

W. G. Daniel
H. Baumgartner
C. Gohlke-Bärwolf
P. Hanrath
D. Horstkotte
K. C. Koch
A. Mügge
H. J. Schäfers
F. A. Flachskampf

Klappenvitien im Erwachsenenalter

Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie
G. Ertl, D. Andresen, M. Böhm, M. Borggrefe, J. Brachmann,
F. de Haan, A. Osterspey, S. Silber, H. J. Trappe
außerdem G. Arnold, H. M. Hoffmeister, E. Fleck

Online publiziert: 30. Oktober 2006

Diese Leitlinie ist eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergibt und Ärzten und ihren Patienten die Entscheidungsfindung erleichtern soll. Eine Leitlinie ersetzt nicht die ärztliche Evaluation des individuellen Patienten und die Anpassung der Diagnostik und Therapie an dessen spezifische Situation.

Die Entwicklung Evidenz-basierter Leitlinien ist durch eine systematische Aufarbeitung und Zusammenstellung der besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz gekennzeichnet. Die Herleitung des in der Leitlinie vorgeschlagenen Vorgehens ergibt sich allein aus der wissenschaftlichen Evidenz von Studien, wobei randomisierte, kontrollierte Studien bevorzugt werden. Der Zusammenhang zwischen der jeweiligen Empfehlung und der zugehörigen Evidenz-Stufe ist gekennzeichnet (s. Tab. 1).

Prof. Dr. W. G. Daniel (✉) · H. Baumgartner · C. Gohlke-Bärwolf
P. Hanrath · D. Horstkotte · K. C. Koch · A. Mügge · H. J. Schäfers
F. A. Flachskampf
Med. Klinik 2
Universitätsklinikum Erlangen
Ulmenweg 18
91054 Erlangen, Germany
Tel.: 091 31/853 5301
Fax: 091 31/853 5303
E-Mail: werner.g.daniel@rzmail.uni-erlangen.de

Einleitung

Herzklappenerkrankungen gehören zu den häufigsten kardiologischen Erkrankungen, wobei das Spektrum der Erkrankungen einen grundlegenden Wandel durchlaufen hat, der durch das Altern der Bevölkerung, den Rückgang des rheumatischen Fiebers, die Zunahme bestimmter Patientengruppen (etwa Patienten mit Herzklappenprothesen oder immunsupprimierte Patienten) und andere Faktoren bedingt ist. Diagnostische Techniken und therapeutische Optionen bei Herzklappenerkrankungen befinden sich ebenfalls in rascher Entwicklung. Deshalb entschied sich die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Leitlinien zu diesem Thema zu erstellen.

Methodik

Die Leitlinien geben aufgrund einer gründlichen Sichtung und Bewertung der veröffentlichten Literatur durch eine von der Klinischen Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie beauftragten Expertengruppe den aktuellen Stand des Managements von Klappenfehlern im Erwachsenenalter wieder. Hierzu wurde auf die einschlägige Literatur insbesondere seit 1998 (PubMed) sowie bereits vorhandene nationale [1, 70] und internationale Leitlinien vor allem der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften [8, 9, 49] zurückgegriffen. Die Erstellung erfolgte ohne Unterstützung oder Beeinflussung durch die Industrie. Die hier formulierten Empfehlungen sind gemäß der Datenlage nach dem gängigen Bewertungsschema sowie Evidenzgraden charakterisiert (s. Tab. 1). Die gesamten Leitlinien wurden von allen Autoren durchgesehen und im

Tab. 1

Empfehlungsgrad	Definition
I	Evidenz oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme
IIa	Evidenzen/Meinungen favorisierten den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme
IIb	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt
Evidenzniveau	Definition
A	Die Empfehlung wird mindestens durch zwei randomisierte Studien gestützt
B	Die Empfehlung wird durch eine randomisierte Studie und/oder eine Metaanalyse nicht-randomisierter Studien gestützt
C	Konsensus-Meinung von Experten basierend auf Studien und klinischer Erfahrung

Konsens verabschiedet. Eine Überarbeitung ist spätestens in fünf Jahren vorgesehen.

Aortenstenose

■ Ätiologie und Epidemiologie

Die Aortenstenose ist heute in Europa und den USA die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit. Die kalzifizierende Aortenstenose ist in den industrialisierten Ländern mit Abstand die häufigste Form und nimmt aufgrund der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung stetig zu. Mit weitem Abstand folgen die angeborene und die bei uns selten gewordene postreumatische Form. Bei über 65-Jährigen wurde eine Inzidenz der Aortenstenose von 2–9% berichtet [62, 100]. Die Aortenklappen-sklerose, die Vorstufe der kalzifizierenden Aortenstenose, ist bei bis zu 30% der über 65-Jährigen nachweisbar [78]. Bis vor wenigen Jahren wurde angenommen, dass es sich bei der kalzifizierenden Aortenstenose um einen degenerativen Prozess handelt. In jüngster Zeit konnte jedoch nachgewiesen werden, dass ursächlich nicht ein degenerativer, sondern ein aktiver Prozess mit Ähnlichkeiten zur Atherosklerose vorliegt. Entzündung, Lipidinfiltration, dystrophe Kalzifizierung bis zur Verknöcherung können beobachtet werden [67, 73].

■ Pathogenese

Der linke Ventrikel reagiert auf die chronische Druckbelastung mit der Entwicklung einer konzentrischen Hypertrophie. Dadurch kann der systolische Wandstress über lange Zeit im Normbereich gehalten werden. In Folge der Hypertrophie entwickeln sich eine diastolische Dysfunktion und verminderte koronare Flussreserve. Sobald die Hypertrophie inadäquat ist, steigt der Wandstress an und verursacht die hohe Nachlast eine Abnahme der Auswurf-fraktion. Bei vielen Patienten, bei denen im Spätstadium der Erkrankung eine reduzierte Auswurf-fraktion vorliegt, besteht eine Kombination aus exzessiver Nachlast und reduzierter Myokardkontraktilität.

Die Aortenstenose ist eine progrediente Erkrankung mit einer durchschnittlichen Zunahme der maximalen Aortenklappengeschwindigkeit um 0,2–0,3 m/s pro Jahr bzw. einer Abnahme der Aortenklappenöffnungsfläche um ca. 0,1 cm² pro Jahr [20, 30, 76, 81, 88, 91, 103, 106]. Im individuellen Fall kann allerdings eine raschere Progression oder – vor allem bei jüngeren Patienten mit wenig verkalkten Klappen – auch sehr langsame Progression beobachtet werden [91].

Patienten mit Aortenstenose bleiben typischerweise lange asymptomatisch. Prospektive Studien haben gezeigt, dass selbst Patienten mit schwerer Aortenstenose noch eine gute Prognose haben, solange sie asymptomatisch bleiben [80, 89, 103]. Der plötzliche Herztod ist in dieser Phase der Erkrankung mit einer Inzidenz von wahrscheinlich weniger als 1% pro Jahr ein sehr seltenes Ereignis [77, 80, 89]. Die Prognose ändert sich schlagartig mit dem Auftreten von Symptomen. Die durchschnittliche Überlebensdauer nach Symptombeginn beträgt nur zirka 2–3 Jahre [92]. In der symptomatischen Krankheitsphase ist der plötzliche Herztod dann ein relativ häufiges Ereignis.

■ Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik

Die klassischen Symptome der Aortenstenose sind belastungsinduzierte Dyspnoe, Angina pectoris und Schwindel bzw. Synkope. Bei der physikalischen Untersuchung imponiert ein spindelförmiges, rauhes Systolikum mit P.m. im 2. ICR rechts parasternal, welches typischerweise in die Karotiden fortgeleitet wird. Dem EKG (Linkshypertrophie) und dem Thoraxröntgen kommt diagnostisch nur eine untergeordnete Bedeutung zu. Es ist wichtig festzuhalten, dass hypertone Blutdruckwerte eine schwere Aortenstenose nicht ausschließen.

Gesichert wird die Diagnose heute mittels Echokardiographie. Sie erlaubt sowohl eine morphologische Beurteilung der Aortenklappe als auch eine se-

miquantitative Bestimmung des Ausmaßes der Klap-
penverkalkung. Der Schweregrad der Aortenstenose
wird dopplerechokardiographisch durch die Messung
des mittleren und maximalen Gradienten sowie die
mittels Kontinuitätsgleichung berechnete Aortenklap-
penöffnungsfläche bestimmt. Eine schwere Aorten-
stenose ist durch folgende Messwerte charakterisiert:

1. maximale Aortenklappengeschwindigkeit >4 m/s
und mittlerer Gradient >50 mmHg, vorausgesetzt,
dass ein normales Schlagvolumen besteht (normale
linksventrikuläre Funktion);
2. Aortenklappenöffnungsfläche $<0,75$ – $1,0$ cm² bzw.
 $0,6$ cm²/m² Körperoberfläche.

Entscheidend ist, dass tatsächlich die maximalen
Flussgeschwindigkeiten über der Aortenklappe regis-
triert werden. Dazu sollte in der Regel auch eine Reg-
istrierung von rechts parasternal und suprasternal
durchgeführt werden. Eine Herzkatheterunter-
suchung ist bei den meisten Patienten nur vor ge-
planter Operation erforderlich, um eine zusätzliche
koronare Herzkrankheit auszuschließen. Eine diag-
nostische Herausforderung stellt die sogenannte „low
flow – low gradient“ Aortenstenose dar. Es handelt
sich dabei um Patienten mit zwar niedrigem Druck-
gradienten über der Aortenklappe, bei denen sich
aber durch eine reduzierte linksventrikuläre Funk-
tion mit niedrigem transvalvulären Schlagvolumen
eine kleine Aortenklappenöffnungsfläche errechnet,
die für eine schwere Aortenstenose spricht. Die Do-
butamin-Stressechokardiographie (niedrige Dosen
von 10–20 µg/kg/min zur Kontraktilitätssteigerung)
erlaubt in dieser Situation die Differenzierung zwi-
schen fixierter (wahrer) schwerer Aortenstenose (un-
ter Belastung zunehmendes Schlagvolumen mit An-
stieg des Gradienten ohne signifikante Änderung der
Öffnungsfläche) und pseudoschwerer Stenose, bei
der die Klappe in Ruhe mangels adäquatem Fluss
nicht weiter öffnet. Bei letzteren Patienten kommt es
unter Schlagvolumenzunahme nur zu einem gerin-
gen Gradientenanstieg, aber zu einer signifikanten
Zunahme der Öffnungsfläche [21]. Der Nachweis ei-
ner kontraktilen Reserve ist auch von gesichertem
prognostischen Wert [69].

■ Management und Therapie

Operationsindikation

Wie erwähnt haben Patienten mit schwerer Aorten-
stenose ab dem Auftreten von Symptomen eine
schlechte Prognose. Wird zu diesem Zeitpunkt aber
ein Aortenklappenersatz durchgeführt, ist ein aus-
gezeichneter weiterer Verlauf erreichbar. Es ist daher
unumstritten, dass symptomatische Patienten rasch

operiert werden müssen. Im Gegensatz dazu wird
die beste Vorgehensweise bei Patienten mit schwerer
Aortenstenose ohne Beschwerden kontrovers beur-
teilt [90]. Obwohl sehr selten (wahrscheinlich $<1\%$
pro Jahr), ist auch beim asymptomatischen Patienten
ein plötzlicher Herztod nicht völlig ausgeschlossen
[80, 89]. Ferner nimmt die operative Mortalität des
Klappenersatzes mit steigendem Beschwerdestadium
signifikant zu und das Risiko einer Akut- bzw. Not-
operation ist ebenfalls signifikant höher als das eines
elektiven Eingriffs.

Ferner muss das Operationsrisiko einbezogen
werden, das unter optimalen Voraussetzungen (kein
hohes Alter, keine relevante Komorbidität, geringe
Beschwerden) im besten Fall bei 2% liegen kann. Bei
älteren Patienten mit Zusatzerkrankungen kann das
Risiko dagegen auf $>10\%$ steigen. Ferner sind die
Folgerisiken nach Klappenersatz unter Antikoagula-
tion mit in die Überlegung einzubeziehen. Somit ist
eine generelle Indikation zum Klappenersatz bei
asymptomatischen Patienten mit schwerer Aorten-
stenose nicht gerechtfertigt; eine individuelle Risiko-
stratifizierung ist bei diesen Patienten erforderlich.

Patienten mit nicht oder nur leicht verkalkten
Aortenklappen (meist jüngere Patienten) stellen eine
Untergruppe mit relativ niedrigem Risiko dar. Sie
können auch über längere Zeit asymptomatisch blei-
ben und eine frühzeitige Operation erscheint nicht
gerechtfertigt [89]. Es ist allerdings manchmal sinn-
voll, mit einem streng kontrollierten Belastungstest
sicherzustellen, dass tatsächlich Symptombfreiheit
und eine normale Kreislaufreaktion bei Belastung
vorliegen [3]. Halb- bis einjährige Verlaufskontrol-
len, verbunden mit der eindringlichen Instruktion
der Patienten, sich bei Auftreten von Beschwerden
sofort zu melden, erscheinen hier adäquat. Patienten
mit mittel- und höhergradig verkalkter Aortenklappe
haben eine schlechtere Prognose. Eine Hochrisiko-
gruppe stellen jene Patienten dar, die eine rasche
hämodynamische Progression mit rascher Zunahme
der Aortenflussgeschwindigkeit ($>0,3$ m/s/Jahr) auf-
weisen [89]. Bei diesen Patienten sollte ein elektiver
Klappenersatz in Betracht gezogen werden [49].
Während Belastungsuntersuchungen (Ergometrie)
bei Patienten mit symptomatischer schwerer Aorten-
stenose absolut kontraindiziert sind, kommt ihnen
bei asymptomatischen Patienten manchmal ein
wichtiger Stellenwert zu. Ein unauffälliger Belas-
tungstest hat einen sehr hohen negativen Vorher-
sagewert für nachteilige Ereignisse in den kommen-
den 6–12 Monaten [3, 19]. Das Auftreten von Sym-
ptomen während des Tests (Atemnot, Angina pectoris,
Schwindel) hat bei physisch aktiven Personen, vor
allem Patienten unter 70 Jahren, einen hohen posi-
tiven Vorhersagewert [3, 19] und rechtfertigt eine
elektive Operation. Das alleinige Auftreten neuer ST/

T-Veränderungen oder eine abnorme Blutdruckregulation unter Belastung wurde zwar aufgrund einer früheren Studie [3] u. a. in den europäischen Leitlinien als Operationsindikation (IIa) akzeptiert [49], hat neueren Daten [19] zufolge aber einen niedrigen positiven Vorhersagewert. Die Operationsindikation beim asymptomatischen Patienten allein aufgrund letzterer Kriterien ist daher fraglich (IIb).

