

**Aus der Klinik für Kardiologie und internistische Intensivmedizin
des Städtischen Klinikums München Bogenhausen
Chefärztin: Prof. Dr. Ellen Hoffmann**

**Prognostische Parameter für den prozeduralen Erfolg und
das Ein-Jahres-Überleben nach kathetergestütztem,
perkutanem Aortenklappenersatz (TAVI)**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**



**vorgelegt von
Dr. med. univ. Benedikt M. Brück
aus Bonn – Bad Godesberg
2018**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Ellen Hoffmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Hagl
Prof. Dr. med. Julinda Mehilli
Prof. Dr. med. Heribert Schunkert

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Johannes Rieber

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 26.07.2018

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich, Benedikt Brück, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Prognostische Parameter für den prozeduralen Erfolg und das Ein-Jahres-Überleben nach kathetergestütztem, perkutanem Aortenklappenersatz (TAVI)

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 26.07.2018

Benedikt Brück

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	7
1.1. Hintergrund und historischer Kontext	7
1.2. Anatomie und Physiologie der Aortenklappe	10
1.3. Krankheiten der Aortenklappe	13
1.3.1. Aortenklappeninsuffizienz	13
1.3.2. Aortenklappenstenose	14
1.3.3. Klinisches Erscheinungsbild	16
1.3.4. Diagnostik	17
1.4. Therapieoptionen der Aortenklappe	20
1.4.1. Indikationsstellung und konservative Therapie	20
1.4.2. Chirurgische Therapie der Aortenklappenstenose	21
1.4.3. Kathetergestützte Therapie der Aortenklappenstenose	23
1.4.4. Prognostische Faktoren bei der TAVI	25
2. ZIEL DER ARBEIT	28
3. MATERIAL UND METHODEN	29
3.1. Patientenkollektiv	29
3.2. Prozedurales Setting und Datenerfassung	31
3.2.1. Präinterventionelle Diagnostik	31
3.2.2. Der kathetergestützte Aortenklappenersatz	35
3.2.3. Follow-up	38
3.3. Studiendesign und Datenanalyse	40
3.3.1. Aufbau und Definitionen	40
3.3.2. Statistische Auswertung	43
4. ERGEBNISSE	45
4.1. Patientenkollektiv	45
4.1.1. Baseline-Charakteristik	45
4.1.2. Prozedurale und postprozedurale Charakteristik	47
4.1.3. Patienten Follow-up	50
4.2. Prozeduraler Erfolg	52
4.2.1. Prädiktoren für das 30-Tage-Überleben	52
4.2.2. Postprozedurale Aorteninsuffizienz	54
4.2.3. Schrittmacherrate	57

4.3.	Ein-Jahres-Überleben	61
4.3.1.	Allgemeine Prädiktoren.....	61
4.3.2.	Die NYHA-Klassifikation als Prädiktor.....	65
4.3.3.	Der Exzentrizitätsindex als Prädiktor.....	67
5.	DISKUSSION.....	71
5.1.	Vergleich mit anderen Studien	71
5.2.	Limitationen	77
6.	ZUSAMMENFASSUNG	78
7.	ANHANG.....	80
7.1.	Abkürzungsverzeichnis.....	80
7.2.	Abbildungsverzeichnis.....	82
7.3.	Tabellenverzeichnis	83
7.4.	Literaturverzeichnis	84
8.	DANKSAGUNG.....	95

1. Einleitung

1.1. Hintergrund und historischer Kontext

Die kardiovaskulären Erkrankungen stellen in den Industrieländern dieser Welt, noch vor den Malignomen, die häufigsten Todesursachen dar. So zeigen sich aktuell auch in Deutschland auf Platz 1 bis 3 der häufigsten Todesursachen Erkrankungen aus dem kardiovaskulären Formenkreis. Angeführt wird die Liste von den chronisch ischämischen Herzerkrankungen, gefolgt von den akuten Myokardinfarkten und dem Feld der Herzinsuffizienzen auf Platz drei [1].

Die allgemeine Terminologie bzgl. der Herzinsuffizienz, ausschließlich basierend auf der Messung der linksventrikulären Pumpfunktion, ist dabei jedoch historisch. Entsprechend der aktuellen ESC-Leitlinien zur Diagnose und Therapie akuter und chronischer Herzinsuffizienzen stellt diese ein klinisches Syndrom als Endpunkt verschiedener struktureller und/oder funktioneller Herzpathologien dar, die zur Folge haben, dass das Herz den bedarfsgerechten Blutfluss im Körper nicht mehr aufrechterhalten kann. Typische Symptome sind unter anderem das Auftreten einer (Belastungs-)Dyspnoe, von Unterschenkelödemen oder einer pektänginösen Beschwerdesymptomatik. Die Benennung einer zugrundeliegenden Ursache ist dabei obligat für die Diagnosestellung. In der Regel handelt es hierbei um eine myokardiale Erkrankung die zu einer Reduktion der systolischen oder diastolischen Funktion führt. Daneben können aber auch Klappenvitien, Peri- oder Endokardkrankungen, sowie Herzrhythmus- und Erregungsleitungsstörungen eine manifeste Herzinsuffizienz auslösen [2].

