischen einem chirurgischen und kathetergestützten OP-Verfahren gezogen. Dabei beziehen sich die Ergebnisse auf die Studienpopulation der PARTNER-A-Studie, in der TAVI und chirurgischer Aortenklappenersatz miteinander verglichen wurden. In diesem Fall konnte keine Assoziation mit dem Outcome der TAVI-Patient:innen festgestellt werden, wohl aber bei einem chirurgischen Aortenklappenersatz.^{20,47} Hiermit stimmen unsere Ergebnisse teilweise überein. So konnte bei uns ebenfalls kein prognostischer Wert der MI für TAVI-Patient:innen deklariert werden, jedoch war die MI bei einer kombinierten SAVR- und Bypassoperation signifikant mit dem Outcome assoziiert, nicht aber beim isolierten chirurgischen SAVR. Dies ist ein entscheidender Unterschied zu der Forschungsarbeit von Barbanti et al., denn in der PARTNER Kohorte wurden SAVR-Patient:innen, die eine koronare Revaskularisation benötigten, ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden in der PARTNER Studie im Gegensatz zu unserer Arbeit auch einige Patient:innen eingeschlossen, die parallel eine Operation der Mitralklappe erhielten.²⁰ Freitas-Ferraz et al. fanden in ihrer Arbeit bei 308 Patient:innen, die aufgrund einer Low-flow-low-gradient AS eine TAVI erhielten, keinen Einfluss einer mindestens moderaten MI auf die Mortalität (HR 1,34 95% CI 0,72-2,48).⁵⁰ Hingegen fanden Sannino et al. in einer Metaanalyse von 13 Studien bei TAVI-Patient:innen mit mindestens moderater MI eine signifikante Erhöhung der Gesamtmortalität nach 30 Tagen, einem Jahr und zwei Jahren.⁶⁴ Diverse Unterschiede in den Einschlusskriterien sowie Operationsverfahren und verwendeten Materialien schränken die Vergleichbarkeit der Studien erneut stark ein. In unserer Kohorte könnte der Unterschied zwischen den Patient:innen, die einen reinen AVR erhielten, und denjenigen mit zusätzlicher Bypassoperation in der Ätiologie

der MI liegen. Bei Patient:innen, die aufgrund einer schweren koronaren Herzkrankheit eine operative Revaskularisation benötigen, liegt es nahe, dass bei den meisten dieser Patient:innen eine ischämische Pathogenese vorherrschend ist. Hypothetisch könnte insofern von einem Unterschied zwischen ischämischer und nichtischämischer Kardiomyopathie ausgegangen werden, als sowohl mögliches hibernating Myokardium als auch vorbestehende Infarktfolgen ein deutlich anderes Therapie-Ansprechen erwarten lassen. Ob dies jedoch der entscheidende Faktor für einen Zusammenhang mit dem Outcome darstellt, muss weiter untersucht werden.

Eine Hypoalbuminämie ist schon lange für eine unabhängige Assoziation mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität nach kardialen Eingriffen bekannt.⁶⁵ In einigen neueren Studien konnte nun gezeigt werden, dass der präoperative Serumalbuminspiegel auch bei TAVI-Patient:innen mit der Mortalität assoziiert ist und somit als wichtiger präoperativer Marker für ein erhöhtes Operationsrisiko fungiert.⁶⁶⁻⁷⁰ Hinter dieser Erkenntnis steht die Tatsache, dass Albumin eine wichtige Bestimmungsgröße des onkotischen Drucks in den Blutgefäßen ist und somit bei perioperativen Flüssigkeitsverschiebungen eine entscheidende Rolle spielen kann. Darüber hinaus gibt das in der Leber synthetisierte und im Blut allgegenwärtige Albumin einen Überblick über den Ernährungszustand und kann als Akute-Phase-Protein als Indikator für chronische Krankheit dienen. Insgesamt liegt es nahe, dass Patient:innen mit einem zu niedrigen Albuminspiegel mit mehr Komorbiditäten belastet sind. All diese genannten Faktoren wirken sich auf das operative Outcome der Patient:innen aus.⁶⁶ Dies könnte auch erklären, warum eine Hypoalbuminämie in unserer Studie den prognostischen Wert der MI mindert.