Weiterhin stellt eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, die allerdings bei asymptomatischen Patienten selten ist, eine Operationsindikation dar [8, 49]. Dagegen werden die schwere linksventrikuläre Hypertrophie, ventrikuläre Rhythmusstörungen oder eine hochgradige Stenose allein bei ansonsten asymptomatischen Patienten derzeit nicht allgemein als Operationsindikation anerkannt [8]. Es muss allerdings festgehalten werden, dass die Risikostratifizierung bei asymptomatischen Patienten noch nicht ausreichend gelöst ist und weiterhin nach Indikatoren des optimalen Operationszeitpunktes bei Symptombefreiheit gesucht wird. Die Bestimmung von Neurohormonen wie BNP (Brain Natriuretic Peptide) und proBNP könnte sich dabei in Zukunft als hilfreich erweisen.

Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion

Prinzipiell kann selbst bei einer Aortenstenose mit schwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion in der Regel eine Verbesserung der Auswurfraction, vor allem aber eine deutliche Besserung der Klinik nach Aortenklappenersatz erwartet werden [14, 15]. Die Prognose ist eindeutig günstiger, wenn trotz eingeschränkter Ventrikelfunktion noch ein hoher transversalvulärer Gradient gemessen werden kann (mittlerer Gradient >40 mmHg; [14]). Zur Situation bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und niedrigem Gradienten („low flow – low gradient“) s. o.

Medikamentöse Therapie

Patienten mit schwerer Aortenstenose, die Beschwerden entwickeln, sollten prinzipiell so rasch wie möglich einem Klappenersatz zugeführt werden. Insofern gibt es eigentlich keine medikamentöse Therapie der Aortenstenose. Kommt aufgrund des Allgemeinzustands, der Komorbiditäten oder des Willens des Patienten eine Operation nicht infrage, so können Patienten mit Herzinsuffizienz von einer Therapie mit einem ACE-Hemmer sowie einem Diuretikum durchaus profitieren. Hier ist es wichtig, die Therapie in niedriger Dosierung zu beginnen und nur langsam unter regelmäßiger Blutdruckkontrolle zu steigern. Ebenso können Digitalisglykoside eingesetzt werden, insbesondere bei Vorhofflimmern. Betablocker sollten bei Herzinsuffizienz durch Aor-

tenstenose vermieden werden. Wenn in erster Linie Angina pectoris besteht, kann jedoch die vorsichtige Gabe von Betablockern erfolgen [8]. Zur Endokarditisprophylaxe s. die entsprechenden Empfehlungen [1].

Arterielle Hypertonie

Da im Alter auch die arterielle Hypertonie relativ häufig vorkommt, kann eine antihypertensive Therapie bei Patienten mit asymptomatischer Aortenstenose erforderlich werden. Hauptsorge in diesem Zusammenhang ist die medikamentös bedingte Hypotension. Die antihypertensive Therapie sollte daher in sehr niedriger Dosierung eingeleitet und nur in kleinen Schritten unter sorgfältiger Blutdruckkontrolle gesteigert werden. Eine vorsichtige Therapie mit einem ACE-Hemmer oder einem peripheren Vasodilatator erscheint dann zulässig [13, 74]. Wenn Patienten bereits bei der Erstvorstellung eine antihypertensive Therapie einnehmen und darunter eine zufriedenstellende Blutdruckeinstellung vorliegt, ist eine Therapieumstellung nicht prinzipiell erforderlich. Vielmehr kann ein unbegründetes Absetzen der Therapie zu einer Blutdruckentgleisung und damit zu einer Gefährdung des Patienten führen. Mit fortschreitender Progression der Aortenstenose und Abnahme der Aortenklappenöffnungsfläche ist aber auch eine Reduktion der Blutdruckwerte möglich und eine Reduktion der antihypertensiven Medikation kann erforderlich werden.

Physische Belastung und sportliche Betätigung

Das Ausmaß der vertretbaren körperlichen Belastung richtet sich bei Patienten mit Aortenstenose in erster Linie nach dem echokardiographisch bestimmten

Tab. 2 Operationsindikation bei Aortenstenose

Symptomatische Patienten mit schwerer Aortenstenose	I	B
Asymptomatische Patienten mit schwerer Aortenstenose und reduzierter systolischer Linksventrikelfunktion (EF <50%)	IIa	C
Asymptomatische Patienten mit schwerer Aortenstenose und mittel- bis höhergradig verkalkter Aortenklappe und einer raschen hämodynamischen Progression (Zunahme der AV-V _{max} > 0,3 m/s/Jahr)	IIa	C
Asymptomatische Patienten mit schwerer Aortenstenose und pathologischem Belastungstest im Sinne des Auftretens von Symptomen (Angina pectoris, Dyspnoe auf niedriger Belastungsstufe)	IIa	C
Asymptomatische Patienten mit schwerer Aortenstenose und pathologischem Belastungstest ohne Auftreten von Symptomen (abnorme Blutdruckregulation, neue ST/T-Veränderungen, ventrikuläre Rhythmusstörungen)	IIb	C
Nachweis von ventrikulären Salven/Tachykardien	IIb	C

Schweregrad der Aortenstenose [11]. Asymptomatische Patienten mit leichter Aortenstenose unterliegen keinen Einschränkungen in ihrer Aktivität. Patienten mit mittelgradiger Aortenstenose sollten kompetitiven Sport meiden, dürfen sich aber sonst nach der Evaluierung der Belastbarkeit mittels (Spiro-)Ergometrie sportlich betätigen. Patienten mit einer schweren Aortenstenose sollen keine schwere körperliche Aktivität oder plötzliche Belastungen (z.B. Fußball, Tennis, Squash u. a.) ausüben. Bei Patienten mit dokumentierter normaler Ergometrie können Ausdauersportarten (Laufen, Radfahren) in beschränktem Ausmaß nach Vorgabe der Herzfrequenz während der Belastung aber zugelassen werden.

Mittelgradige Aortenstenose und revaskularisierungsbedürftige Koronare Herzkrankheit

Nicht selten stellt sich bei Bypass-Operationen das Entscheidungsproblem, ob eine begleitende, im Schweregrad mäßig- bis mittelgradige Aortenstenose „prophylaktisch mitoperiert“ werden soll, damit nicht später ein Zweiteingriff zum Ersatz der Aortenklappe notwendig wird. Dabei scheint die Operationsmortalität für den Zweiteingriff höher zu liegen als bei einem kombinierten Ersteingriff [44, 75]. Andererseits weisen Patienten mit kombiniertem Eingriff (Bypass-Operation plus Aortenklappenersatz) eine ungünstigere 10-Jahresprognose auf als Patienten mit alleiniger Bypass-Operation. Dies liegt u. a. an den spezifischen Komplikationen nach prothetischem Klappenersatz (2–6% pro Jahr), andererseits wird aber auch nur bei einem Teil der Patienten der Schweregrad einer Aortenstenose so zunehmen, dass ein frühzeitiger Klappenersatz gerechtfertigt ist [28, 54]. Ohne gesicherte Evidenz ist die Entscheidung zum zusätzlichen Aortenklappenersatz individuell zu treffen. In diesem Entscheidungsprozess sollten nicht nur hämodynamische Kriterien berücksichtigt werden; neben dem Lebensalter sollte *besonders* der Verkalkungsgrad und möglicherweise die Ätiologie der Klappenerkrankung mit einfließen [31, 38]. Ein Vorschlag berücksichtigt bei der Therapieplanung sowohl den echokardiographisch gemessenen maximalen Aortenklappengradienten als auch das Alter des Patienten: für Patienten <70 Jahre und geplanter Bypassoperation wird ein zusätzlicher Klappenersatz empfohlen, wenn der Gradient >25–30 mmHg liegt; für ältere Patienten darf der Gradient um 1–2 mmHg pro Lebensjahr ansteigen, z. B. wird für einen 85-Jährigen ein Klappenersatz erst ab einem Peak-Gradienten > 50 mmHg empfohlen [99].

Aorteninsuffizienz

■ Ätiologie und Epidemiologie

Wichtigste Ursachen der chronischen Aorteninsuffizienz im Erwachsenenalter sind die aortoannuläre Ektasie, eine degenerative Erkrankung, die zu einer progredienten Erweiterung des Durchmessers des Aortenrings und der Aorta ascendens führt, und die kongenital bikuspidale Aortenklappe. Die im hohen Alter häufige degenerativ-kalzifizierende Aortenstenose weist oft eine begleitende Insuffizienz unterschiedlichen Schweregrades auf. Seltener liegen die infektiöse Endokarditis, das Marfan-Syndrom, die rheumatische Endokarditis u. a. Erkrankungen zugrunde. Minimale Aorteninsuffizienzen bei unauffälligem Auskultationsbefund und normaler, trikuspidaler Klappenmorphologie lassen sich echokardiographisch, zunehmend mit dem Alter, bei ca. 10% der Gesamtbevölkerung nachweisen [98] und besitzen nach derzeitigem Kenntnisstand keine klinische Bedeutung.

■ Pathogenese

Die Aorteninsuffizienz führt infolge der Volumenbelastung zu einer progredienten Dilatation des linken Ventrikels, zunächst diastolisch und später, mit Beginn der myokardialen Kontraktilitätseinbuße, zunehmend auch systolisch. In der Spätphase kommt es zur Linksinsuffizienz und konsekutiv zur globalen Herzinsuffizienz.

■ Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik

Die chronische Aorteninsuffizienz bleibt lange asymptomatisch und der Patient leistungsfähig. In der Spätphase, wenn der linke Ventrikel die Volumenbelastung nicht mehr kompensieren kann, ist die Dyspnoe das führende Symptom. Klinisch ist die Aorteninsuffizienz durch das hochfrequente diastolische Decrescendo-Geräusch über Erb und der Aortenklappe gekennzeichnet, das meist von einem uncharakteristischen systolischen Geräusch begleitet wird. Die Pulse weisen eine hohe Amplitude auf („Wasserhammer-Puls“, Pulsus celer et altus). Im EKG liegt häufig eine Linkshypertrophie vor. Wichtigste diagnostische Technik ist die Echokardiographie, nötigenfalls unter Zuhilfenahme des transösophagealen Zugangsweges. Sie erlaubt eine morphologische Beurteilung der Klappe, die Messung des systolischen und diastolischen linksventrikulären Durchmessers oder Volumens, sowie – zusammen

mit der Klinik – eine semiquantitative Abschätzung des Schweregrades (leicht, mittelschwer, schwer) vor allem durch Erfassung der proximalen Jetbreite, der Doppler-Halbwertzeit des Regurgitationssignals und des diastolischen Rückstroms in der Aorta. Andere Techniken (z.B. Magnetresonanztomographie) sind selten indiziert. Die Linksherz-Katheteruntersuchung dient in erster Linie der Erfassung einer begleitenden koronaren Herzkrankheit, liefert jedoch durch Aortographie und Messung der diastolischen linksventrikulären Drücke zusätzliche Hinweise auf den Schweregrad.

■ Management und Therapie

Das klassische konservative Therapieprinzip bei der schweren Aorteninsuffizienz ist die Nachlastreduktion. Die intravenöse Gabe von Vasodilatoren wie Dihydralazin oder Nitroprussidnatrium bei akuter Aorteninsuffizienz führt zur Abnahme der Regurgitationfraktion und Zunahme der Ejektionsfraktion [6, 66]. Auch für die orale Gabe von ACE-Hemmern sowie Hydralazin ist ein hämodynamischer Nutzen belegt [41, 61, 96]. Bislang sind randomisierte Daten zum Langzeitnutzen der Nachlastsenkung hinsichtlich der Prognose und Progression zur Operationsbedürftigkeit widersprüchlich [29, 97]. Betablocker werden – wegen der Verlängerung der Diastolendauer – als ungünstig angesehen. Bei klinisch manifester Dekompensation mit Überwässerung muss neben der Nachlastreduktion auch diuretisch behandelt werden.

Die operative Therapie besteht klassischerweise im Aortenklappenersatz, bei ausgeprägter Dilatation der Aorta ascendens (> 55 mm) als klappentragendes Conduit der Aorta ascendens. Bei Marfan-Patienten wird die Operation ab einem Aortendurchmesser von 50 mm empfohlen, insbesondere wenn dieser rasch zugenommen hat [49]. Für bestimmte pathologische Substrate, etwa den Prolaps einzelner Segel, können rekonstruktive Eingriffe langfristig erfolgreich sein. In einer retrospektiven Analyse von 282 Patienten nach Aortenklappenrekonstruktion wegen Aorteninsuffizienz bedurften nach fünf Jahren nur 5% einer Reoperation [57].

Symptomatische Patienten mit schwerer Aorteninsuffizienz sollten einer operativen Korrektur zugeführt werden. Die Operationsletalität hängt im Wesentlichen von der präoperativen Funktion und dem endsystolischen Durchmesser (LVESD) des linken Ventrikels ab. Sind diese schwer pathologisch, so ist eine hohe Operationsletalität zu erwarten und eine postoperative Erholung der linksventrikulären Funktion wird unsicher; grundsätzlich ist die Operation jedoch auch bei schwer eingeschränkter Funk-

tion zu erwägen. Die Entscheidung muss im Hinblick auf Komorbiditäten und Alter des Patienten individuell abgewogen werden.