Zur Quantifizierung des Schweregrads einer Herzinsuffizienz ist die Stadieneinteilung nach der New York Heart Association-Classification (NYHA-Klassifikation) am verbreitetsten. Diese wird auch in allen aktuell gültigen Leitlinien aufgegriffen und trifft ihre Einschätzung anhand des klinischen Erscheinungsbildes mit dem Auftreten oben genannter Symptome, sowie in Abhängigkeit der Leistungsfähigkeit des Patienten [3]. Der Vorteil besteht dabei in der schnellen und einfachen Beurteilung ohne die zwingende Notwendigkeit einer apparativen Diagnostik.

Klappenvitien sind in Industrieländern eine häufige Erkrankung der überwiegend älteren Bevölkerung. Eine große US-Amerikanische Studie von Nkomo et al. konnte zeigen, dass die Prävalenz hierbei von 1-2% in der Altersgruppe der 18-44-jährigen, auf bis zu 12% in der Altersgruppe der über 75-jährigen steigt [4]. Unter den Herzklappenerkrankungen nimmt die Aortenklappenstenose den größten Stellenwert ein [5]. Es zeigt sich bei bis zu 1/3 der Patienten eine isolierte Aortenklappenstenose, deren Ätiologie zu über 80% degenerativer Natur ist. Insgesamt zeigt sich eine Prävalenz der degenerativen Aortenklappenstenose in der Bevölkerung der >65-jährigen von 2-7% [6]. Aufgrund der demographischen Entwicklung ist davon auszugehen, dass dieses Krankheitsbild auch in Zukunft noch weiter an Bedeutung gewinnt.

Die Therapieoptionen struktureller Herzerkrankungen waren lange Zeit begrenzt, nachdem 1895 in Oslo die erste Operation am Herzen durchgeführt wurde [7]. Erst mit der Einführung der Herzlungenmaschine (HLM) 1953 wurden Operationen am offenen Herzen überhaupt möglich. Die HLM ist in der Lage, für die Zeit der OP neben der Pumparbeit des Herzen auch den Gasaustausch und die Regulation der Körpertemperatur zu übernehmen [8]. Die erste OP unter Inanspruchnahme einer Herzlungenmaschine erfolgte dann 1956 [9]. Bereits zwei Jahre später konnte die erste Herzklappen-OP am offenen Herzen durchgeführt werden [10]. Weitere zwei Jahre später, im Jahr 1960, wurde der erste Aortenklappenersatz (AKE) mit dem Einsatz einer mechanischen Aortenklappenprothese bei einer Aortenklappeninsuffizienz durchgeführt [11]. Der erste AKE mittels biologischer Aortenklappenprothese (Xenograft) wurde 1965 von Alain Carpentier beschrieben [12].

Schon früh zeigte sich eine deutliche Überlegenheit des chirurgischen Aortenklappenersatzes gegenüber den medikamentös-konservativen Therapieoptionen (3-Jahresüberleben von 87% vs. 21%) [13]. Durch die hohe traumatische Belastung infolge des induzierten Herzstillstands mit konsekutiver extrakorporaler Zirkulation und den daraus resultierenden inflammatorischen Reaktionen des Körpers ergeben sich jedoch Komplikationen. Es konnte gezeigt werden, dass diese in Verbindung mit einer systemisch inflammatorischen Reaktion (SIRS) stehenden Komplikationen (u.a. Hämolyse, Aktivierung humoraler Systeme etc.) maßgeblich von der Dauer der extrakorporalen Zirkulation abhängen [14].

Diese Umstände schlossen den chirurgischen Aortenklappenersatz für Patienten insbesondere hohen Alters, sowie mit vielen Komorbiditäten, und des damit ohnehin erhöhten perioperativen Risikos, nahezu aus. Konkret zeigte sich, dass bei bis zu 1/3 der Erkrankten auf eine chirurgische Sanierung verzichtet werden musste. Dies umfasst eben jene Altersgruppe mit der höchsten Prävalenz einer degenerativen Herzklappenerkrankung [15, 16].

1986 konnte erstmals eine Aortenklappenstenose mittels interventioneller Ballonvalvuloplastie (BVP) behandelt werden [17]. Anfang der 90er Jahre gab es schließlich erste Tierversuche eines kathetergestützten, perkutanen Aortenklappenersatzes (TAVI) mit ballonexpandierender, biologischer Aortenklappenprothese bei Schweinen [18]. Es sollte jedoch noch 10 Jahre dauern, bis im Jahre 2002 die erste Transkatheter-Aortenklappenimplantation im Menschen stattfand, bei der auf den Einsatz einer HLM verzichtet werden konnte [19]. Die ersten Verfahren mittels transvenösem Zugangsweg wurden in weiterer Folge größtenteils durch den retrograden, transarteriellen Zugang ersetzt (transfemoral, transaortal und ggf. transsubclavial). Bei Kontraindikationen, wie z.B. bei ausgeprägten Atheromatosen, steht jedoch weiterhin ein anterograder Zugang durch die Herzspitze zur Verfügung (transapikal).

Diese neueren, interventionellen Verfahren geben somit auch älteren Patienten mit hohem perioperativem Risiko die Möglichkeit einer kausalen Therapie mit konsekutiver Reduktion der Herzinsuffizienz und damit verbundener deutlicher Steigerung in Lebenserwartung und –qualität [20].