4.3 Einfluss auf den klinischen Alltag

Im Hinblick auf die Frage nach dem prognostischen Wert der MI ist unsere Studie zwar ein wichtiger Schritt in Richtung einer Antwort, dennoch wird die Aussagekraft durch die mangelnde Vergleichbarkeit mit anderen Studien eingeschränkt. Auch in Bezug auf die Verbesserung einer MI nach Entlastung der Aortenklappenstenose bleibt eine individuelle Vorhersage für die Patient:innen schwierig. Momentan fehlt es

insbesondere an randomisiert kontrollierten Studien, um eine sichere Aussage darüber treffen zu können, ob eine begleitende mittelgradige MI zum Zeitpunkt des Aortenklappenersatzes mitbehandelt werden sollte.³⁷

Beim Vergleich unterschiedlicher Aortenklappenersatzverfahren kamen auch weitere Studien zu dem Ergebnis, dass die Bedeutung der begleitenden MI je nach Interventionsverfahren unterschiedlich ist und diese vor allem bei einem kathetergestützten Ansatz nicht mit einem schlechteren Outcome assoziiert zu sein scheint.^{47,50} Wie Barbanti et al. schlussfolgern auch wir daraus, dass die TAVI bei ausgewählten Patient:innen mit kombiniertem Aorten- und Mitralklappenvitium eine sinnvolle Option sein kann.⁴⁷ In unserer Studie ist bei einer Kombination aus SAVR und Bypass die perioperative MI mit einem extrem erhöhten Risiko für die Gesamtmortalität verknüpft. Dies suggeriert, dass bei AVR-Patient:innen, die gleichzeitig sowohl an einer koronaren Herzkrankheit als auch an einer relevanten MI leiden, der Aortenklappenersatz so früh wie möglich in Erwägung gezogen werden sollte. Zudem könnte, wenn eine solche Operation geplant ist, eine begleitende MI zur Risikostratifizierung herangezogen werden.

Hinsichtlich der Abhängigkeit der prognostischen Aussagekraft der moderaten MI von dem Albuminspiegel der Patient:innen können wir schlussfolgern, dass vor allem ein zu niedriges Albumin eine wichtige Rolle in der Risikostratifizierung der AS-Patient:innen spielt. Ist der Albuminspiegel jedoch normal, könnte eine begleitende MI als unabhängiger Prädiktor des Outcomes zusätzlich in die Risikostratifizierung miteinbezogen werden.

4.4 Limitationen der Studie

Unsere retrospektive Studie unterliegt aufgrund des beobachtenden Designs gewissen Nachteilen. So können unter anderem kausale Zusammenhänge nicht eindeutig nachgewiesen werden und es kann zu einer Stichprobenverzerrung kommen.^{71,72}

Da es sich bei der Kombination aus Aortenklappenstenose und begleitender Mitralklappeninsuffizienz um ein sehr häufiges Krankheitsbild handelt (siehe Einleitung), wäre eine größere MI-Kohorte wünschenswert, auch wenn es sich in unserer Studie