Eine asymptomatische Aorteninsuffizienz leichten oder mittleren Schweregrades bedarf keiner Therapie außer der eines evtl. begleitenden Hypertonus. Es muss jedoch eine konsequente Endokarditisprophylaxe erfolgen [1]. Eine asymptomatische schwere Aorteninsuffizienz sollte in Abhängigkeit von der Funktion des linken Ventrikels geführt werden. Bei eindeutig gut erhaltener Ventrikelfunktion (EF > 60%, LVESD < 45 mm) kann konservativ zugewartet werden. Die Patienten sollten jedoch halbjährlich kardiologisch nachuntersucht werden.

Im Grenzbereich der linksventrikulären Funktion (EF 50–60%, LVESD 45–50 mm) kann eine Belastungsuntersuchung zur Objektivierung des Fehlens von Symptomen nützlich sein. Dagegen fehlen klare Daten, die für einen unabhängigen prädiktiven Wert der Ejektionsfraktion unter Belastung sprechen. Die Entscheidung muss daher individualisiert werden und der Patient sollte bei konservativer Therapie in halbjährlichen Abständen nachuntersucht werden. Die Gefahr liegt darin, den Übergang in eine schwere, irreversible Schädigung des linken Ventrikels mit entsprechend schlechter Prognose zu verpassen. Die Wahrscheinlichkeit, dass asymptomatische Patienten mit initial erhaltener Ventrikelfunktion eine eingeschränkte Ejektionsfraktion entwickeln liegt lediglich bei 0,5–2,5% pro Jahr [8].

Schon eine leichte Einschränkung der Funktion des linken Ventrikels (EF < 50%, LVESD > 50 mm) stellt trotz Symptombefreiheit eine Operationsindikation dar, es sei denn es handelt sich um sehr alte oder anderweitig komorbide Patienten.

Ein plötzlicher Herztod ist bei der asymptomatischen Aorteninsuffizienz mit noch normaler Ejektionsfraktion sehr selten. Der früher diesbezüglich postulierte Zusammenhang mit extremer Ventrikeldilatation (enddiastolischer Durchmesser > 75 mm) ist unsicher. Meist liegt auch eine deutliche systolische Dilatation über 55 mm vor, so dass die Patienten nach heutigen Kriterien die Indikation zur chirurgischen Korrektur erfüllen würden [7]. Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass einige internationale Empfehlungen (z.B. [49]) bei der Angabe von Grenzwerten der Ventrikeldurchmesser eine Normalisierung auf die Körperoberfläche vornehmen. In den meisten Studien, die zu den bestehenden Empfehlungen führten, ist dies jedoch nicht erfolgt. Ein weiteres Problem liegt darin, dass eine Normalisierung auf die Körperoberfläche bei erheblich adipösen Patienten theoretisch inadäquat ist. Insbesondere bei Frauen geringer Körpergröße sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Grenzwerte niedriger als angegeben anzusetzen sind.

Tab. 3 Operationsindikation bei schwerer chronischer Aorteninsuffizienz

Symptomatische Patienten	I	B
Asymptomatische Patienten		
EF < 50% und/oder endsystolischer Durchmesser > 50 mm, außer bei sehr alten oder schwer komorbiden Patienten	I	B
EF 50–60% und endsystolischer Durchmesser 45–50 mm, falls Symptome bei Belastung objektivierbar	IIa	C

■ Akute Aorteninsuffizienz

Ursachen sind meist eine infektiöse Endokarditis, eine Aortendissektion oder ein Trauma. Die plötzliche Volumenbelastung führt zur raschen Dekompensation des linken Ventrikels mit Lungenödem. Echokardiographisch ist der linke Ventrikel hyperdynam und nicht vergrößert (es sei denn aus anderer Ursache). Ein verfrühter Mitralklappenschluss (keine A-Welle, verkürzte Dezelerationszeit der E-Welle) und eine evidente morphologische Alteration der Aortenklappe bzw. eine Dissektionsmembran erlauben die Diagnose. Die Akuttherapie besteht in der Senkung des arteriellen Blutdrucks mittels Vasodilatoren (insbesondere Nitroprussidnatrium) auf minimale noch seitens der Organe tolerierte Werte. In der Regel ist eine Notfalloperation erforderlich.

Mitralstenose

■ Ätiologie und Epidemiologie

Die häufigste Ursache einer Mitralstenose ist die rheumatische Karditis. Im Rahmen des rheumatischen Fiebers verdicken und im weiteren Verlauf verkalken die Segel der Mitralklappe, die Kommissuren und/oder Sehnenfäden verkleben. Bei ungefähr 60% aller Patienten mit einer Mitralstenose lässt sich anamnestisch ein rheumatisches Fieber eruieren, umgekehrt führt ein nicht erkanntes oder nicht adäquat behandeltes rheumatisches Fieber in ca. 40% der betroffenen Patienten zu einem Mitralklappenvitium [93].

■ Pathogenese

Die Öffnungsfläche einer normalen Mitralklappe liegt zwischen 4 und 5 cm². Als Mitralstenose (Mitralklappenöffnungsfläche < 2,5 cm²) wird eine mechanische Obstruktion des Blutflusses vom linken Vorhof zum

linken Ventrikel definiert. Dadurch wird die Füllung des linken Ventrikels in der Diastole behindert und der linksatriale Druck steigt an. Als Folge steigen der pulmonalvenöse und -kapilläre Druck an, die Lungenarteriolen reagieren mit einer Konstriktion, und im Verlauf entwickelt sich eine pulmonale Hypertonie. Zur Prognose tragen nicht nur unmittelbare hämodynamische Konsequenzen der Mitralstenose bei, sondern infolge der Grunderkrankung auch progrediente Schäden am rechten und linken Ventrikel bzw. weitere Klappenschäden. Serielle invasive oder echokardiographische Studien zeigen einen nachweisbaren Progress der Mitralstenose bei etwa 38% der Patienten mit einer durchschnittlichen Abnahme der Klappenöffnungsfläche um 0,3 cm² pro Jahr [26, 40].

■ Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik

Führende Symptome sind Belastungsdyspnoe und tachykardes Vorhofflimmern. Basis der Diagnostik einer Mitralstenose ist die Auskultation. Charakteristisch sind: lauter 1. Herzton, Mitralklappenöffnungsstönung in der frühen Diastole und ein mehr oder weniger lautes „rumpelndes“ Diastolikum (am besten in Linksseitenlage über dem Apex zu hören). Der Schweregrad einer Mitralstenose korreliert schlecht mit der Lautstärke des Diastolikums, für den geübten Untersucher jedoch relativ gut mit dem Zeitintervall zwischen 2. Herzton und Mitralklappenöffnungsstönung; je kürzer das Intervall, desto schwerer ist die Mitralstenose, ein gerade noch wahrnehmbares Intervall von 0,08 s korreliert eng mit einer schweren Mitralstenose [17]. Ein Eckpfeiler in der Diagnostik der Mitralstenose ist die Doppler-Echokardiographie. Neben strukturellen Kriterien zum Nachweis einer Mitralstenose („Doming“ des vorderen Mitralsegels, Unbeweglichkeit des posterioren Mitralsegels, Klappenverkalkungen, Dilatation des linken Vorhofes) lässt sich der hämodynamische Schweregrad abschätzen. In der parasternalen kurzen Achse sollte die Mitralklappenöffnungsfläche direkt im 2D-Bild planimetriert werden [65]. Im Vierkammerblick sollte ein Mitralklappenflussgeschwindigkeitsprofil registriert werden, mit dessen Hilfe der mittlere transmittale Druckgradient und – über die pressure-half-time – die Mitralklappenöffnungsfläche bestimmt werden [43]. Die letztere Methode (pressure half-time) führt unter bestimmten klinischen Bedingungen zu Fehleinschätzungen (u. a. bei gleichzeitiger Aorteninsuffizienz, abnormer Compliance des LA oder LV, unmittelbar nach Valvuloplastie) [102] und ist bei Kunstklappen nicht validiert. Bei Vorliegen einer Trikuspidalklappenregurgitation kann der transtrikuspidale Druckgradient bestimmt werden und durch Addition des geschätzten

rechtsatrialen Druckes auf den systolischen pulmonalarteriellen Druck bei einer begleitenden pulmonalen Hypertonie geschlossen werden. Eine Belastungs-Echokardiographie kann in Einzelfällen hilfreich bei Therapieentscheidungen (Intervention bei mittlerem transmitralen Gradienten >15 mmHg, PAsys >60 mmHg) sein oder diskordante Befunde klären [58, 107].

Der transmitrale Druckgradient ist abhängig vom Quadrat des transmitralen Blutflusses und der diastolischen Füllungszeit. Klinische Situationen, die mit einer Zunahme des Blutflusses einhergehen (u. a. Belastung, Stress, Fieber, Anämie, Schwangerschaft), aber auch solche, die mit einer Abnahme der diastolischen Füllungszeit verbunden sind (Vorhofflimmern), führen zu einer allmählichen oder auch abrupten Zunahme des transmitralen Druckgradienten, und damit zu einer klinischen Symptomatik mit Leistungsschwäche, Dyspnoe bis hin zum Lungenödem (mittlerer transmitraler Druckgradient übersteigt $15\text{--}20$ mmHg) [86]. Die Mitralstenose ist häufig mit supraventrikulären Herzrhythmusstörungen assoziiert, insbesondere mit paroxysmalem und schließlich permanentem Vorhofflimmern [23].

Management und Therapie

Eine spezifische medikamentöse Therapie des Vitiums ist nicht möglich. Die Symptome der Volumenretention erfordern eine diuretische Therapie und Flüssigkeitsrestriktion. Bei tachykardem Vorhofflimmern sind Betablocker, Digitalisglykoside oder Verapamil zur Frequenznormalisierung angezeigt. Die Assoziation zum Vorhofflimmern birgt ein hohes Risiko für thrombembolische Komplikationen [16]. Während keine schlüssigen Studien darüber vorliegen, ob zusätzlich zu einer Frequenzkontrolle auch eine Rhythmuskontrolle (Kardioversion, Antiarrhythmika) sinnvoll anzustreben ist, besteht ein Konsensus über die Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation bei Patienten mit Mitralstenose und paroxysmalem oder permanentem Vorhofflimmern sowie bei Zustand nach einem embolischen Ereignis (I–B) [8]. Die Ziel-INR sollte $2,5\text{--}3,5$ betragen [35]. Bei Mitralstenose im Sinusrhythmus ohne embolisches Ereignis in der Vorgeschichte wird von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie geraten, eine Antikoagulation (Ziel-INR $2\text{--}3$) ab einem Vorhofdurchmesser von $50\text{--}55$ mm oder bei Nachweis dichten Spontankontrastes im Echo zu „erwägen“ (IIb-C; [49]). Daten hierzu liegen allerdings nicht vor. Die Möglichkeit einer Mitralklappenvalvuloplastie wird zunehmend frühzeitiger bereits auch bei asymptomatischen Patienten mit einer Mitralklappenöffnungsfläche $<1,5$ cm² (besser $<1,0$ cm²/m²) erwogen [49]. Kriterien zur Auswahl von geeigneten Pa-

tienten für eine Mitralklappenvalvuloplastie fasst Tabelle 4 zusammen, dabei sind echokardiographische Kriterien mitentscheidend [48, 79]. Die Rate an lebensbedrohlichen Komplikationen im Rahmen einer Mitralklappenvalvuloplastie liegt in geübten Händen unter 1% [51]. Die häufigsten akuten Komplikationen sind ein größerer Vorhofseptumdefekt ($<5\%$ mit dem Inoue-Ballon) und eine schwere Mitralinsuffizienz ($2\text{--}10\%$) [51]. Liegen Ausschlusskriterien für eine Mitralklappenvalvuloplastie vor, sollte bereits bei leicht symptomatischer (NYHA II), aber hämodynamisch schwerer Mitralstenose (Öffnungsfläche <1 cm²) oder bei erheblich symptomatischer (NYHA III–IV), hämodynamisch weniger fortgeschrittener Mitralstenose ($<1,5$ cm²) eine chirurgische Intervention (Kommissurotomie/Klappenersatz) erwogen werden (I–B).

Eine Schwangerschaft bei Patientinnen mit einer Mitralstenose erfordert ein besonderes Management [101]. Der transmitrale Druckgradient nimmt infolge des erhöhten Herzzeitvolumens im 2. und 3. Schwangerschaftsdrittel zu, bei einer Mitralklappenöffnungsfläche $<1,0$ cm²/m² Körperoberfläche besteht ein hohes Risiko für ein Lungenödem, Arrhythmien und retardiertes Wachstum des Foeten [101]. Bei Symptomen oder einem Doppler-echokardiographisch bestimmten systolischen pulmonalarteriellen Druck >50 mmHg werden Betablocker (Atenolol, Metoprolol) und/oder Diuretika verabreicht, bei weiter bestehender hämodynamischer Instabilität wird eine Mitralklappenvalvuloplastie durchgeführt.