1.2. Anatomie und Physiologie der Aortenklappe

Das Herz besteht aus 4 Herzbinnenräumen, den beiden Vorhöfen sowie den beiden Hauptkammern, die durch eine Scheidewand im Verlauf der Sulci interventriculares funktionell in linkes und rechtes Herz unterteilt werden (siehe Abb. 1). Die Ausstrombahn der Kammern des rechten Herzens (bestehend aus rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel) mündet in die Lunge, während die Ausstrombahn des linken Herzens (bestehend aus linkem Vorhof und linkem Ventrikel) in den Körper mündet. Um bei einer Herzkontraktion den Rückstrom des Blutes zu verhindern, und so eine ökonomische Herzarbeit erst möglich zu machen, existieren 4 Herzklappen, die an den bindegewebigen Ringen des Herzskeletts aufgehängt sind (siehe Abb. 2) [21, 22].

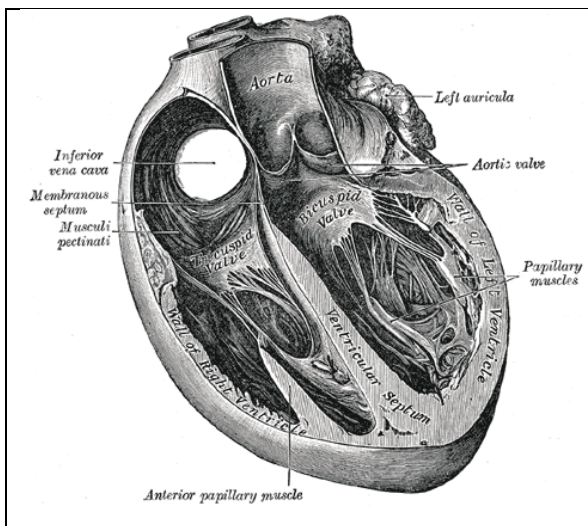


Abb. 1: Frontalschnitt durch das Herz [23]



Abb. 2: Ventilebene des Herzens [23]

Man unterscheidet aufgrund ihrer Struktur zwischen Segelklappen (=Atrioventrikularklappen), die sich zwischen Vorhof und Ventrikel befinden, und Taschenklappen (=Semilunarklappen), die sich am Ende des ventrikulären Ausflusstrakts befinden und einen Rückstrom des Blutes aus dem Gefäßsystem ins Herz verhindern. Die Taschenklappen haben im Regelfall jeweils 3 Taschen, bestehend aus bindegewebigen, mit Endothel bedeckten Häutchen, die an der Wand festgewachsen sind und sich bei Stromumkehr des Blutes aufblähen und somit passiv verschließen. Die Anlage einer bikuspiden Aortenklappe mit nur 2 Taschen findet sich bei ca. 1-2% der Bevölkerung [21].

Während der systolischen Anspannungsphase des Herzens öffnen sich die Taschenklappen ebenfalls passiv, sobald der Druck in der Herzkammer den Druck in dem hinter der Klappe liegenden Gefäßsystem überschreitet. Auf dem freien Rand einer jeden Tasche, im Mittelpunkt der Klappe, befinden sich jeweils kleine Knötchen (=Arantii), die sich beim Verschluss eng aneinanderlegen und die Klappe somit abdichten. Physiologischerweise beträgt die Klappenöffnungsfläche der Aortenklappe in der Systole zwischen 2 – 4 cm². Alle Klappen haben gemein, dass sie selbst physiologischerweise nicht durchblutet sind. Durch Entzündungen kann die Klappe jedoch sekundär vaskularisiert werden. Das hat zur Folge, dass die Klappe beispielsweise bindegewebig umgebaut wird oder vernarbt. Dies führt, wie auch die degenerativen und meist sklerotischen Veränderung, zu einer eingeschränkten Beweglichkeit und somit zu einer Funktionseinschränkung im Sinne einer Stenose, einer Insuffizienz oder zum Teil zu einer Kombination aus beidem [24].

In direkter Lagebeziehung zur Aortenklappe befinden sich zum einen die Abgänge der Koronararterien (siehe Abb. 3), zum anderen wichtige Abschnitte des Erregungsleitungssystems (siehe Abb. 4). Die Abgänge der Koronararterien befinden sich teilweise direkt hinter den halbmondförmigen Taschen der Aortenklappe und werden dann in der Austreibungsphase des Herzens von eben jenen Taschen verschlossen. In diesem Fall ist eine Koronarperfusion, nicht nur wegen der Druckverhältnisse im Ventrikel, erst nach Schluss der Aortenklappe in der Diastole (=Füllungsphase) möglich.