bislang mit um das größte Patientenkollektiv handelt. Unser Follow-up ist im Vergleich zu anderen Studien zeitlich verhältnismäßig kurz und enthielt keine Erhebung der Todesursache. Die uns vorliegenden Daten erlaubten keine ausreichende Analyse von Morphologie oder Funktion der Mitralklappe, um die zugrunde liegende Ätiologie sicher identifizieren zu können. Demnach wurden alle MI-Patient:innen ungeachtet ihres Mechanismus (primär/sekundär sowie funktionell/ischämisch) eingeschlossen, was eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien sowie einen Rückschluss auf einen Einfluss der verschiedenen Ätiologien auf die Ergebnisse deutlich einschränkt. Auch die unterschiedlichen Prothesen wurden in unserer Studie nicht erfasst, wodurch eine von den Prothesen abhängige Veränderung der Ergebnisse nicht auszuschließen ist. Es erfolgte außerdem keine Untersuchung zur Veränderung des Schweregrades der MI nach Aortenklappenersatz, dies könnte in einer weiteren Studie thematisiert werden, um gegebenenfalls weitere prozedurale Unterschiede und Auswirkungen auf das Outcome aufzudecken.

5 Zusammenfassung

Die Prävalenz einer zum Operationszeitpunkt einer Aortenklappenstenose begleitend vorliegenden mindestens moderaten Mitralklappeninsuffizienz ist hoch, dennoch gibt es in diesem Fall bisher keine evidenzbasierten Handlungsempfehlungen für die Entscheidung über eine operative oder konservative Behandlung der moderaten MI.²⁹ Dies liegt unter anderem daran, dass die Frage zum prognostischen Wert der MI bisher nicht geklärt werden konnte.^{37,44} Unsere Studie hatte das Ziel, diesen Zusammenhang weiter zu untersuchen und so zu einer Konsensfindung beizutragen. Darüber hinaus wollten wir herausfinden, ob der prognostische Wert der MI von bestimmten Patientencharakteristika abhängig ist. Unsere retrospektive Studie untersuchte 1017 Patient:innen mit hochgradiger AS, die in unserem Haus einen chirurgischen oder kathetergestützten Aortenklappenersatz erhielten (20% SAVR, 14,3% SAVR + CABG, 65,8% TAVI). Eine moderate bis hochgradige MI konnte bei 183 Patient:innen (18%) festgestellt werden, davon hatten 155 Patient:innen (15,2%) eine moderate MI. In der multivariaten Cox-Regression blieb die moderate MI im Vergleich zu einer maximal milden MI unter Adjustierung für Alter, Geschlecht, BMI, Vorhofflimmern und Dyslipidämie unabhängig mit einem erhöhten Gesamtmortalitätsrisiko assoziiert (HR=1,341, 95% CI 1,031- 1,746, p=0,029). Eine nach den verschiedenen Aortenklappenersatzverfahren stratifizierte Subgruppen-Analyse konnte zeigen, dass die mindestens moderate MI nur in der Subgruppe mit Kombination von SAVR und CABG eine unabhängige Determinante der Gesamtmortalität blieb (HR=2,597, 95% CI 1,105- 6,105, p=0,029). Weiterhin war die moderate MI auch in der Subgruppe mit normalem Albuminspiegel eine unabhängige Determinante der Gesamtmortalität (HR=1,719, p=0,012), nicht jedoch wenn das Albumin $\leq 4,2$ g/dl lag. Dies könnte bedeuten, dass eine begleitende Mitralklappeninsuffizienz vor allem bei Patient:innen, die einen Kombinationseingriff aus SAVR und CABG erhalten sollen, sowie bei Patient:innen mit normalem Albuminspiegel, in die Risikostratifizierung miteinfließen sollte. Zudem könnten Patient:innen mit zusätzlich vorliegender koronarer Herzkrankheit aufgrund des erhöhten Gesamtmortalitätsrisikos bei einer Kombination von SAVR und CABG von einer möglichst frühen Durchführung des Aortenklappenersatzes profitieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*. 2006;368(9540):1005-1011.
2. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*. 2003;24(13):1231-1243.
3. Widder J, Bauersachs J. Therapie der Aortenklappenstenose. *Der Internist*. 2014;55(12):1391-1399.
4. Flachskampf F, Daniel W. Aortenstenose. *Der Internist*. 2004;45(11):1281-1292.
5. Franke A, Kühl HP. Diagnose und Schweregradbeurteilung bei Aortenklappenstenose. *Herz* 2006;31(7):644-649.
6. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Herold; 2019. 166-180
7. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739-2791.
8. Ten Freyhaus H, Baldus S. Paradoxe Low-flow-low-gradient-Aortenstenose. *Der Internist*. 2016;57(4):317-322.
9. Lauten A, Figulla HR, Moellmann H, et al. TAVI for low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved or reduced ejection fraction: a subgroup analysis from the German Aortic Valve Registry (GARY). *EuroIntervention*. 2014;10(7):850-859.
10. Baumgartner H, Walther T. Aortic Stenosis. In: Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW, eds. *ESC CardioMed*. 3 ed. Oxford: Oxford University Press; 2018.
11. Kleikamp G, Maleszka A, Zittermann A, Körfer R. Standardtherapie der Aortenklappenstenose: Indikation und Ergebnisse. *Herz*. 2006;31(7):670-675.
12. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(1):1-23.
13. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(4):25-197.
14. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006;82(6):2111-2115.
15. Misfeld M, Akhyari P. Chirurgischer Aortenklappenersatz. *Zeitschrift für Herz-, Thorax-und Gefäßchirurgie*. 2013;27(3):158-165.
16. Lange R. Herzchirurgie. In: Siewert JR, Stein HJ, eds. *Chirurgie*. 9 ed. Heidelberg: Springer; 2012:397-426.
17. Steffel J, Luescher T. *Herz-Kreislauf*. 2 ed. Heidelberg: Springer; 2014. 83-97

18. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(9):611-617.
19. Webb J, Gerosa G, Lefèvre T, et al. Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):2235-2243.
20. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(23):2187-2198.
21. Siontis GC, Praz F, Pilgrim T, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal*. 2016;37(47):3503-3512.
22. Nickenig G, Mohr F, Kelm M, et al. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie–Herz-und Kreislaufforschung–und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz-und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe*. 2013;7(2):76-90.
23. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *The Lancet* 2009;373(9672):1382-1394.
24. Rosenhek R, De Bonis M. Mitral regurgitation. In: Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW, eds. *ESC CardioMed*. 3 ed. Oxford: Oxford University Press; 2018.
25. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *The Lancet*. 2006;367(9507):356-367.
26. Grigioni F, Avierinos J-F, Ling LH, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(1):84-92.
27. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, et al. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Der Kardiologe*. 2013;7(2):91-104.
28. Unger P, Rosenhek R, Dedobbeleer C, Berrebi A, Lancellotti P. Management of multiple valve disease. *Heart*. 2011;97(4):272-277.
29. Unger P, Dedobbeleer C, Van Camp G, Plein D, Cosyns B, Lancellotti P. Mitral regurgitation in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. *Heart*. 2010;96(1):9-14.
30. Barreiro CJ, Patel ND, Fitton TP, et al. Aortic valve replacement and concomitant mitral valve regurgitation in the elderly: impact on survival and functional outcome. *Circulation*. 2005;112(9):443-447.
31. Ruel M, Kapila V, Price J, Kulik A, Burwash IG, Mesana TG. Natural history and predictors of outcome in patients with concomitant functional mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement. *Circulation*. 2006;114(1_supplement):541-546.