Tab. 4

a) Indikationen zur Mitralklappenvalvuloplastie bei mindestens mittelschwerer Mitralstenose (Mitralklappenöffnungsfläche $<1,5$ cm ²)	
<i>Symptomatischer Patient:</i> geeignete Klappenmorphologie, keine linksatrialen Thromben, höchstens leichte Mitralinsuffizienz, keine zusätzliche Operationsindikation (weiterer schwerer Herzklappenfehler, revaskularisierungsbedürftige KHK)	I-B
<i>Asymptomatischer Patient:</i> zu erwägen bei pulmonalem Hypertonus in Ruhe (systolischer Pulmonaldruck >50 mmHg) oder unter Belastung (systolischer Pulmonaldruck >60 mmHg) oder mittlerem Gradienten in Ruhe >15 mmHg, geeigneter Klappenmorphologie, Ausschluss linksatrialer Thromben, höchstens leichter Mitralinsuffizienz und keiner zusätzlichen kardialen Operationsindikation (weiterer schwerer Herzklappenfehler, revaskularisierungsbedürftige KHK)	IIa-C
b) Indikationen zur chirurgischen Kommissurotomie oder erforderlichenfalls zum Mitralklappenersatz, wenn eine Mitralklappenvalvuloplastie aus o.g. Gründen nicht in Frage kommt	
Erheblich symptomatischer Patient (NYHA III–IV) und Mitralklappenöffnungsfläche $<1,5$ cm ²	I-B
Gering oder nicht symptomatischer (NYHA I–II) Patient und Mitralklappenöffnungsfläche <1 cm ²	I–B

Mitralinsuffizienz

■ Ätiologie und Epidemiologie

Die wichtigsten Ursachen der Mitralinsuffizienz sind degenerativ (Mitralklappenprolaps, degenerative Mitralklappenverkalkung), ischämisch (durch Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels aufgrund einer Koronaren Herzkrankheit), Dilatation des linken Ventrikels bei dilatativer Kardiomyopathie und anderen myokardialen Erkrankungen, und die infektiöse Endokarditis. Die akute schwere Mitralinsuffizienz tritt insbesondere bei der infektiösen Endokarditis und durch akute Ischämie (mit akuter Dilatation des linken Ventrikels; [82]) sowie als Infarktkomplikation durch Papillarmuskelruptur auf. Rheumatische und kongenitale Vitien spielen eine untergeordnete Rolle. Die Mitralinsuffizienz stellt – nach der Aortenstenose – das am zweithäufigsten operierte Klappenitium dar.

■ Pathogenese

Die systolische Regurgitation aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof führt zu einer Druckerhöhung im linken Vorhof und Pulmonalkreislauf sowie zu einer Verringerung des effektiven Herzzeitvolumens. Die Verknüpfung von gesteigerter Vorlast (durch das Pendelvolumen) und zunächst erniedrigter Nachlast führt zum typischen „volumenbelasteten“, dilatierten, hyperkinetisch kontrahierenden linken Ventrikel. Bei schwerer Mitralinsuffizienz kommt es zu einem Circulus vitiosus von Ventrikel-, Vorhof- und Mitralringdilatation mit zunehmender Mitralinsuffizienz, wobei die fortschreitende Dilatation des linken Ventrikels nach dem LaPlaceschen Gesetz in der Spätphase zu einem Anstieg der systolischen Wandspannung und damit zu einer Verschlechterung der myokardialen Kontraktilität führt. Hinzu kommt bei erheblicher Mitralinsuffizienz langfristig zunächst paroxysmales und später permanentes Vorhofflimmern.

Zum Mitralklappenprolaps siehe den entsprechenden Abschnitt.

■ Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik

Typische klinische Symptome sind Leistungsknick, leichte Ermüdbarkeit und Belastungsdyspnoe, später manifeste Links- und Rechtsherzinsuffizienzzeichen. Führendes klinisches Zeichen der Mitralinsuffizienz ist das holosystolische hochfrequente Geräusch über dem Apex mit Fortleitung in die linke Axilla. Das

EKG ist meist nur uncharakteristisch verändert (evtl. P mitrale oder Vorhofflimmern). Das Röntgenbild zeigt ein vergrößertes Herz und unterschiedliche Grade der Lungenstauung. Wichtigste diagnostische Technik ist die Echokardiographie, die – zusammen mit dem klinischen Bild – Ursache und Schweregrad (leicht, mittelschwer, schwer) der Mitralinsuffizienz, Größe und Funktion des linken Ventrikels sowie Ausmaß eines pulmonalen Hypertonus klärt. Für die oft nicht einfache Unterscheidung zwischen mittelschweren und schweren Insuffizienzen ist eine kritische und sorgfältige Anwendung dopplerechokardiographischer Zeichen (Jetbreite, proximale Konvergenzzone, Pulmonalvenenflussmuster u.a.) wesentlich. Bei der chronischen ischämischen Mitralinsuffizienz, die in Ruhe nicht schwer imponiert, kann eine Belastungsuntersuchung zur Demaskierung einer schweren Mitralinsuffizienz beitragen [56, 82]. I. d. R. unter Zuhilfenahme der transösophagealen Echokardiographie sollte auch die morphologische Eignung für eine operative Mitralklappenrekonstruktion geprüft werden.

■ Management und konservative Therapie

Die Akutwirkung der Nachlastsenkung durch Vasodilatation ist gut belegt. Zur chronischen Wirksamkeit dieses Therapieprinzips gibt es dagegen nur Studien an kleinen Patientengruppen. Eine ACE-Hemmertherapie erscheint zwar prinzipiell aus pathophysiologischer Sicht günstig, ein überzeugender Nachweis fehlt jedoch bislang [60, 63]. Eine kleine randomisierte Studie zeigte einen günstigen Effekt von Carvedilol auf die sekundäre Mitralinsuffizienz von Patienten mit eingeschränkter Ventrikelfunktion aufgrund einer KHK oder einer dilatativen Kardiomyopathie [63]. Bei morphologisch veränderter Klappe (z. B. Mitralklappenprolaps, Z. n. Endokarditis) sollte die Endokarditisprophylaxe beachtet werden.

Bei Vorhofflimmern ist eine Antikoagulation (INR: 2–3) notwendig (I-B). Bei leichter bis mittelschwerer Mitralinsuffizienz und kurz bestehendem Vorhofflimmern ist ein medikamentöser oder elektrischer Kardioversionsversuch zu erwägen.

Therapiemöglichkeiten zur kurzfristigen Stabilisierung einer akuten schweren Mitralinsuffizienz vor Operation sind:

- die Vasodilatation mit Senkung des arteriellen Blutdrucks auf das Minimum, das noch zerebral, koronar und renal toleriert wird, vorzugsweise mit Nitroprussidnatrium;
- die intraaortale Ballongegenpulsation, v. a. bei der ischämischen Papillarmuskelruptur;
- bei Lungenödem die Beatmung mit positiv-endexpiratorischem Druck.

Bei der akut ischämischen Mitralinsuffizienz ohne morphologische Schädigung des Mitralklappenapparates zielt die Therapie in erster Linie auf die Beseitigung der Ischämie.

Die definitive Therapie der schweren chronischen oder akuten Mitralinsuffizienz besteht im Klappenersatz oder der Mitralrekonstruktion. Die Mitralklappenrekonstruktion ist angesichts der geringeren Beeinträchtigung des linken Ventrikels und des Erhalts der nativen Klappe der bevorzugte chirurgische Eingriff. Die Hospitalletalität des isolierten Mitralklappenersatzes betrug 2003 in Deutschland 6,7% [52], die der isolierten Rekonstruktion 2%, wobei Alter, linksventrikuläre Pumpfunktion und Begleiterkrankungen eine wichtige Rolle spielen. Je nach Pathologie wird das dilatierte Mitralostium durch Implantation eines Ringes gerafft und strukturelle Schäden an Segeln und Sehnenfäden korrigiert [10]. Eine Antikoagulation nach dem Eingriff ist bei Sinusrhythmus nicht allgemein üblich, wird jedoch in neueren europäischen Empfehlungen für drei Monate empfohlen [9]. Verlässliche Daten hierzu gibt es nicht. Bei der neueren Alfieri-Technik [2] werden die Ränder des vorderen und hinteren Segels in der Mitte zusammengenäht, evtl. verbunden mit einer Ringimplantation. Während die klassische Rekonstruktion nach Carpentier ein etabliertes, allerdings chirurgisch anspruchsvolles Verfahren mit sehr guten Langzeitergebnissen darstellt [37], liegen mit der Alfieri-Technik erst initiale Erfahrungen vor. Beide Eingriffe können mit rhythmischirurgischen Verfahren zur Beseitigung von Vorhofflimmern (Maze-Prozedur oder analoge Verfahren) verknüpft werden.

■ Operative Therapie der schweren Mitralinsuffizienz

Eine akute schwere Mitralinsuffizienz entsteht durch eine schwere morphologische Veränderung der Klappe (z.B. bei Endokarditis, nach Papillarmuskelkopf-Abriss, etc.) und bedarf in aller Regel der operativen Korrektur. Für die chronische schwere Mitralinsuffizienz gelten folgende Empfehlungen:

1. Symptomatische Patienten: Die Indikation zur operativen Therapie ist bei symptomatischen Patienten eindeutig gegeben, solange die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels 30% nicht unterschreitet. Aufgrund des erhöhten perioperativen Risikos muss die Indikation bei einer Ejektionsfraktion <30% sorgfältig abgewogen werden. Dabei ist die Operationsindikation bei rekonstruktionsfähiger Klappe eher gegeben als wenn ein Klappenersatz notwendig ist.
2. Asymptomatische Patienten: Keine etablierte Operationsindikation besteht bei normaler linksventrikulärer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfrak-

tion >60% und endsystolischer Durchmesser <45 mm). Diese ist allerdings bereits bei beginnender Einschränkung der linksventrikulären Funktion gegeben [8, 49] (linksventrikuläre Ejektionsfraktion <60% bzw. endsystolischer Durchmesser >45 mm). In Zweifelsfällen kann eine Belastungsuntersuchung (z.B. Stress-Echokardiographie) zeigen, ob noch eine kontraktile Reserve (Anstieg der Ejektionsfraktion) vorhanden ist. Eine Operationsindikation wird auch bei asymptomatischen Patienten mit erhaltener Ventrikelfunktion, rekonstruierbarer Klappe und neu auftretendem paroxysmalen Vorhofflimmern gesehen, sowie bei schwerem pulmonalen Hypertonus (systolischer pulmonalarterieller Druck in Ruhe >50 mmHg oder >60 mmHg unter Belastung). Bei schwerer Einschränkung der Ventrikelfunktion (Ejektionsfraktion <30%) gilt das für symptomatische Patienten bereits Gesagte. Asymptomatische Patienten, deren Ejektionsfraktion oder Ventrikeldurchmesser sich den genannten Grenzwerten nähert, sollten etwa halbjährlich klinisch und echokardiographisch reevaluiert werden.

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass einige internationale Empfehlungen (z.B. [49]) bei der Angabe von Grenzwerten der Ventrikeldurchmesser eine Normalisierung auf die Körperoberfläche vornehmen. In den meisten Studien, die zu den bestehenden Empfehlungen führten, ist dies jedoch nicht erfolgt. Ein weiteres Problem liegt darin, dass eine Normalisierung auf die Körperoberfläche bei erheblich adipösen Patienten theoretisch inadäquat ist. Insbesondere bei Frauen geringer Körpergröße sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Grenzwerte niedriger als angegeben anzusetzen sind.

Tab. 5 Operationsindikation bei schwerer chronischer Mitralinsuffizienz; soweit möglich, ist stets der Rekonstruktion der Vorzug vor dem Klappenersatz zu geben

Symptomatische Patienten	EF \geq 30%	I	B
	EF <30%, wenn rekonstruktionsfähig	IIa	C
Asymptomatische Patienten	EF <60% und/oder endsystolischer linksventrikulärer Durchmesser >45 mm	I	B
	paroxysmales oder neu aufgetretenes persistierendes Vorhofflimmern	IIa	C
	systolischer pulmonalarterieller Druck in Ruhe >50 mmHg	IIa	C
	EF >60% und endsystolischer Durchmesser >45 mm, aber fehlende kontraktile Reserve unter Belastung	IIa	C

Mitralklappenprolaps

■ Ätiologie und Epidemiologie

Beim Mitralklappenprolaps prolabieren ein oder beide Segel der Mitralklappe systolisch in den linken Vorhof. Das Spektrum des Mitralklappenprolapses reicht von deutlichen morphologischen Veränderungen des Mitralklappenapparats mit zu groß angelegten und verdickten Mitralsegeln bis hin zu geringen Abweichungen von der Norm. Die Ursache der myxomatösen Klappendegeneration mit vermehrter Einlagerung saurer Mukopolysaccharide, Zerstörung der Kollagenfaserstruktur des Halteapparates, Verdickung der Segel und verminderter Stabilität ist unbekannt. Eine veränderte Verteilung von Fibrillin und anderen Matrixproteinen wurde beschrieben [71]. Der Mitralklappenprolaps ist genetisch heterogen und wird autosomal-dominant mit geschlechts- und altersabhängiger Penetranz vererbt. Zwei Genloci sind bisher identifiziert [25, 34]. Der Mitralklappenprolaps wurde auch in Zusammenhang mit verschiedenen genetischen Bindegewebserkrankungen wie Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom, Osteogenesis imperfecta und Pseudoxanthoma elasticum beschrieben. Weiterhin kann ein Mitralklappenprolaps postinfektiös auftreten (rheumatische Valvulitis).

In der Vergangenheit ist der Mitralklappenprolaps aufgrund unscharfer echokardiographischer Kriterien und selektionierter Patientenpopulationen zu häufig diagnostiziert worden. Werden strenge echokardiographische Kriterien zugrundegelegt (s. u.), so liegt die Inzidenz in unselektionierten Populationen bei 2,4% [33].

■ Pathogenese

Falls beim Mitralklappenprolaps die freien Ränder der Segel nicht mehr vollständig koaptieren oder zusätzlich eine Erweiterung des Klappenringes vorliegt, resultiert daraus eine Mitralinsuffizienz (s. Abschnitt Mitralinsuffizienz). Bei Abriss degenerierter Sehnenfäden kann eine akute Mitralinsuffizienz entstehen. Die Anzahl der abgerissenen Sehnenfäden bestimmt dabei das Ausmaß des prolabierenden Segelanteils und das Ausmaß der resultierenden Mitralklappeninsuffizienz.

■ Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik

Die überwiegende Anzahl der Patienten mit Mitralklappenprolaps ist asymptomatisch. Von einem Teil der Patienten werden Palpationen, uncharakteristi-

sche, nicht belastungsabhängige Herzschmerzen oder -stiche, leichte Ermüdbarkeit und Luftnot angegeben, ohne dass eine signifikante Mitralinsuffizienz vorliegt. Typischer Auskultationsbefund des Mitralklappenprolapses ohne hämodynamisch relevante Mitralinsuffizienz ist das Auftreten eines mesosystolischen Klicks mit P.m. über der Herzspitze. Jede Abnahme des linksventrikulären systolischen Volumens (z. B. beim Valsalva-Manöver) geht mit einer zeitlichen Verschiebung des Klicks in Richtung Systolenbeginn einher. Häufig ist der mesosystolische Klick von einem spätsystolischen Geräusch als Ausdruck einer Mitralinsuffizienz begleitet. Mit zunehmender Regurgitation wandert der Klick in den frühen Beginn der Systole, gefolgt von einem längeren und lauterem Insuffizienzgeräusch.

Die Diagnose wird mit der 2D-Dopplerechokardiographie gesichert. Ein Mitralklappenprolaps liegt vor, wenn eines oder beide Segel im parasternalen oder apikalen Langachsenschnitt >2 mm über die Ringebeine hinaus prolabieren. Der „klassische“ Mitralklappenprolaps ist echokardiographisch charakterisiert durch eine Verdickung (>5 mm) eines oder beider Segel, während beim „nichtklassischen“ Prolaps die Verdickung ≤ 5 mm beträgt [33]. Eine transösophageale Echokardiographie ist indiziert, wenn die morphologischen Klappenveränderungen unklar sind. Außerdem ist die transösophageale Echokardiographie zur Planung des operativen Vorgehens und zur intraoperativen Erfolgskontrolle sinnvoll. Ist der Prolaps mit einer Mitralinsuffizienz vergesellschaftet, ist typischerweise in der späten Systole Farbdoppler-echokardiographisch ein Reflux nachweisbar. Eine klinische und echokardiographische Verlaufskontrolle sollte bei Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Funktion alle sechs Monate und bei mittelschwerer Mitralinsuffizienz alle zwei Jahre erfolgen [49].

■ Management und Therapie

Die weitaus meisten Patienten mit Mitralklappenprolaps haben eine gute Prognose und bleiben zeit ihres Lebens ohne Symptome. Das Spektrum reicht jedoch von Patienten mit deutlichen degenerativen Veränderungen mit erhöhtem Risiko für bestimmte Komplikationen wie einer progressiven Mitralinsuffizienz oder einer bakteriellen Endokarditis bis hin zu Patienten mit morphologisch normalem Klappenapparat, deren Prognose nicht eingeschränkt ist [64, 72].

Asymptomatische Patienten ohne Mitralinsuffizienz bedürfen keiner Therapie (I-C). Eine Endokarditisprophylaxe ist erforderlich, wenn auskultatorisch ein systolischer Klick und/oder Mitralinsuffizienz-

Systolikum vorliegt (I-C) bzw. echokardiographisch eine Mitralinsuffizienz oder deutlich verdickte Mitralsegel vorliegen (IIa-C) [47]. Das Vorgehen bei symptomatischer oder asymptomatischer schwerer Mitralinsuffizienz entspricht den Ausführungen im Abschnitt Mitralinsuffizienz. Die Assoziation zwischen Mitralklappenprolaps und neurologischen ischämischen Ereignissen bei jüngeren Patienten wurde in einer Fall-Kontroll-Studie aufgrund schärferer echokardiographischer Kriterien in Frage gestellt [39]. In einer neueren Kohortenstudie wurde allerdings eine Häufung von neurologischen ischämischen Ereignissen bei Mitralklappenprolaps beschrieben, vor allem bei Patienten > 50 Jahre mit verdickten Mitralsegeln [4]. Bei Vorhofflimmern gelten die Empfehlungen der entsprechenden Leitlinien.

Bei symptomatischen Patienten mit untypischen linksthorakalen Schmerzen oder Palpitationen bzw. im Langzeit-EKG verifizierten meist harmlosen supraventrikulären bzw. ventrikulären Arrhythmien, ist ein Therapieversuch mit Betablockern vielfach hilfreich (IIa-C).

Mitralinsuffizienz und revaskularisierungsbedürftige Koronare Herzkrankheit

Das gemeinsame Auftreten einer mittelschweren oder schweren Mitralinsuffizienz und einer operativ revaskularisierungsbedürftigen Koronaren Herzkrankheit ist nicht selten. Meist handelt es sich um eine chronische ischämische Mitralinsuffizienz bei strukturell intakter Mitralklappe, die durch Umbau mit nachfolgender Dilatation des linken Ventrikels und Mitralarings sowie exzentrischen Zug der Papillarmuskeln nicht mehr ausreichend schlussfähig ist. Wenn aufgrund von Hinweisen auf größere vitale, kontraktionsgestörte Regionen des linken Ventrikels zu erwarten ist, dass dieser postoperativ besser kontrahiert und kleiner wird, kann dementsprechend auch ein Rückgang der ischämischen Mitralinsuffizienz erwartet werden. Eine operative Korrektur ist dann nicht erforderlich. Für die Entscheidung kann eine intraoperative transösophageale Echokardiographie nach Revaskularisierung hilfreich sein, um den Grad der noch bestehenden Mitralinsuffizienz abzuschätzen und gegebenenfalls eine Mitral-Annuloplastie anzuschließen [27]. Liegen jedoch strukturelle Veränderungen der Mitralklappe vor (z.B. durch Prolaps, Chordafadenabriss, schwere degenerative Veränderungen), so ist bei mittelschwerer oder schwerer Mitralinsuffizienz ein gleichzeitiger, möglichst rekonstruktiver Eingriff an der Mitralklappe

angezeigt. Verlässliche Daten liegen zu diesem Problem jedoch nicht vor (IIa-B).

Trikuspidalstenose

■ Ätiologie und Epidemiologie

Die Trikuspidalstenose ist sehr selten und meist rheumatischen Ursprungs. Bakterielle Endokarditiden bei Drogenabhängigen können durch sehr große Vegetationen zu einer funktionellen Trikuspidalstenose führen, ebenso kongenitale Anomalien, das Karzinoid-Syndrom [68] u.a. Die Stenose bedingt eine systemisch venöse Drucksteigerung, die insbesondere zur Schädigung der Leber führt.

■ Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik

Die klinischen Zeichen einer bedeutsamen Trikuspidalstenose bestehen in einer Halsvenenstauung mit prominenter A-Welle und einem verzögerten Y-Abfall der Jugularvenenpulskurve, einem Trikuspidalklappenöffnungsston, einem präsysstolischen und diastolischen, rumpelnden Geräusch links parasternal, das mit Inspiration zunimmt. Ein mittlerer Druckgradient ab etwa 5 mmHg führt zur klinischen Symptomatik mit venöser Stauung, Aszites und Ödemen. Diagnostische Technik der Wahl ist die Echokardiographie, die die Bestimmung des mittleren diastolischen Gradienten erlaubt. Eine Berechnung der Klappenöffnungsfläche ist weder echokardiographisch noch hämodynamisch gut validiert.

Trikuspidalinsuffizienz

■ Ätiologie und Epidemiologie

Eine bedeutsame Trikuspidalinsuffizienz kann sowohl bei einer morphologisch veränderten als auch einer morphologisch unauffälligen Klappe vorliegen. Letzteres tritt bei deutlicher Erhöhung des rechtsventrikulären systolischen Druckes auf, z.B. infolge von Linksherzinsuffizienz, Lungenembolien oder einer primär pulmonalen Hypertonie, sowie bei Dilatation des rechten Ventrikels, z.B. nach Rechtsherzinfarkt oder bei dilatativer Kardiomyopathie. Morphologische Veränderungen der Trikuspidalklappe, die zu einer Insuffizienz führen, treten dagegen bei infektiöser oder rheumatischer Endokarditis, Karzinoid-Syndrom [68], kongenitalen Erkrankungen wie

der Ebstein-Anomalie oder als Teil eines atrio-ventrikulären Kanals u. a. auf.

■ Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik

Klinisch auffällig sind überhöhte systolische V-Wellen im Jugularvenenpuls und Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz sowie Leberpulsationen. Auskultatorisch imponiert ein holosystolisches Geräusch, das mit Inspiration an Intensität zunimmt (Carvallo-Zeichen). Wie bei der Trikuspidalstenose führt die venöse Druckerhöhung zur progredienten Schädigung der Leber.

Die Echokardiographie erlaubt die Einschätzung des Schweregrades anhand von Farbdopplerkriterien, des fehlenden inspiratorischen Kollapses der Vena cava inferior und der systolischen Flussumkehr in den Lebervenen, sowie eine Abschätzung des rechtsventrikulären systolischen Druckes. Die auch bei Normalpersonen im Farbdoppler oft nachweisbare geringe Trikuspidalinsuffizienz hat hämodynamisch und klinisch keine Bedeutung und bedarf auch keiner Endokarditis-Prophylaxe.

■ Management und Therapie bei Trikuspidalvitien

Die konservative Therapie besteht in Flüssigkeitsrestriktion und Gabe von Diuretika. Die Indikation zu einer Operation liegt bei einer schweren Trikuspidalstenose (mittlerer diastolischer Druckgradient ≥ 5 mmHg) bei ausgeprägten Symptomen (NYHA III) vor. Da meist ein begleitendes Mitralvitium besteht,

bietet sich bei operativer Behandlung des Mitralvitiums ein gleichzeitiger chirurgischer Eingriff an der Trikuspidalklappe an. Eine offene Valvulotomie wird dabei einem Trikuspidalklappenersatz vorgezogen [8]. Die Ballon-Valvuloplastie kann bei Trikuspidalstenose ebenfalls in Betracht gezogen werden [53, 95]. Bei schwerer Trikuspidalinsuffizienz infolge eines Mitralklappenfehlers mit pulmonaler Hypertonie sollte im Rahmen der Mitralklappenoperation eine Annuloplastie erwogen werden. Ein mechanischer Trikuspidalklappenersatz muss möglichst vermieden werden [22]. Aufgrund des hohen Thrombembolie-Risikos bei mechanischen Prothesen in Trikuspidalposition muss eine optimale Antikoagulation postoperativ gewährleistet sein. Bei isolierter schwerer Trikuspidalinsuffizienz, z. B. im Rahmen eines Traumas oder eines Trikuspidalklappenprolapses, kann eine Rekonstruktion in Erwägung gezogen werden.

Pulmonalstenose

Die Pulmonalklappenstenose ist in der Regel kongenitalen Ursprungs und nur selten eine erworbene Herzerkrankung. Erwachsene mit einer schweren Pulmonalklappenstenose entwickeln Dyspnoe und Müdigkeit auf Grund des niedrigen Herzminutenvolumens. Selten treten Schwindel oder Synkopen auf, der plötzliche Herztod ist extrem selten. Die klinische Diagnose wird anhand des systolischen Ejektionsgeräusches im 2. ICR links parasternal mit abgeschwächtem Pulmonalklappenschlusston gestellt. Der Schweregrad der Pulmonalklappenstenose wird durch Echokardiographie genauer bestimmt. Eine Herzkatheteruntersuchung ist selten erforderlich. Patienten mit einem valvulären Peak-to-peak-Gradienten < 25 mmHg bleiben zu 96% während einer 25-jährigen Beobachtungsperiode beschwerdefrei und zeigen keine Progression [8]. In den meisten Fällen lässt sich die schwere Pulmonalklappenstenose sowohl im Kindes- wie auch im Erwachsenenalter durch die Ballon-Valvuloplastie behandeln, wenn es sich um eine reine valvuläre Stenose handelt [12]. Eine Operation ist dagegen bei subvalvulären (infundibulären) oder supra-valvulären obstruktiven Verän-

Tab. 6

a) Indikationen zur operativen oder interventionellen Therapie der schweren Trikuspidalstenose (mittlerer Gradient > 5 mmHg)			
Bei gleichzeitigem anderen chirurgischen Klappeneingriff	Offene Kommissurotomie	IIa	C
Bei schweren Rechtsherzinsuffizienzsymptomen trotz maximaler konservativer Therapie	Ballon-Valvuloplastie oder offene Kommissurotomie oder Trikuspidalklappenersatz	IIa	C
b) Indikationen zur operativen Therapie der schweren Trikuspidalinsuffizienz			
Unabhängig von spezieller Trikuspidalinsuffizienz-Symptomatik	Bei gleichzeitigem anderen Klappeneingriff Trikuspidal-Annuloplastie (oder Klappenersatz)	IIa	C
Bei schwerer Rechtsherzinsuffizienzsymptomatik	Annuloplastie (oder Klappenersatz), außer in Gegenwart einer schweren, therapie-refraktären pulmonalen Hypertonie	IIa	C

Tab. 7 Indikationen zur Pulmonalklappen-Valvuloplastie

Symptomatische Patienten (Dyspnoe, Schwindel)	Pulmonalstenose mit mittlerem Gradienten > 25 mmHg, insbesondere bei Dilatation des rechten Ventrikels	I	C
Asymptomatische Patienten	Peak-to-peak-Gradient > 50 mmHg	IIa	C

derungen sowie bei dysplastischen Klappen, z. B. beim Noonan-Syndrom, erforderlich.

Pulmonalinsuffizienz

Die Pulmonalklappeninsuffizienz entsteht als Folge einer Ringdilatation bei pulmonaler Hypertonie, bei idiopathischer Dilatation der Pulmonalarterie, durch infektiöse Endokarditis, nach chirurgischer Korrektur einer Fallot-Tetralogie oder nach Ballon-Valvuloplastie einer Pulmonalstenose. Geringe Pulmonalinsuffizienzen sind auch bei Herzgesunden häufig und bedürfen weder einer Therapie noch einer Endokarditisprophylaxe. Klinisch fallen das parasternal links auskultierbare Diastolikum und tastbare systolische Pulsationen des rechten Ventrikels auf. Die morphologische und funktionelle Evaluation der Pulmonalklappe und des rechten Ventrikels erfolgt primär echokardiographisch und kann durch die Magnetresonanztomographie ergänzt werden. Auch die schwere Pulmonalinsuffizienz wird meist lange symptomlos toleriert. Liegt eine pulmonale Hypertonie zugrunde, sollte in erster Linie versucht werden, diese zu behandeln. Bei progredienter Dilatation des rechten Ventrikels und Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz sollte der Pulmonalklappenersatz erwogen werden [24].