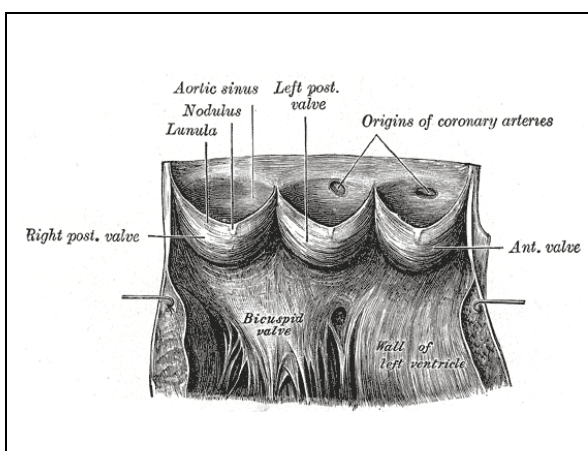


Abb. 3: Aortenklappe [23]

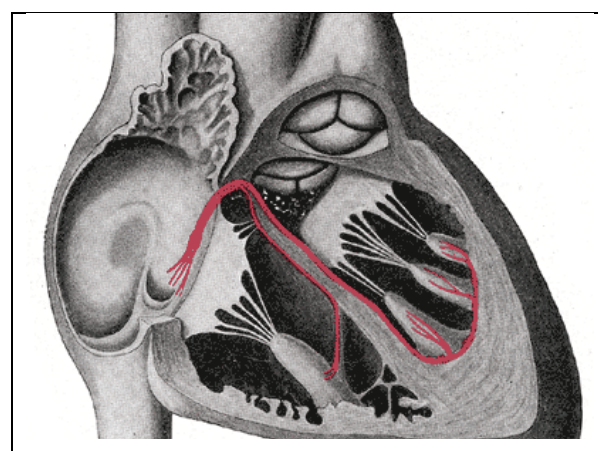


Abb. 4: Erregungsleitungssystem [23]

Das Herzskelett besteht aus elektrisch nichtleitendem, kollagenem Bindegewebe, welches die Faserringe der 4 Herzklappen miteinander verbindet und welches nur in einem Bereich zwischen Mitralklappe und Aortenklappe (dem Trigonum fibrosum dextrum) den Durchtritt des HIS-Bündels als Teil des Erregungsleitungssystems gewährleistet. Somit sorgt das Herzskelett neben der mechanischen Stabilisierung auch für die elektrische Isolation zwischen Vorhöfen und Hauptkammern, was jedoch dazu führt, dass eine physiologische atrioventrikuläre Erregungsleitung bei Unterbrechungen im Bereich des Trigonum fibrosum dextrum nicht mehr möglich ist [21, 24].

Zur Gewährleistung eines bedarfsgerechten Blutflusses im kleinen und großen Kreislauf (Lungen- und Körperkreislauf) erzeugt das Herz einen kontinuierlichen Blutfluss durch rhythmische Kontraktions- und Erschlaffungsphasen, sowie mit Hilfe der Herzklappen und des Herzskeletts, im Sinne einer Saug-Druckpumpe. Als globale Einflussgröße der Gewebepfusion wird das Herzzeitvolumen angesehen, welches sowohl von Schlagvolumen, Schlagfrequenz als auch vom Gefäßwiderstand (Nachlast) abhängt. Zusätzlich wird das Schlagvolumen unabhängig von der Herzfrequenz über das enddiastolische Füllungsvolumen des Ventrikels gesteuert, da die Kontraktionskraft des Herzens bei Volumenzunahme durch die erhöhte Vordehnung der Muskelfasern gesteigert wird (= Frank-Starling-Mechanismus) [22].

Durch Erkrankungen der Aortenklappe kommt es, in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Pathologie, zu einer Störung dieses Regulationssystem. Bei einer Aortenklappenstenose kommt es durch den erhöhten Widerstand zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels, während es bei einer Aortenklappeninsuffizienz durch den Rückstrom des Blutes zu einer Volumenbelastung kommt. Bei chronischen Klappenvitien reagiert das Herz aufgrund der erhöhten Wandkräfte mit einer Muskelhypertrophie. In der Folge kommt es somit zusätzlich zu einer sekundären Funktionseinschränkung des Myokards, und schließlich zu einer vom Klappenvitium unabhängigen, diastolischen Herzinsuffizienz. Zusätzlich kommt es durch die Wandverdickung mit konsekutiv gesteigerter Wandspannung zu einer eingeschränkten Myokardperfusion bei gleichzeitig gesteigertem Sauerstoffbedarf. Umstritten ist, inwiefern sich die LV-Hypertrophie nach Sanierung des Klappenvitiums zurückbildet [25].

1.3. Krankheiten der Aortenklappe

1.3.1. Aortenklappeninsuffizienz

Die Aortenklappeninsuffizienz (AI) ist eine Erkrankung, bei der die Aortenklappe in der Diastole nicht vollständig schließt. Dadurch kommt es während der Füllungsphase zu einem teilweisen Rückstrom des bereits gepumpten Blutes aus der Aorta in den linken Ventrikel. Man spricht hierbei auch von „Pendelblut“ [21]. Eine hämodynamisch relevante Aortenklappeninsuffizienz liegt ab einer Rückstromfraktion von über 15% des Blutes vor. Diese tritt mit überwiegendem Anteil in der männlichen Bevölkerung, und dann häufig in Kombination mit anderen Klappenvitien auf [26].