32. Witberg G, Codner P, Landes U, et al. Effect of Transcatheter Aortic Valve Replacement on Concomitant Mitral Regurgitation and Its Impact on Mortality. *Cardiovascular Interventions*. 2021;14(11):1181-1192.
33. Harling L, Saso S, Jarral OA, Kourliouros A, Kidher E, Athanasiou T. Aortic valve replacement for aortic stenosis in patients with concomitant mitral regurgitation: should the mitral valve be dealt with? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2011;40(5):1087-1096.
34. Lansac E, Lim KH, Shomura Y, et al. Dynamic balance of the aortomitral junction. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2002;123(5):911-918.
35. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD, Stewart WJ. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(2):305-310.
36. Benfari G, Clavel M-A, Nistri S, et al. Concomitant mitral regurgitation and aortic stenosis: one step further to low-flow preserved ejection fraction aortic stenosis. *European Heart Journal*. 2018;19(5):569-573.
37. Unger P, Tribouilloy C. Aortic Stenosis with Other Concomitant Valvular Disease: Aortic Regurgitation, Mitral Regurgitation, Mitral Stenosis, or Tricuspid Regurgitation. *Cardiology Clinics*. 2020;38(1):33-46.
38. Raissuni Z, Abourazzak A, Hara L, Zarzur J, Cherti M. Prise en charge de la maladie polyvalvulaire. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2018;67(1):32-40.
39. Mueller XM, Tevæearai HT, Stumpe F, et al. Long-term results of mitral-aortic valve operations. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1998;115(6):1298-1309.
40. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2—isolated valve surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009;88(1):23-42.
41. Rankin JS, He X, O'Brien SM, et al. The Society of Thoracic Surgeons risk model for operative mortality after multiple valve surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013;95(4):1484-1490.
42. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(2):252-289.
43. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):57-185.
44. Sannino A, Grayburn PA. Mitral regurgitation in patients with severe aortic stenosis: diagnosis and management. *Heart*. 2018;104(1):16-22.

45. Khawaja M, Williams R, Hung J, et al. Impact of preprocedural mitral regurgitation upon mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for severe aortic stenosis. *Heart*. 2014;100(22):1799-1803.
46. Absil B, Dagenais F, Mathieu P, et al. Does moderate mitral regurgitation impact early or mid-term clinical outcome in patients undergoing isolated aortic valve replacement for aortic stenosis? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2003;24(2):217-222.
47. Barbanti M, Webb JG, Hahn RT, et al. Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on 2-year outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement: insight from the Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) Trial Cohort A. *Circulation*. 2013;128(25):2776-2784.
48. Caballero-Borrego J, Gómez-Doblas JJ, Cabrera-Bueno F, et al. Incidence, associated factors and evolution of non-severe functional mitral regurgitation in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2008;34(1):62-66.
49. Coutinho GF, Correia PM, Pancas R, Antunes MJ. Management of moderate secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013;44(1):32-40.
50. Freitas-Ferraz AB, Lerakis S, Ribeiro HB, et al. Mitral Regurgitation in Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the TOPAS-TAVI Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(5):567-579.
51. Moazami N, Diodato MD, Moon MR, et al. Does functional mitral regurgitation improve with isolated aortic valve replacement? *Journal of Cardiac Surgery*. 2004;19(5):444-448.
52. Schubert SA, Yarboro LT, Madala S, et al. Natural history of coexistent mitral regurgitation after aortic valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;151(4):1032-1042.
53. Voisine E, Beaupré F, O'Connor K, et al. Prognosis of functional mitral regurgitation after aortic valve replacement for pure severe aortic stenosis. *Journal of Cardiac Surgery*. 2021;36(9):3100-3111.
54. Alghamdi AA, Elmistekawy EM, Singh SK, Latter DA. Is concomitant surgery for moderate functional mitral regurgitation indicated during aortic valve replacement for aortic stenosis? A systematic review and evidence-based recommendations. *Journal of cardiac surgery*. 2010;25(2):182-187.
55. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-271.
56. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(4):307-332.

57. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2009;10(2):165-193.
58. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*. 2016;17(12):1321-1360.
59. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2017;18(3):254-275.
60. Brasch AV, Khan SS, DeRobertis MA, Kong JH, Chiu J, Siegel RJ. Change in mitral regurgitation severity after aortic valve replacement for aortic stenosis. *American Journal of Cardiology*. 2000;85(10):1271-1274.
61. Christenson JT, Jordan B, Bloch A, Schmuziger M. Should a regurgitant mitral valve be replaced simultaneously with a stenotic aortic valve? *Texas Heart Institute Journal*. 2000;27(4):350-355.
62. Harris KM, Malenka DJ, Haney MF, et al. Improvement in mitral regurgitation after aortic valve replacement. *The American journal of cardiology*. 1997;80(6):741-745.
63. Murai R, Kawase Y, Taniguchi T, et al. Concomitant Mitral Regurgitation in Severe Aortic Stenosis—A Report From the CURRENT AS Registry—. *Circulation Journal*. 2021:Advance Publication.
64. Sannino A, Losi MA, Schiattarella GG, et al. Meta-analysis of mortality outcomes and mitral regurgitation evolution in 4,839 patients having transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *The American journal of cardiology*. 2014;114(6):875-882.
65. Engelman DT, Adams DH, Byrne JG, et al. Impact of body mass index and albumin on morbidity and mortality after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1999;118(5):866-873.
66. Aranda-Michel E, Bianco V, Kilic A, Sultan I. Hypoalbuminemia in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: culprit or surrogate? *Journal of Thoracic Disease*. 2019;11:1346-1348.
67. Bogdan A, Barbash IM, Segev A, et al. Albumin correlates with all-cause mortality in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2016;12(8):1057-1064.
68. Gassa A, Borghardt JH, Maier J, et al. Effect of preoperative low serum albumin on postoperative complications and early mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(12):6763-6770.
69. Grossman Y, Barbash IM, Fefer P, et al. Addition of albumin to traditional risk score improved prediction of mortality in individuals undergoing transcatheter

- aortic valve replacement. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(11):2413-2417.
70. Koifman E, Magalhaes MA, Ben-Dor I, et al. Impact of pre-procedural serum albumin levels on outcome of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(9):1260-1264.
 71. Sessler DI, Imrey PB. Clinical Research Methodology 2: Observational Clinical Research. *Anesthesia & Analgesia*. 2015;121(4):1043-1051.
 72. Sessler DI, Imrey PB. Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error. *Anesthesia & Analgesia*. 2015;121(4):1034-1042.

I. Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
AS	Aortenklappenstenose
AVR	Aortic valve replacement/Aortenklappenersatz
BMI	Body mass index
BSA	Body surface area/Körperoberfläche
CABG	Coronary artery bypass graft/Koronararterielle Bypass-Operation
CI	Konfidenzintervall
DD	Diastolische Dysfunktion
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
HR	Hazard Ratio
IQR	Interquartile range/Interquartilsabstand
IVSd	Enddiastolische Dicke des Septums
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LAVi	Linksatriales Volumen bezogen auf die Körperoberfläche
LVEDD	Enddiastolischer Diameter des linken Ventrikels
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVMi	Linksventrikulärer Massenindex
LVPWd	Enddiastolische Dicke der Hinterwand des linken Ventrikels
MI	Mitralklappeninsuffizienz
SAVR	Surgical aortic valve replacement/Operativer Aortenklappenersatz
sPAP	Systolischer Pulmonalarteriendruck
SVi	Schlagvolumenindex

TAVI	Transcatheter aortic valve implantation/Kathetergestützte Aortenklappenimplantation
TRVmax	Tricuspid regurgitation maximum velocity/Maximale Geschwindigkeit des Regurgitationsjets über der Trikuspidalklappe
Vmax	Maximale Flussgeschwindigkeit über der Klappe
ΔP_m	Mittlerer Druckgradient über der Klappe

II. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Algorithmus zum therapeutischen Management einer schweren Aortenklappenstenose, AS: Aortenklappenstenose, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SAVR: Chirurgischer Klappenersatz, TAVI: Kathetergestützte Aortenklappenimplantation, modifiziert nach Baumgartner et al. 2017⁷ - 7 -
- Abbildung 2: Pathophysiologie der Interaktionen zwischen Aortenklappenstenose und Mitralklappeninsuffizienz, AS: Aortenklappenstenose, EF: Ejektionsfraktion, LV: Linksventrikulär, modifiziert nach Unger et al. 2010²⁹ - 12 -
- Abbildung 3: Verteilung der OP-Verfahren in unserer Studienpopulation, CABG: Koronararterielle Bypass-Operation, SAVR: Chirurgischer Aortenklappenersatz, TAVI: Kathetergestützte Aortenklappenimplantation - 15 -
- Abbildung 4: Auswahlverfahren für unsere Studienpopulation mithilfe der oben genannten Ausschlusskriterien, AS: Aortenklappenstenose, AVR: Aortenklappenersatz..... - 16 -
- Abbildung 5: M-Mode-Messung der morphologischen Parameter des linken Ventrikels - 21 -
- Abbildung 6: Biplane-Messung im Zweikammerblick - 22 -
- Abbildung 7: Biplane-Messung im Vierkammerblick - 22 -
- Abbildung 8: gepulstes Dopplerspektrum der transmitralen Flussgeschwindigkeiten zur Beurteilung der diastolischen Funktion - 24 -
- Abbildung 9: Schweregradeinteilung der diastolischen Dysfunktion, DD: Diastolische Dysfunktion, LAVi: Linksatrialer Volumenindex, TRVmax: Maximale Geschwindigkeit des trikuspidalen Regurgitationsjets, modifiziert nach Nagueh et al.⁵⁸ - 24 -
- Abbildung 10: Verteilung der Schweregrade der Mitralklappeninsuffizienz (MI) in unserer Studienpopulation, MI: Mitralklappeninsuffizienz - 28 -
- Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Verdeutlichung der Überlebensunterschiede bezogen auf die Gesamtmortalität und 30-Tages-

Mortalität je nach Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, MR: Mitral regurgitation (Mitralklappeninsuffizienz), AVR: Aortenklappenersatz - 37 -

- Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Verdeutlichung des Überlebensunterschieds bezogen auf die verschiedenen OP-Verfahren je nach Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, AVR: Aortenklappenersatz, SAVR: Chirurgischer Aortenklappenersatz, TAVI: Kathetergestützte Aortenklappenimplantation..... - 39 -
- Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Verdeutlichung des Überlebensunterschieds bezüglich der verschiedenen Subgruppen je nach Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, AS: Aortenklappenstenose, AVR: Aortenklappenersatz, DD: Diastolische Dysfunktion, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, LVMi: Linksventrikulärer Massenindex - 40 -

III. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Einteilung in die verschiedenen Schweregrade bei der AS, adaptiert nach Herold⁶, BSA: Körperoberfläche, KÖF: Klappenöffnungsfläche, Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit, ΔP_m : mittlerer Druckgradient..... - 2 -
- Tabelle 2: Baseline-Charakteristika der Studienpopulation, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ICD: Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator - 18 -
- Tabelle 3: Überblick über die Verteilung der klinischen Endpunkte unserer Studienpopulation - 20 -
- Tabelle 4: Echokardiographische Charakteristika der Patient:innen in der präoperativen Untersuchung, AV: Aortic valve,, AVAi: Aortic valve area index, IVSd: Interventricular septal wall thickness at enddiastole, LVEDD: Leftventricular enddiastolic diameter, LVEF: Leftventricular Ejectionfraction, LVMI: Leftventricular mass index, LVPWd: Leftventricular posterior wall thickness at enddiastole, Pmean: Mean pressure gradient, sPAP: Systolic pulmonary arterial pressure, SVI: Strokevolume index, Vmax: Maximum velocity..... - 26 -
- Tabelle 5: Verteilung von Alter, Geschlecht und BMI zum Baseline-Zeitpunkt je nach Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, BMI: Body-Mass-Index, MI: Mitralklappeninsuffizienz - 29 -
- Tabelle 6: Verteilung der Komorbiditäten zum Baseline-Zeitpunkt je nach Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz zum Baseline-Zeitpunkt, ICD: Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, Kompl.: Komplett, MI: Mitralklappeninsuffizienz - 30 -
- Tabelle 7: Verteilung der Laborwerte zum Baseline-Zeitpunkt je nach Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, MI: Mitralklappeninsuffizienz - 31 -
- Tabelle 8: Verteilung der präoperativ erhobenen echokardiographischen Parameter je nach Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, AV: Aortic valve,, AVAi: Aortic valve area index, DD: Diastolische Dysfunktion, LF AS: Low-flow Aortenklappenstenose, LG AS: Low-gradient Aortenklappenstenose, LVEF:

Leftventricular Ejectionfraction, LVMI: Leftventricular mass index, Pmean: Mean pressure gradient, SVi: Strokevolume index	- 32 -
▪ Tabelle 9: Verteilung der stattgehabten OP-Prozeduren je nach Schweregrad der Mitralklappensuffizienz zum Baselinezeitpunkt, CABG: Koronararterielle Bypass-Operation, MI: Mitralklappeninsuffizienz, SAVR: Chirurgischer Aortenklappenersatz, TAVI: Kathetergestützte Aortenklappenimplantation.....	- 33 -
▪ Tabelle 10: Verteilung der Mortalitäten im Follow-up je nach Schweregrad der MI, MI: Mitralklappeninsuffizienz	- 34 -
▪ Tabelle 11: Assoziation von OP-Prozedur, renaler Dysfunktion, linksventrikulärer Hypertrophie und schwerer diastolischer Dysfunktion mit der Gesamtmortalität in Aortenklappenersatz-Patient:innen, CABG: Koronararterielle Bypass-Operation, DD: Diastolische Dysfunktion, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, LF AS: Low-flow Aortenklappenstenose, LG AS: Low-gradient Aortenklappenstenose, LVMI: Linksventrikulärer Massenindex, SAVR: Chirurgischer Aortenklappenersatz, TAVI: Kathetergestützte Aortenklappenimplantation	- 35 -
▪ Tabelle 12: Multivariate Cox-Regressions-Analyse zur Vorhersage der Gesamtmortalität bei AVR-Patient:innen je nach MI-Schweregrad, HR: Hazard Ratio, MI: Mitralklappeninsuffizienz	- 36 -
▪ Tabelle 13: Multivariate Cox-Regressions-Analyse zur Vorhersage der Gesamtmortalität bei Aortenklappenersatz-Patient:innen mit moderater im Vergleich zur maximal milden Mitralklappeninsuffizienz in den verschiedenen Subgruppen, Abkürzungen siehe Tabelle 11.....	- 38 -

IV. Danksagung

Gerne möchte ich mich an erster Stelle bei meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Nordbeck bedanken, welcher mir die Promotion über ein spannendes Thema erst möglich gemacht hat und mir während der gesamten Zeit zur Seite stand. Natürlich danke ich auch Herrn Prof. Dr. med. Frantz für die Gelegenheit an seiner Klinik zu promovieren.

Herzlichen Dank insbesondere an Dr. med. Dan Liu, Dr. med. Kai Hu und Frau Larissa Buravetzki, die mir bei allen echokardiographischen und wissenschaftlichen Fragestellungen jederzeit mit Rat und Tat beiseite standen. Vielen lieben Dank an Dr. med. Dan Liu für die Hilfe bei der Erstellung der wissenschaftlichen Grafiken. Auch Dr. med. Kolja Lau konnte mir mit seiner Vorerfahrung immer wieder weiterhelfen.

Darüber hinaus gilt mein Dank auch meinen Kodoktoranden Peter Heitzelmann und Merlin Schuckart für die gute Zusammenarbeit bei der Datenerhebung und schöne Mittagspausen.

Auch Camilla Wagner und Anton Borck möchte ich für ihr stets offenes Ohr und ihre großartige Unterstützung danken.

Der größte Dank gilt sicherlich meiner Schwester und meinen Eltern, die mich nun schon mein ganzes Leben unterstützen und mir mein Studium und meine Promotion überhaupt erst möglich gemacht haben.