Gleichzeitige Erkrankung mehrerer Herzklappen

Der gleichzeitige Befall mehrerer Herzklappen kommt am häufigsten bei Patienten mit rheumatischer Herzerkrankung vor. Bei 20% von 5000 Patienten im Euro Heart Survey [50] waren mehrere Klappen befallen. Andere Ursachen sind Kalzifizierung (z. B. Aorten- und Mitralsuffizienz), Endokarditis oder Marfan-Syndrom. Klinische Manifestationen und Symptomatik bei Patienten mit multivalvulärem Klappenbefall hängen vom relativen Schweregrad der einzelnen Läsionen ab. Da eine Läsion die Manifestation des anderen Klappenfehlers maskieren oder verstärken kann, kann die Beurteilung bei multivalvulärem Klappenbefall besonders schwierig sein. Neben der sorgfältigen klinischen und echokardiographischen Untersuchung kann eine invasive Diagnostik erforderlich sein.

Tab. 8 Indikationen zum Pulmonalklappenersatz bei Pulmonalinsuffizienz

Symptomatische Patienten (Dyspnoe, Rechtsherzinsuffizienz) mit progredienter Dilatation des rechten Ventrikels	IIa	C
--	-----	---

Mitralstenose und Aortenstenose

Die Ätiologie dieses seltenen kombinierten Klappenfehlers ist meist rheumatisch. Ist die Mitralstenose schwergradig, kann sie die Manifestation der Aortenstenose maskieren. Das Herzminutenvolumen ist stärker vermindert als bei alleiniger Aortenstenose. Dadurch wird der transaortale Druckgradient vermindert. Andererseits kommt es häufiger zu den klinischen Manifestationen der Mitralstenose wie Lungenstauung, Hämoptyse, Vorhofflimmern und systemischen Embolien als bei Patienten mit isolierter Aortenstenose. Das systolische Geräusch der schweren Aortenstenose kann in seiner Intensität und Dauer durch das niedrige Schlagvolumen, verursacht durch die Mitralstenose, vermindert sein. Ebenso kann der echokardiographisch gemessene Gradient über der Aortenklappe durch das niedrige Herzminutenvolumen relativ niedrig sein. Therapeutisch kommt bei führender Mitralstenose, nicht schwer erscheinender Aortenstenose und morphologisch geeigneter Mitralklappe evtl. die primäre Mitralsuffizienz infrage, sonst der Zweiklappenersatz.

Mitralstenose und Aorteninsuffizienz

Die Kombination ist häufig, wobei meistens eine lediglich leichte bis mittelschwere Aorteninsuffizienz vorliegt. Die Mitralstenose „schützt“ den linken Ventrikel zu einem gewissen Grade vor einer Volumenüberlastung. Die klinische Beurteilung der Aorteninsuffizienz ist durch das mögliche Fehlen einer hohen Blutdruckamplitude sowie das bereits aufgrund der Mitralstenose bestehende diastolische Geräusch sehr schwierig. Die Aorteninsuffizienz führt weiter zu einer Überschätzung der Mitralklappenöffnungsfläche bei Berechnung nach der echokardiographischen Druckhalbzeit [32]. Therapeutisch wird, sofern möglich, zunächst die Behandlung der Mitralstenose mittels Valvuloplastie empfohlen, um dann die Operationsbedürftigkeit der Aorteninsuffizienz abzuwarten. Besteht diese Möglichkeit nicht, ist der Doppelklappenersatz notwendig.

Aortenstenose und Mitralsuffizienz

Diese Kombination kommt sowohl durch degenerative Veränderungen als auch auf dem Boden eines rheumatischen Fiebers vor. Die durch die Aortenstenose verursachte Obstruktion des linksventrikulären Auswurfs erhöht die Mitralsuffizienz. Vorhofflimmern wirkt sich zusätzlich hämodynamisch sehr ungünstig aus. Wenn die Mitralklappe morphologisch nicht oder

wenig verändert ist und die Mitralinsuffizienz mittelgradig erscheint, kann angenommen werden, dass die Beseitigung der Aortenstenose zu einem wesentlichen Rückgang der Mitralinsuffizienz führt. Sind beide Vitien schwergradig, sollten beide chirurgisch korrigiert werden, falls möglich die Mitralklappe durch eine Rekonstruktion.

■ Aorteninsuffizienz und Mitralinsuffizienz

Diese relativ häufige Kombination kann durch eine primäre Aorteninsuffizienz mit konsekutiver Dilatation des linken Ventrikels und Entwicklung einer Mitralinsuffizienz hervorgerufen werden, aber auch durch Endokarditis oder nach rheumatischem Fieber. Der linke Ventrikel ist stark dilatiert. Die klinischen Zeichen der Aorteninsuffizienz stehen meist im Vordergrund. Ist die Mitralinsuffizienz Ausdruck einer linksventrikulären Dilatation bei schwerer Aorteninsuffizienz und morphologisch intakter Mitralklappe, kann sie sich nach Aortenklappenersatz zurückbilden. Wenn ein Doppelklappeneingriff notwendig erscheint, sollte die Mitralklappe nach Möglichkeit rekonstruiert werden.

■ Mitralvitium und Trikuspidalinsuffizienz

Diese Kombination ist am häufigsten Ausdruck einer rheumatischen Herzerkrankung und stellt die häufigste Kombination eines Mehrfachklappenfehlers dar. Die Trikuspidalinsuffizienz ist am häufigsten funktionell und Folge einer durch das Mitralvitium entstandenen pulmonalen Hypertonie. Seltener ist die Trikuspidalklappe selbst rheumatisch verändert. Die Therapie besteht bei geeigneter Morphologie in einer interventionellen Valvuloplastie der isolierten, schweren Mitralstenose, einer Rekonstruktion bei schwerer isolierter Mitralinsuffizienz und in den meisten Fällen in einem prothetischen Klappenersatz bei kombiniertem, rheumatischem und stark verkalktem Mitralvitium. Ist die Trikuspidalinsuffizienz schwer und Folge einer Dilatation des rechten Ventrikels, sollte zusätzlich zu dem Mitralklappenersatz eine Trikuspidalklappenraffung erwogen werden [8].

Herzklappenprothesen

In Deutschland wurden 2003 über 10 000 Aortenklappen und über 2000 Mitralklappen ersetzt. Die Operationsletalität lag bei 3,2% für den isolierten Aorten-, 6,7% für den Mitral- und 8,2% für den Doppelklappenersatz von Aorten- und Mitralklappe

[52]. Die wichtigsten langfristigen Probleme des prothetischen Herzklappenersatzes sind die begrenzte Lebensdauer biologischer Prothesen, thromboembolische Ereignisse und antikoagulationsbedingte Blutungen bei mechanischen Prothesen, die Anfälligkeit von Herzklappenprothesen für Endokarditiden, sowie größere paravalvuläre Leckagen mit signifikanter Regurgitation und Hämolyse.

Diese Probleme machen eine regelmäßige kardiologische Nachsorge bei Klappenprothesen-Patienten unumgänglich. Abgesehen vom Management einer Antikoagulation sollte jeder asymptomatische Klappenprothesenträger mindestens einmal jährlich von einem Kardiologen nachuntersucht werden (I-C), mit Dokumentation wichtiger klinischer und echokardiographischer Befunde (Auskultationsbefund, Hämoglobin und Haptoglobin bzw. freies Hämoglobin bei mechanischen Prothesen, Gradienten im Echo, linksventrikuläre Funktion); einen Klappenpass besitzen, in dem Implantationsjahr und -ort sowie Klappentyp und möglichst auch postoperative Gradienten sowie andere wichtige Informationen festgehalten sind, sowie ein Merkblatt zur Endokarditisprophylaxe, auf das vom Patienten bei jedem Arzt- und Zahnarztbesuch hingewiesen werden sollte (IIa-B). Symptomatische Patienten müssen in kürzeren Intervallen nachuntersucht werden (I-C).

■ Auswahl des Klappenprothesen-Typs

Die Funktionsdauer von biologischen Prothesen, einschließlich stentloser Bioprothesen und Homografts, hängt in erster Linie vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Implantation ab und ist bei erhöhtem Kalziumstoffwechsel (z. B. Niereninsuffizienz) häufig verkürzt. Moderne perikardiale Bioprothesen oder aortale Homografts (humane, post mortem entnommene Aortenklappen) erfordern bei über 65-jährigen Patienten in weniger als 10% innerhalb von zehn Jahren eine Reoperation wegen struktureller Degeneration [36]. Biologische Aortenklappenprothesen werden daher ab dem 60.–65. Lebensjahr, biologische Mitralklappenprothesen ab dem 65.–70. Lebensjahr empfohlen [87], außer bei Patienten, die ohnehin aus anderer Ursache (meist Vorhofflimmern) antikoaguliert werden müssen. Die Entscheidung zwischen Implantation einer Bioprothese und einer mechanischen Prothese muss daher die Risikoabwägung zwischen Degeneration und erneutem Klappenersatz einerseits und Thromboembolie und Blutung andererseits berücksichtigen. Die Qualität der Antikoagulation kann heutzutage durch das Selbstmanagement vereinfacht und verbessert werden [55]. Ebenso sollte die individuelle Prognose des Patienten (etwa bei gleichzeitiger Koronarer Herzkrankheit oder bei dia-

lysepflichtiger Niereninsuffizienz) in die Entscheidung einbezogen werden. Weiterhin sind Faktoren wie intellektuelle Leistungsfähigkeit, Beruf und körperliche Aktivität (auch Sport) des Patienten zu berücksichtigen. Die Entscheidung sollte daher zwischen dem Patienten, dem Kardiologen und dem Herzchirurgen abgestimmt werden.

■ Funktionsbeurteilung von Herzklappenprothesen

Diese sollte primär klinisch und echokardiographisch erfolgen. Ein Röntgenbild ist routinemäßig nicht erforderlich. Das EKG gehört immer zur kardiologischen Untersuchung, liefert aber i. d. R. keine Hinweise zur Funktionstüchtigkeit der Klappe. Auch ohne Dysfunktion hört man nicht selten bei Aorten- und Mitralsprothesen ein leises Systolikum und bei Bioprothesen in Mitralsposition gelegentlich ein leises apikales Diastolikum. Diastolische Herzgeräusche gehören dagegen bei mechanischen Prothesen (auch in Mitralsposition) nicht zum normalen Auskultationsbefund. Das Fehlen des Schließungsklicks einer mechanischen Prothese sollte an eine Thrombosierung denken lassen. Laborchemisch sollte auf eine prothesenbedingte Hämolyse (Hämoglobin, freies Hämoglobin, Haptoglobin, LDH) sowie bei Verdacht auf eine Endokarditis auf Entzündungszeichen geachtet werden. Bei Fieber sind vor antibiotischer Behandlung stets Blutkulturen abzunehmen (mindestens drei Kulturen à 5–10 ml im Abstand von ca. 1 h, mit denen jeweils eine aerobe und eine anaerobe Kultur beimpft wird). Grundsätzlich muss beantwortet werden, ob eine Klappenprothese über das für sie typische Maß hinaus stenotisch oder insuffizient ist. Die echokardiographische Beurteilung von Gradienten ist schwierig, da die Normwertbereiche der Gradienten für verschieden Klappentypen, -größen und -positionen breite Standardabweichungen aufweisen. Daher sollte, wann immer möglich, mit früh-postoperativ erhobenen Vorbefunden (bei intakter Prothese) verglichen werden. Sehr hilfreich ist – bei Verdacht auf Obstruktion einer mechanischen Prothese – die Beurteilung der Exkursionsamplitude des Okkluders in der Röntgendurchleuchtung. Bei Verdacht auf eine Dysfunktion, der sich mit der transthorakalen Echokardiographie nicht ausräumen lässt, sollte eine transösophageale Echokardiographie (TEE) erfolgen. Eine Endokarditisprophylaxe vor TEE ist nicht erforderlich.

In der Frühphase nach Klappenersatz (4–6 Wochen) ist neben der Antikoagulation insbesondere auf Zeichen einer Prothesenendokarditis (Früh-Endokarditis, meist durch Staphylokokken), auf die Funktion der Prothese (Stenose/Insuffizienz, Hämolyse), auf die Ventrikelfunktion sowie auf Erregungslei-

tungsstörungen zu achten. Neben der klinischen Untersuchung liefert die Echokardiographie die wichtigsten Informationen. Zu den Spätkomplikationen zählen degenerative Veränderungen bei Bioprothesen sowie die infektiöse Endokarditis.

■ Antikoagulation

Patienten mit modernen mechanischen Prothesen in Aortenposition sollten mit einem INR-Zielkorridor von 2–3, in Mitralsposition oder mit zusätzlichen Risikofaktoren wie Vorhofflimmern, eingeschränkter Ventrikelfunktion, stark vergrößertem linkem Vorhof von 2,5–3,5 antikoaguliert werden (IIa-C; [9, 94]). Bei gesicherter gleichzeitiger koronarer Herzkrankheit sollten 100 mg Acetylsalicylsäure täglich eingenommen werden sowie eine INR in der unteren Hälfte des Zielkorridors angestrebt werden (I). Falls ein chirurgischer oder sonstiger blutungsträchtiger Eingriff (z. B. Herzkatheteruntersuchung) notwendig wird, sollte die Antikoagulation abgesetzt werden und der Patient auf unfraktioniertes Heparin mit einer Ziel-PTT der doppelten Norm eingestellt werden. Am Tag des Eingriffs sollte die Heparin-gabe 4–6 h vor Eingriff beendet werden, so dass zum Zeitpunkt des Eingriffs keine PTT-Verlängerung mehr besteht [8]. Sobald chirurgischerseits möglich, muss postoperativ die Heparinantikoagulation wieder begonnen werden, bevor erneut wieder auf die dauerhafte Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten umgestellt wird. Eine Empfehlung für niedermolekulare Heparine kann z. Zt. noch nicht ausgesprochen werden.