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen akuten und chronischen Aortenklappeninsuffizienzen. Die Ätiologie der akuten AI besteht häufig in einer traumatischen Genese, einer Dissektion der Aorta Typ A (mit Einbezug der Aortenwurzel) oder in einer infektiösen Endokarditis mit konsekutivem Ausriss einer oder mehrerer Klappentaschen. Das Vorhandensein einer bikuspid angelegten Aortenklappe begünstigt, durch die erhöhte Krafteinwirkung auf die einzelnen Taschen, einerseits einen Ausriss einer der beiden Taschenklappen, andererseits auch das Auftreten einer Aortenklappenendokarditis. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer iatrogenen Aortenklappeninsuffizienz durch das Auftreten paravalvulärer Leckagen nach einem Aortenklappenersatz. Durch die akut einsetzende Volumenbelastung des linken Ventrikels ist eine kompensatorische Steigerung des Schlagvolumens nicht möglich. Hierbei kommt es rasch zu einem Vorwärtsversagen mit Zeichen der kardialen Dekompensation. Durch die veränderten Druckverhältnisse kommt es zusätzlich zu einem früheren Schluss der Mitralklappe und zu einer kompensatorischen Frequenzsteigerung. Die verkürzte Diastolendauer und der erniedrigte diastolische Aortendruck können sekundär zu einer verminderten koronaren Perfusion führen. Schließlich kommt es zu einer Dilatation des Ventrikels (mit oder ohne konsekutiver Mitralklappeninsuffizienz), sowie durch die Erhöhung des enddiastolischen Druckes zu einer Druckerhöhung im Lungenkreislauf und somit zu einem Rückwärtsversagen [22, 27].

Die Ätiologie der chronischem Aortenklappeninsuffizienz besteht in der Regel aus Gefäßerkrankungen mit sekundärer Beteiligung der Aortenwurzel und somit auch der Aortenklappe. Diese sind größtenteils degenerativer bzw. rheumatischer / postinflammatorischer Genese. Etwas seltener kommt es durch kongenitale Vitien wie der bikuspid angelegten Aortenklappe zum Auftreten einer chronischen AI. Die Zahl der Patienten mit rheumatischem Fieber ist in den Industrieländern seit Jahrzehnten rückläufig, stellt aber in Entwicklungsländern weiterhin die Hauptursache einer Aortenklappeninsuffizienz dar [28, 29].

Bei der chronischen AI kommt es durch die vermehrte Volumenbelastung durch das „Pendelblut“ mit Erhöhung der Wandbelastung zu einer konzentrischen Hypertrophie und Dilatation. Auch hierbei kann es durch den erhöhten Sauerstoffbedarf des hypertrophierten Myokards, sowie durch die erhöhte Wandspannung, zu einer sekundären Koronarinsuffizienz kommen. Anfänglich bleibt eine Steigerung des enddiastolischen Druckes durch die erhöhte Dehnbarkeit des linken Ventrikels aus. Das Herz kann die Volumenbelastung noch kompensieren, das Schlagvolumen ist hierbei erhöht. Durch die Hypertrophie kommt es in weiterer Folge jedoch zu einer myokardialen LV-Dysfunktion mit Abnahme des Schlagvolumens und konsekutivem Rückstau des Blutes in den Lungenkreislauf. Das Herz kann die Volumenbelastung dann nicht mehr kompensieren, es kommt auch hier zu einem Vor- und Rückwärtsversagen [22, 27].

1.3.2. Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) ist eine Erkrankung, bei der es auf Höhe der Aortenklappe zu einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusses kommt. Die Aortenklappenstenose nimmt mit 1/3 der Herzklappenerkrankten den größten Stellenwert unter den Herzklappenerkrankungen ein. Die häufigste Form ist die valvuläre Aortenklappenstenose mit Reduktion der Klappenöffnungsfläche (KÖF). Als hämodynamisch relevant wird bei allen Formen der valvulären AS eine Reduktion der KÖF von mehr als 1/3 angesehen. Dabei stellt die AS eine fortschreitende Erkrankung dar, da es bei den Erkrankten durchschnittlicher zu einer Abnahme der Klappenöffnungsfläche von 0,1 cm² pro Jahr kommt [30, 31].

Von der Ätiologie her sind bis zu 80% der valvulären Aortenklappenstenosen primär degenerativ, kalzifizierend [15]. Eine Stenosierung durch Fibrosierung und Kalzifizierung kann jedoch auch hier als Folge eines rheumatischen Fiebers, bzw. postentzündlich als Folge einer infektiösen Endokarditis auftreten. Das Vorhandensein eines kongenitalen Vitiums ist hingegen selten. Bei der bikuspiden Aortenklappe unterscheidet man die primär bikuspid angelegte Aortenklappe, bei der es durch erhöhte Scherkräfte verfrüht zum Auftreten einer sekundären Kalzifizierung kommen kann, von der sekundär bikuspidalisierten Klappe, bei der es durch postinflammatorische Veränderungen zu einer „Verklebung“ der Klappentaschen, und somit zu einer reduzierten KÖF kommt. [32].

Zu den Risikofaktoren für das Auftreten einer degenerativen, kalzifizierenden Aortenklappenstenose zählen das Alter, das männliche Geschlecht, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie sowie Nikotinabusus. Sie entsprechen somit großteils denen, die auch das Auftreten einer Arteriosklerose begünstigen [33].

Durch die Obstruktion kommt es zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels und entsprechend des Frank-Starling-Mechanismus zu einer kompensatorischen Zunahme der Pumpkraft. Hierdurch kann zunächst das Herzzeitvolumen (HZV) aufrechterhalten werden. In weiterer Folge kommt es jedoch nach langjähriger Druckbelastung auch hier zunächst zu einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie, und in Folge nicht nur zu einer Fibrosierung des Myokards, sondern auch zu einer Dilatation des Ventrikels. Hieraus resultiert schließlich sowohl eine systolische Dysfunktion, als auch eine diastolische Compliancestörung mit entsprechendem Vor- und Rückwärtsversagen. [22, 25, 27, 34]. Durch den erhöhten Sauerstoffbedarf sowie die anhaltend erhöhte Wandspannung im hypertrophierten Myokard kommt es, wie auch bei der Aortenklappeninsuffizienz, zu einer Verminderung der koronaren Flussreserve und somit zur Ausbildung einer Koronarinsuffizienz mit entsprechender pektanginöser Beschwerdesymptomatik [35]. Des Weiteren kann es aufgrund des hypertrophierten linksventrikulären Myokards zu einer Verengung des linksventrikulären Ausflusstrakts, und somit zu einer sekundären subvalvulären AS kommen.

In der folgenden Arbeit wird hauptsächlich das Krankheitsbild der Aortenklappenstenose bearbeitet.

1.3.3. Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild der Aortenklappenstenose ist variabel und grundsätzlich abhängig vom Schweregrad. Bei leicht- und mittelgradigen AS zeigt sich oft keinerlei Symptomatik. Neuere Studien gehen darüber hinaus davon aus, dass die subjektive Beschwerdesymptomatik der Patienten maßgeblich vom Grad der Myokarddysfunktion (Ausmaß des myokardialen Schadens, Herzrhythmus etc.), und weniger von der Klappenfunktion abhängt [36]. Anhand der oben beschriebenen Pathogenese lassen sich folgende Leitsymptome einer AS ableiten. Erste Symptome sind ein sich einstellender Leistungsknick, sowie eine rasche Ermüdbarkeit. In weiterer Folge kann es überwiegend bei Belastung zu Hypotonie-bedingter zerebraler Minderperfusion mit konsekutivem Schwindel, Präsynkopen und Synkopen kommen, da eine Verminderung des peripheren Widerstands bei belastungsinduzierter Vasodilatation nicht kompensiert werden kann. Eine pektanginöse Symptomatik entsteht bei fortgeschrittener Koronarinsuffizienz aufgrund des erhöhten Sauerstoffbedarfs des Myokards, verbunden mit der erhöhten LV-Wandspannung mit entsprechend erniedrigter koronarer Flussreserve. Des Weiteren kann es hierbei in seltenen Fällen auch zum Auftreten von ventrikulären Herzrhythmusstörungen (HRST), verbunden mit erhöhten Raten an plötzlichem Herztod kommen. Die höhere Prävalenz von supraventrikulären HRST beruht auf der erhöhten Belastung des linken Vorhofs durch das Rückwärtsversagen. Hierauf sind auch die klassischen pulmonalen Symptome mit Belastungsdyspnoe zurückzuführen, da es durch die erhöhten Drücke und die sich entwickelnde systolische und diastolische Insuffizienz zu einem Rückstau des Blutes in die Lunge kommt [22, 26]. Vereinzelt kann es bei der degenerativen AS im Bereich der verkalkten Taschen auch zur Ablösung einzelner Partikel mit nachfolgender zerebraler Mikroembolisation kommen, die dann eine neurologische Symptomatik äquivalent dem Schlaganfall bzw. der TIA hervorrufen [37].

Der Auftrittszeitpunkt der Erstsymptome ist dabei wesentlich von der Ätiologie der Aortenklappenstenose abhängig. So zeigt sich bei rheumatischer AS ein mittleres Patientenalter von 39 Jahren bei Symptombeginn, während das mittlere Alter bei bikuspiden Klappenvitien und der degenerativen AS 48 bzw. 66 Jahre beträgt [38].

1.3.4. Diagnostik

Eine exakte Diagnostik der Aortenklappenstenose ist essentiell zur Beurteilung des Schweregrads sowie zur Therapieentscheidung. Zu diesem Zweck stehen mehrere sowohl apparative, als auch nicht-apparative Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Die effizienteste nicht-apparative Diagnostik besteht hierbei in der funktionellen Beurteilung des Schweregrads der sich entwickelnden Herzinsuffizienz. Hierfür hat sich seit Jahrzehnten die Stadieneinteilung nach der New York Heart Association-Klassifikation etabliert (siehe Tabelle 1) [3]. Diese Einteilung erlaubt weiterführend eine Verlaufskontrolle vor und nach Therapie, und ist wesentlicher Bestandteil aktueller Leitlinien.

Stadium	Definition
NYHA Klasse I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA Klasse II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bei normaler körperlicher Aktivität kommt es zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA Klasse III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; bereits bei geringer körperlicher Aktivität Auftreten von Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA Klasse IV	Unfähigkeit, körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Symptome unter Ruhebedingungen können vorhanden sein. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden.