Patienten mit Bioprothesen werden postoperativ routinemäßig für drei Monate antikoaguliert (INR-Zielkorridor 2–3). Eine dauerhafte Antikoagulation von Bioprothesen ist per se nicht notwendig, wohl aber aus Begleitindikationen, wie Vorhofflimmern, Thromben im linken Vorhof, etc.

■ Infektiöse Endokarditis

Alle Herzklappenprothesen tragen ein hohes Risiko für eine infektiöse Endokarditis [70]. Eine Endokarditisprophylaxe ist zwingend erforderlich [1]. Bei fiebrigen Erkrankungen muss stets an eine mögliche infektiöse Endokarditis gedacht werden (s. Abschnitt Infektiöse Endokarditis). Vor antibiotischer Behandlung sollten unbedingt Blutkulturen erfolgen und bei begründetem Verdacht sollte frühzeitig die transösophageale Echokardiographie eingesetzt werden.

■ Schwangerschaft

Bei intakter Prothese und stabilen hämodynamischen Verhältnissen besteht für eine Schwangerschaft und Entbindung bei Patientinnen mit Klappenersatz kein exzessiv erhöhtes Risiko. Bei der Entbindung sollte eine Endokarditisprophylaxe verabreicht werden (IIa). Sehr problematisch ist die Handhabung der Antikoagulation bei mechanischen Prothesen [5, 9, 101]. Coumadine haben ein teratogenes Potential im ersten Trimenon, dessen Höhe dosisabhängig ist [104] und möglicherweise in der Vergangenheit durch Fallselektion zu hoch veranschlagt worden ist. Eine subkutane Heparintherapie während der gesamten Schwangerschaft ist schlecht steuerbar und mit einem erheblichen thrombembolischen Risiko behaftet. Weitere Komplikationen sind die heparininduzierte Thrombopenie sowie die Osteoporose. Es kommt daher entweder eine subkutane Heparintherapie (mit Verlängerung der PTT auf das Doppelte der Norm) im ersten Trimenon, dann eine Coumadintherapie und schließlich wieder ab der 36. Schwangerschaftswoche eine erneute Heparintherapie in Frage, oder eine Coumadintherapie während der ersten 36 Wochen mit möglichst niedriger Dosis, gefolgt von einer Heparintherapie vor der Geburt. Die letztere Vorgehensweise, allerdings mit einer Warfarintherapie (!) <5 mg pro Tag, wird von den europäischen Leitlinien befürwortet. Die Beurteilung der Verwendung niedermolekularer Heparine für diese Indikation ist schwierig [5, 101], da diese wichtige Vorteile besitzen (einfachere Dosierung, weniger Thrombopenien u. a.), aber verschiedentlich thrombembolische Komplikationen berichtet wurden, sodass die Hersteller derzeit ausdrücklich die Anwendung nicht empfehlen oder auf fehlende Erfahrungen in der Schwangerschaft hinweisen. Daher kann, in Übereinstimmung mit den entsprechenden Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [101], derzeit für den Einsatz niedermolekularer Heparine keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Infektiöse Endokarditis

Die infektiöse Endokarditis ist eine endovaskuläre, mikrobiell verursachte Infektion dem Blut zugewandter intrakardialer Strukturen einschließlich Implantaten mit Endokardkontakt (z. B. Kunstklappen, Conduits, Schrittmacherelektroden) sowie, sehr selten, des Endothels herznaher Gefäße. Eine rasche Diagnostik und der frühzeitige Beginn einer sachgerechten Therapie in Kooperation zwischen Kardiolo-

gen, Mikrobiologen und Kardiochirurgen sind prognostisch entscheidend.

■ Diagnostik

Die infektiöse Endokarditis in allen Fachgebieten der Medizin frühzeitig in die differentialdiagnostischen Überlegungen bei Patienten mit Fieber ungeklärter Ätiologie, Bakteriämien und Sepsis einzubeziehen, ist der wichtigste Diagnoseschritt [8]. Die Verdachtsdiagnose einer infektiösen Endokarditis erfordert die unverzügliche Durchführung einer echokardiographischen Untersuchung [8, 47, 70]. Der Algorithmus zum differentialdiagnostischen Einsatz der transthorakalen versus der transösophagealen Technik ist in Abbildung 1, die Kriterien, die den dringenden Verdacht auf eine infektiösen Endokarditis nahe legen, sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Eine infektiöse Endokarditis ist gesichert, wenn während einer systemischen Infektion eine Endokardbeteiligung echokardiographisch nachgewiesen werden kann (Vegetationen, Abszesse). Die transösophageale Echokardiographie ist allen anderen bildgebenden Verfahren überlegen [18, 47, 70]. Liegen zusätzlich zu einem positiven echokardiographischen Befund positive Blutkulturen vor oder kann eine mikrobielle Endokardbesiedelung in exzidiertem Material nachgewiesen werden (mikrobieller DNA-Nachweis mittels PCR-Technik [47]), liegt eine kultur-/mikrobiell positive infektiöse Endokarditis vor.

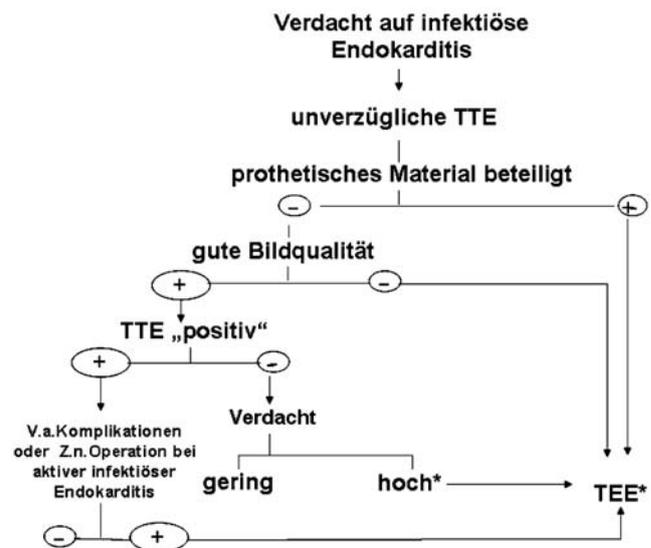


Abb. 1 Rationale Ultraschalldiagnostik bei Verdacht auf infektiöse Endokarditis. TTE transthorakale, TEE transösophageale Echokardiographie. * Ist die TEE negativ bei hochgradigem Verdacht auf Endokarditis, so sollte sie spätestens nach einigen Tagen wiederholt werden

Empfehlenswert ist die häufige (3- bis 6-mal täglich, unabhängig vom Fieberverlauf) Blutkulturabnahme vor Beginn jedweder antimikrobiellen Therapie. Auch bei Patienten mit dringlicher Indikation für eine antimikrobielle Behandlung (z.B. Sepsis) ist die Abnahme von drei aeroben/anaeroben Blutkulturen im Abstand von jeweils einer Stunde unverzichtbar.

Die häufigsten Erreger einer infektiösen Endokarditis sind Streptokokken, Staphylokokken und Enterokokken. Die antimikrobielle Therapie orientiert sich an der minimalen Hemmkonzentration (quantitativer Reihenverdünnungstest; Agar-Diffusionstest allenfalls zur Ausselektion ineffektiver Antibiotika!) der identifizierten Erreger, einer evtl. bestehenden Allergie gegenüber Antibiotika und danach, ob natives Endokard oder Polymermaterial in den Infektionsprozess involviert ist. Zur gezielten antibiotischen Therapie wird auf die einschlägigen Empfehlungen verwiesen [47, 70]. Bei kulturnegativen Endokarditiden, Nachweis resistenter Erreger oder komplizierten Krankheitsverläufen sollte ein in der Behandlung von Endokarditis-Patienten ausgewiesenes Zentrum zumindest konsiliarisch in Anspruch genommen werden.

■ Komplikationsmanagement

Eine schnelle und effektive antimikrobielle Behandlung ist geeignet, das Risiko embolischer Komplikationen zu verringern. Die infektiöse Endokarditis allein stellt keine Indikation zur Einleitung einer antithrombotischen Therapie dar. Bei Patienten unter dauerhafter oraler Antikoagulation (z.B. Kunstklappen-träger) sollte die orale Antikoagulation unverzüglich durch eine Heparintherapie ersetzt werden [47].

Nach einer ersten embolischen Komplikation besteht zumindest in den ersten 2–3 Wochen nach Erkrankungsbeginn ein hohes Rezidivrisiko. Dies gilt insbesondere, wenn nach dem embolischen Ereignis größere Vegetationen weiter nachweisbar sind und die Infektion noch aktiv ist. Nach zerebralen Embolien scheint eine frühzeitige kardiochirurgische Intervention (geringstes Risiko innerhalb von 72 h) nicht kontraindiziert zu sein, wenn eine unmittelbar präoperativ durchgeführte kraniale Computertomographie keine Reperfusionshematom zeigt [83]. Größere klinische Studien zum optimalen Operationszeitpunkt nach zentraler Embolie fehlen jedoch. Eine sekundäre Mitralklappenbeteiligung bei primärer Aortenklappenendokarditis („mitral kissing vegetation“) sollte frühzeitig operiert werden, wenn eine Mitralsuffizienz auftritt, die Infektion antimikrobiell nicht beherrscht ist oder ein lokal unkontrollierter Infektionsprozess besteht [85]. Die folgenden Indikation sind für eine dringliche chirurgische Intervention nicht umstritten [8, 47]:

- kardiogener Schock oder Herzinsuffizienz auf dem Boden einer akuten Aorteninsuffizienz (I-C);
- kardiogener Schock oder therapierefraktäre Herzinsuffizienz als Folge einer akuten Mitralsuffizienz [45] (I-C);
- persistierendes Fieber und/oder persistierende Bakteriämie für mehr als 8 Tage bzw. länger als 48 h persistierende Sepsis trotz adäquater antimikrobieller Therapie (II a-C);
- Nachweis einer lokal unkontrolliert verlaufenden Infektion: Abszesse, Pseudoaneurysmen, Fisteln, Klappenperforationen, Überleitungsstörungen, Myokarditis etc.(II a-C);
- ursächliche Organismen, die nur selten oder überhaupt nicht antimikrobiell saniert werden können (Pilze, Brucella, Coxiella), oder Mikroorganismen mit hohem Potenzial einer raschen Destruktion kardialer Strukturen (z.B. *Staphylococcus lugdunensis*) (II a-C).

Vegetationen, die größer als 10–15 mm sind und die Mitralklappe betreffen oder während einer antimikrobiellen Behandlung an Größe zunehmen oder Abklatschvegetationen auf benachbarten kardialen Strukturen verursachen, sollten unverzüglich operiert werden [47, 85, 105] (I-C). Die Prognose der Rechtsherzendokarditis ist deutlich günstiger als die der Linksherzendokarditis, so dass eine operative Intervention im akuten Stadium seltener notwendig ist als bei Linksherzendokarditiden [108]. Bei Prothesenendokarditiden früh nach der Implantation (<12 Monate) sollte eine Operation ebenso wie bei anderen Polymer-assoziierten Endokarditiden generell erwogen werden [59]. Bei Prothesenspätkarditiden ist eine Operation bei Dysfunktion der Prothese indiziert (paravalvuläre Lecks, Obstruktionen), bei kontinuierlich positiven Blutkulturen, Ausbildung von Abszessen, Überleitungsstörungen, großen Vegetationen (besonders wenn sie linksseitig gelegen sind) und wenn Staphylokokken als ursächliche Erreger identifiziert wurden [42, 46, 47, 84]. Nach einer Reoperation wegen Prothesenendokarditis ist ein sechswöchiger antimikrobieller Behandlungszyklus obligat. Nur in begründeten Einzelfällen sollte von diesem Schema abgewichen werden.

■ Prävention

Bei Patienten mit Endokarditisprädisposition ist eine Endokarditisprophylaxe zwingend, wenn diagnostische oder therapeutische Eingriffe durchgeführt werden, die ein signifikantes Risiko von Bakteriämien aufweisen; s. hierzu die einschlägigen Empfehlungen [1, 8, 47].