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation nach den Leitlinien der DGK 2012[39]

Neben der funktionellen Einteilung zählt die physikalisch-klinische Untersuchung zur Basisdiagnostik. Hierbei zeigt sich unter Umständen eine erniedrigte Blutdruckamplitude bei normalen oder auch erhöhten systolischen Blutdruckwerten. Des Weiteren zeigt sich bei relevanter Stenose bereits palpatorisch ein nach links lateralisierter Herzspitzenstoß. Auskultatorisch findet sich ein typisches raues, vom 1. Herzton abgesetztes, spindelförmiges Systolikum mit punctum maximum über dem

2. ICR rechts, sowie mit Fortleitung in beide Karotiden. Im EKG zeigen sich bei fortgeschrittener Erkrankung klassischerweise eine Linksherzhypertrophie mit positivem Sokolow-Lyon-Index und Links- bzw. überdrehtem Linkslagetyp. In der Röntgenuntersuchung des Thorax lässt sich aufgrund der konzentrischen Hypertrophie in Anfangsstadien zunächst keine Vergrößerung nachweisen, es zeigt sich jedoch ggf. eine poststenotische Dilatation der Aorta ascendens [22, 26, 35].

Die Echokardiographie ist unbestritten der Goldstandart in der Diagnose eines Herzklappenitiums. Hierbei lassen sich nicht nur der Grad der Verkalkung, die LV-Wandstärke und Funktion evaluieren, es lassen sich auch andere klappenbezogene myokardiale und Aorten-Pathologien erfassen. Darüber hinaus ist die Doppler-Echokardiographie die bevorzugte Methode zur Schweregradeinschätzung. Hierbei werden die maximale Flussgeschwindigkeit, der mittlere und maximale Druckgradient über der Aortenklappe, sowie die mittels Kontinuitätsgleichung errechnete Klappenöffnungsfläche zur Graduierung herangezogen (siehe Tabelle 2) [6, 35].

	Aortensklerose	Milde AS	Moderate AS	Schwere AS
Aortic jet velocity (m/s)	≤ 2,5	2,6 – 2,9	3,0 – 4,0	> 4,0
Mittlerer Gradient (mmHg)		< 20	20 – 40	> 40
KÖF (cm²)		> 1,5	1,0 – 1,5	< 1,0

Tabelle 2: Einteilung der Aortenklappenstenose nach den Leitlinien der ESC [40]

Hierbei kommt einer ganzheitlichen Betrachtung der gesammelten Parameter besondere Bedeutung zu. Da sich KÖF und Druckgradienten nach der Bernoulli-Gleichung aus der Flussgeschwindigkeit berechnen, kann es bei reduziertem Herzzeitvolumen (reduziertem Schlagvolumen bzw. reduzierter Ejektionsfraktion [EF]) aufgrund der niedrigeren Flussraten zu Fehleinschätzungen des Schweregrades der Aortenklappenstenose kommen. Bei diesen (paradoxen) „low flow – low gradient“ Aortenstenosen wird die Durchführung einer Dobutamin-Stressechokardiographie empfohlen, und eine Reduktion des Grenzwertes diskutiert [6, 35, 41]

Neben der nicht-invasiven Graduierung mittels Echokardiographie besteht die Möglichkeit einer invasiven Messung mittels Herzkatheteruntersuchung. Hierbei kann der transvalvuläre Druckgradient mittels Messung des systolischen Spitzendrucks im Ventrikel und der Aorta ascendens bestimmt werden. Dieser „Peak-to-Peak“- Gradient gibt dann die genaue Druckdifferenz wieder. Bestimmt man in weiterer Folge das Herzzeitvolumen (z.B. mittels Thermodilution) kann mithilfe der Gorlin-Formel auch die Klappenöffnungsfläche berechnet werden. Auch hier unterliegt die Berechnung den selben Limitationen wie bei der nicht-invasiven Messung. Kommt es bei vermindertem HZV zu erniedrigten Flussraten, kann das die Graduierung der AS erschweren [22, 26].

Eine im Rahmen der Linksherzkatheteruntersuchung durchführbare Koronarangiographie mit Evaluation des Koronarstatus liefert entscheidende Informationen mit Einfluss auf die Therapieoptionen. Schließlich kann im Zuge der invasiven Abklärung eine Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgen, wodurch sich eine postkapilläre pulmonale Hypertonie von einer pulmonalarteriellen Hypertonie mit Einfluss auf das operative Risiko abgrenzen lässt.

1.4. Therapieoptionen der Aortenklappe

1.4.1. Indikationsstellung und konservative Therapie

Die erworbene Aortenklappenstenose an sich ist, unabhängig von ihrer Ätiologie, meist eine langsam fortschreitende Erkrankung mit überwiegend guter Langzeitprognose. Bei milder, bzw. moderater AS können Symptome über einen langen Zeitraum ausbleiben. Ein anderes Bild zeigt sich bei der hämodynamisch relevanten, schweren Aortenklappenstenose. Hierbei kommt es zu einem raschen Progress mit deutlich schlechterer Prognose und 2-jahres-Komplikationsraten von bis zu 50%. Ab dem Einsetzen von Symptomen variieren die 5-jahres-Überlebensraten von 15% bis 50%, wobei sich die Rate des plötzlichen Herztods signifikant erhöht [6, 38, 42, 43].