Literatur

1. Adam D, Gahl K, von Gravenitz H et al (1998) Revidierte Empfehlungen zur Prophylaxe bakterieller Endokarditiden. *Z Kardiol* 87:566–568
2. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G (2001) The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122:674–681
3. Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, Ramirez JA (2001) Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart* 86:381–386
4. Avierinos J-F, Brown RD, Foley DA, Nkomo V, Petty GW, Scott C, Enriquez-Sarano M (2003) Cerebral ischemic events after diagnosis of mitral valve prolapse: a community-based study of incidence and predictive factors. *Stroke* 34:1339–1345
5. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS (2004) Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126(3 Suppl):627S–644S
6. Bolen JL, Alderman EL (1976) Hemodynamic consequences of afterload reduction in patients with chronic aortic regurgitation. *Circulation* 53: 879–883
7. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE (1991) Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 84:1625–1635
8. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr et al (1998) ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 32:1486–1588
9. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ et al (2005) Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 26:2463–2471
10. Carpentier A (1983) Cardiac valve surgery – the “French correction”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:323–337
11. Cheitlin MD, Douglas PS, Parmley WW (1994) 26th Bethesda conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 2: acquired valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 24:874–880
12. Chen CR, Cheng TO, Huang T, Zhou YL, Chen JY, Huang YG, Li HJ (1996) Percutaneous balloon valvuloplasty for pulmonary stenosis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 335:21–25
13. Chockalingam A, Venkatesan S, Subramaniam T et al (2004) Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS). *Am Heart J* 147:E19
14. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA et al (1997) Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction. Prognostic indicators. *Circulation* 95:2395–2400
15. Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, Roger VL, Osborn SL, Hodge DO, Tajik AJ (2000) Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation* 101:1940–1946
16. Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E (1970) Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J* 32:26–34
17. Craige E (1957) Phonocardiographic studies in mitral stenosis. *N Engl J Med* 257:650–654
18. Daniel WG, Mügge A, Martin RP et al (1991) Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 324:795–800
19. Das P, Rimington H, Chambers J (2005) Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 26: 1309–1313
20. Davies SW, Gershlick AH, Balcon R (1991) Progression of valvar aortic stenosis: a long-term retrospective study. *Eur Heart J* 12:10–14
21. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ, Grayburn PA (1995) Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol* 75:191–194
22. Del Campo C, Sherman JR (2000) Tricuspid valve replacement: Results comparing mechanical and biological prostheses. *Ann Thorac Surg* 69:1295
23. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M et al (1996) Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol* 77: 96–98
24. Discigil B, Dearani JA, Puga FJ, Schaff HV, Hagler DJ, Warnes CA, Danielson GK (2001) Late pulmonary valve replacement after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 121:344–351
25. Disse S, Abergel E, Berrebi A et al (1999) Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2–p12.1. *Am J Hum Genet* 65: 1242–1251
26. Dubin AA, March HW, Chon K, Selzer A (1971) Longitudinal hemodynamic and clinical study of mitral stenosis. *Circulation* 44:381–389
27. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R et al (2004) American College of Cardiology/American Heart Association. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 110: e340–437
28. Eslami M, Rahimtoola SH (2003) Prophylactic aortic valve replacement in older patients with mild aortic stenosis during coronary artery surgery. *Am J Geriatr Cardiol* 12:197–200
29. Evangelista A, Tornos P, Sambola A, Permyer-Miralda G, Soler-Soler J (2005) Long-term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. *N Engl J Med* 353:1342–1349
30. Faggiano P, Ghizzoni G, Sorgato A, Sabatini T, Simoncelli U, Gardini A, Rusconi C (1992) Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults. *Am J Cardiol* 70:229–233
31. Filsoufi F, Aklog L, Adams DH, Byrne JG (2002) Management of mild to moderate aortic stenosis at the time of coronary artery bypass grafting. *J Heart Valve Dis* 11(Suppl 1):S45–S49
32. Flachskampf FA, Weyman AE, Gillam L, Liu CM, Abascal VM, Thomas JD (1990) Aortic regurgitation shortens Doppler pressure half-time in mitral stenosis: theoretical analysis, in vitro modelling, and clinical evidence. *J Am Coll Cardiol* 16:396–404
33. Freed LA, Levy D, Levina RA et al (1999) Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 341:1–7

34. Freed LA, Acierno JS, Dai D et al (2003) A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4. *Am J Hum Genet* 72:1551–1559
35. Fuster V, Ryden L, Asinger RW, American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology Board et al (2001) ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 38: 1231–1266
36. Gao G, Wu Y, Grunkemeier GL, Furnary AP, Starr A (2004) Durability of pericardial versus porcine aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 44:384–388
37. Gillinov AM, Cosgrove DM, Blackstone EH et al (1998) Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:734–743
38. Gillinov AM, Garcia MJ (2005) When is concomitant aortic valve replacement indicated in patients with mild to moderate stenosis undergoing coronary revascularization? *Curr Cardiol Reports* 7:101–104
39. Gilon D, Buonanno FS, Joffe MM, Leavitt M, Marshall JE, Kistler P, Levine RA (1999) Lack of evidence of an association between mitral valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 341:8–13
40. Gordon SP, Douglas PS, Come PC, Manning WJ (1992) Two-dimensional and Doppler echocardiographic determinants of the natural history of mitral valve narrowing in patients with rheumatic mitral stenosis: implications for follow-up. *J Am Coll Cardiol* 19:968–973
41. Greenberg B, Massie B, Bristow JD et al (1988) Long-term vasodilator therapy of chronic aortic insufficiency. A randomized double-blinded placebo controlled clinical trial. *Circulation* 78:92–103
42. Grover FL, Cohen DJ, Oprian C, Henderson WG, Sethi G, Hammermeister KE (1994) Determinants of the occurrence of and survival from prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:207–214
43. Hatle L, Angelsen B, Tromsdal A (1979) Noninvasive assessment of atrioventricular pressure half-time by Doppler ultrasound. *Circulation* 60: 1096–1104
44. Hilton TC (2000) Aortic valve replacement for patients with mild to moderate aortic stenosis undergoing coronary artery bypass surgery. *Clin Cardiol* 23:141–147
45. Horstkotte D, Schulte HD, Niehues R, Klein RM, Piper C, Strauer BE (1993) Diagnostic and therapeutic considerations in acute, severe mitral regurgitation: experience in 42 consecutive patients entering the intensive care unit with pulmonary edema. *J Heart Valve Dis* 2:512–522
46. Horstkotte D, Piper C, Niehues R, Wiemer M, Schultheiss HP (1995) Late prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 16(Suppl B):39–47
47. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E et al; Task Force Members on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (2004) Guidelines on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis. *Eur Heart J* 25:267–276
48. Jung B, Garbarz E, Michaud P et al (1999) Late results of percutaneous mitral commissurotomy in a series of 1024 patients: analysis of late clinical deterioration: frequency, anatomical findings, and predictive factors. *Circulation* 99:3272–3278
49. Jung B, Gohlke-Bärwolf C, Tornos P et al; on behalf of the Working Group on Valvular Heart Disease (2002) Working Group Report: Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J* 23: 1253–1266
50. Jung B, Baron G, Butchart EG et al (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 24:1231–1243
51. Jung B, Nicoud-Houel A, Fondard O et al (2004) Temporal trends in percutaneous mitral commissurotomy over a 15-year period. *Eur Heart J* 25(8):701–707
52. Kalmar P, Irrgang E; German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (2004) Cardiac Surgery in Germany during 2003: a report by the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 52:312–317
53. Kar AK, Rath PC, Sinha N, Haridas KK, Dasbiswas A, Kerkar P, Kumar R; Non-Coronary Cardiac Intervention Registry of India; Cardiological Society of India (2003) Noncoronary cardiac interventions. The 3rd report of the Non-Coronary Cardiac Interventions Registry of India. The Cardiological Society of India. *Indian Heart J* 55:658–662
54. Karagounis A, Valencia O, Chandrasekaran V, Smith J, Brecker S, Jahangiri M (2004) Management of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with mild to moderate aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 13:369–373
55. Körtke H, Gohlke-Bärwolf C, Heik SCW, Horstkotte D, Körfer R (1998) Empfehlungen zum INR – Selbstmanagement bei oraler Antikoagulation. *Z Kardiologie* 87:983–985
56. Lancellotti P, Lebrun F, Pierard LA (2004) Determinants of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 42:1921–1928
57. Langer F, Aicher D, Kissinger A, Wendler O, Lausberg H, Fries R, Schafers HJ (2004) Aortic valve repair using a differentiated surgical strategy. *Circulation* 110, 11(Suppl 1):II67–73
58. Leavitt JL, Coats MH, Falk RH (1991) Effects of exercise on transmitral gradient and pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis or a prosthetic mitral valve: a Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 17:1520–1526
59. Leprot C, and the Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy (1998) Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 4(Suppl 3):S56–S61
60. Levine HJ, Gaasch WH (1996) Vasoactive drugs in chronic regurgitant lesions of the mitral and aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 28:1083–1091
61. Lin M, Chiang HT, Lin SL, Chang MS, Chiang BN, Kuo HW, Cheitlin MD (1994) Vasodilator therapy in chronic asymptomatic aortic regurgitation: enalapril versus hydralazine therapy. *J Am Coll Cardiol* 24: 1046–1053
62. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R (1993) Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 21:1220–1225
63. Lowes BD, Gill EA, Abraham WT, Larrain JR, Robertson AD, Bristow MR, Gilbert EM (1999) Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 83:1201–1205
64. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, Ferre M, Weyman AE (1989) Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 320:1031–1036

65. Martin RP, Rakowski H, Kleiman JH, Beaver W, London E, Popp RL (1979) Reliability and reproducibility of two dimensional echocardiographic measurement of the stenotic mitral valve orifice area. *Am J Cardiol* 43:560–568
66. Miller RR, Vismara LA, DeMaria AN, Salel AF, Mason DT (1976) Afterload reduction therapy with nitroprusside in severe aortic regurgitation: improved cardiac performance and reduced regurgitant volume. *Am J Cardiol* 38:564–567
67. Mohler ER 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS (2001) Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 103:1522–1528
68. Möller JE, Connolly HM, Rubin J, Seward JB, Modesto K, Pellikka PA (2003) Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med* 348:1005–1015
69. Monin JL, Quere JP, Monchi M et al (2003) Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 108:319–324
70. Naber CK (2004) S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis. *Z Kardiol* 93:1005–1021
71. Nasuti JF, Zhang PJ, Feldman MD et al (2004) Fibrillin and other matrix proteins in mitral valve prolapse syndrome. *Ann Thorac Surg* 77:532–536
72. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA Jr, Ilstrup DM, Tajik AJ (1985) Echocardiographically documented mitral-valve prolapse: long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 313:1305–1309
73. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM (1996) Apolipoproteins B₁₀₀, (a)₁, and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16:523–532
74. O'Brien KD, Zhao XQ, Shavelle DM et al (2004) Hemodynamic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function. *J Invest Med* 52:185–191
75. Odell JA, Mullany CJ, Schaff HV, Orszulak TA, Daly RC, Morris JJ (1996) Aortic valve replacement after previous coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 62:1424–1430
76. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL (1989) Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 13:545–550
77. Otto CM, Burwash IG, Legget ME et al (1997) Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 95:2262–2270
78. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS (1999) Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 341:142–147
79. Palacios IF, Sanchez PL, Harrell LC, Weyman AE, Block PC (2002) Which patients benefit from percutaneous mitral balloon valvuloplasty? *Circulation* 105:1465–1471
80. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ (1990) The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 15:1012–1017
81. Peter M, Hoffmann A, Parker C, Lüscher T, Burckhardt D (1993) Progression of aortic stenosis. Role of age and concomitant coronary artery disease. *Chest* 103:1715–1719
82. Pierard LA, Lancellotti P (2004) The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 351:1627–1634
83. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkotte D (2001) Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 10:703–711
84. Piper C, Körfer R, Horstkotte D (2001) Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 85:590–593
85. Piper C, Hetzer R, Körfer F, Bergemann R, Horstkotte D (2002) The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis: the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J* 23:79–86
86. Rahimtoola SH, Durairaj A, Mehra A, Nuno I (2002) Current evaluation and management of patients with mitral stenosis. *Circulation* 106:1183–1188
87. Rahimtoola SH (2003) Choice of prosthetic heart valve for adult patients. *J Am Coll Cardiol* 41:893–904
88. Roger VL, Tajik AJ, Bailey KR, Oh JK, Taylor CL, Seward JB (1990) Progression of aortic stenosis in adults: new appraisal using Doppler echocardiography. *Am Heart J* 119:331–338
89. Rosenhek R, Binder T, Porenta G et al (2000) Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 343:611–617
90. Rosenhek R, Maurer G, Baumgartner H (2002) Should early elective surgery be performed in patients with severe but asymptomatic aortic stenosis? *Eur Heart J* 23:1417–1421
91. Rosenhek R, Klaar U, Schwemmer M et al (2004) Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J* 25:199–205
92. Ross J Jr, Braunwald E (1968) Aortic stenosis. *Circulation* 38:61–67
93. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB (1960) The course of mitral stenosis without surgery: ten and twenty years perspectives. *Ann Intern Med* 52:741–749
94. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, Pauker SG (2004) Antithrombotic therapy in valvular heart disease – native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126(Suppl 3):457S–482S
95. Sancaktar O, Kumbasar SD, Semiz E, Yalcinkaya S (1998) Late results of combined percutaneous balloon valvuloplasty of mitral and tricuspid valves. *Cathet Cardiovasc Diagn* 45:246–250
96. Schon HR, Dorn R, Barthel P, Schomig A (1994) Effect of 12 months quinapril therapy in asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation. *J Heart Valve Dis* 3:500–509
97. Scognamiglio R, Rahimtoola SH, Falsoli G, Nistri S, Dalla Volta S (1994) Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. *N Engl J Med* 331:689–694
98. Singh JP, Evans JC, Levy D et al (1999) Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 83:897–902
99. Smith WT, Ferguson TB, Ryan T, Landolfo CK, Peterson ED (2004) Should coronary artery bypass surgery patients with mild or moderate aortic stenosis undergo concomitant aortic valve replacement? A decision analysis approach to the surgical dilemma. *J Am Coll Cardiol* 44:1241–1247
100. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al (1997) Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 29:630–634
101. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology (2003) Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 24:761–781

102. Thomas JD, Wilkins GT, Choong CY, Abascal VM, Palacios IF, Block PC, Weyman AE (1988) Inaccuracy of mitral pressure half-time immediately after percutaneous mitral valvotomy: dependence on transmitral gradient and left atrial and ventricular compliance. *Circulation* 78:980-993
103. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP (1987) Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J* 8:471-483
104. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M (1999) Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 33:1637-1641
105. Vuille C, Nidorf M, Weyman AE, Picard MH (1994) Natural history of vegetations during successful medical treatment of endocarditis. *Am Heart J* 128:1200-1209
106. Wagner S, Selzer A (1982) Patterns of progression of aortic stenosis: a longitudinal hemodynamic study. *Circulation* 65:709-712
107. Wu WC, Aziz GF, Sadaniantz A (2004) The use of stress echocardiography in the assessment of mitral valvular disease. *Echocardiography* 21:451-458
108. Yee ES, Khonsari S (1989) Rightsided infective endocarditis: valvuloplasty, valvectomy or replacement. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 30:744-748