Auf dieser Grundlage besteht fachgesellschaftsübergreifend ab dem Einsetzen von Symptomen eine dringende Behandlungsindikation bei der schweren Aortenklappenstenose. Die Behandlungsindikation bei einer asymptomatischen Aortenklappenstenose ist umstritten. Es konnte gezeigt werden, dass sich ein frühzeitiger Aortenklappenersatz positiv auf eine entstandene LV-Dysfunktion auswirkt [44]. Um dem Rechnung zu tragen sehen die aktuellen Leitlinien zur Behandlung valvulärer Herzerkrankungen eine erweiterte Indikationsstellung bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion (EF < 50%), die nicht auf andere Ursachen zurückzuführen ist. Bei Patienten mit einer „low flow – low gradient“ Aortenstenosen, und der damit verbundenen schwierigen Graduierbarkeit, wird eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung mit Einbeziehung des individuellen prozeduralen Risikos gefordert. Grundsätzlich gibt es für den Aortenklappenersatz (AKE) keine Altersbeschränkung, da gezeigt werden konnte, dass nach einem AKE nicht nur die Lebenserwartung deutlich ansteigt, sondern dass sich auch bei sehr alten Patienten ein positiver Effekt bezogen auf die Lebensqualität einstellt [6, 20].

Betrachtet man aktuelle Studien und Leitlinien bezüglich möglicher Therapieoptionen, so steht eine wirkliche Alternative zur operativen bzw. kathetergestützten Therapie im Sinne eines medikamentös-konservativen Ansatzes nicht zur Verfügung. Bei milder und moderater Aortenklappenstenose gab es lange

Zeit die Empfehlung den Progress der Erkrankung mit einer Statintherapie zu verlangsamen [45]. Eine Wirksamkeit der Statine bei dieser Art von kalzifizierender Erkrankung ließ sich jedoch nicht nachweisen [46]. So wird aktuell zwar noch die Einstellung der atherogenen Risikofaktoren empfohlen, eine medikamentöse Therapie jedoch nur bei gleichzeitig Vorhandener Arteriosklerose. Ähnliches gilt für den Einsatz für ACE-Hemmer bzw. AT₁-Antagonisten die lange Zeit zur Nachlastsenkung empfohlen wurden. Auch hier wird ein Einsatz aktuell nur bei Koexistenz einer manifesten arteriellen Hypertonie empfohlen. Wie oben beschrieben besteht bei schwerer, symptomatischer AS die Indikation zum Aortenklappenersatz. Eine medikamentös-konservative Therapie ist ab diesem Zeitpunkt nur mehr bei sehr alten Patienten indiziert, bei denen das klinische Zustandsbild und die Komorbiditäten eine kausale Therapie aufgrund des hohen Letalitätsrisikos nicht mehr zulassen. Diese besteht in einer Therapie mit Diuretika, Digitalisglykosiden und, je nach systolischem Mitteldruck, ACE-Hemmer bzw. AT₁-Antagonisten. Diese Wirkstoffkonstellation ist auch als „Bridging“-Lösung bei Patienten empfohlen, bei denen ein elektiver Aortenklappenersatz geplant ist [6].

1.4.2. Chirurgische Therapie der Aortenklappenstenose

Bei der chirurgischen Therapie gibt es grundlegend zwei Ansätze. Die chirurgische Aortenklappenrekonstruktion und den chirurgischen Aortenklappenersatz (AVR). Beide Verfahren haben gemein, dass sie nur bei Herzstillstand unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine durchführbar sind. Die Mortalität einer Klappenoperation unter Verwendung der HLM wird aktuell mit 1 - 3% angegeben [47]. Der chirurgischen Aortenklappenrekonstruktion kommt dabei eine untergeordnete Rolle zu, da die Langzeitergebnisse denen des Aortenklappenersatzes nachstehen und es eine gesteigerte Rate an Re-Operationen gibt. Somit beschränkt sich die Indikation größtenteils auf kongenitale Vitien bei Kinder, auch wenn es durch Fortschritte in den Operationstechniken mittlerweile bereits gute Ergebnisse bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen zu verzeichnen gibt [48].

Die Therapie mittels chirurgischem Aortenklappenersatz bei schwerer, symptomatischer Aortenklappenstenose wird bei Patienten mit niedrigem

operativem Risiko weiterhin als Goldstandart angesehen. Hierfür stehen mehrere Zugangswege, sowie verschiedene Aortenklappenprothesen zur Verfügung. Neben der kompletten Sternotomie, gibt es seit 2 Jahrzehnten auch die sich immer weiter entwickelnden Möglichkeiten eines weniger invasiven Zugangs mittels parasternaler Minithorakotomie, bzw. partieller oberer Sternotomie. Letztere mit zunehmend besseren prozeduralen Ergebnissen [49].

Bei den Klappenprothesen unterscheidet man zwischen mechanischen und biologischen Klappenprothesen. Bei den mechanischen Klappenprothesen hat sich die Doppelflügelprothese aufgrund ihrer hämodynamisch günstigeren Form durchgesetzt. Diese besteht in der Regel aus Kohlenstoff, was, wie bei allen mechanischen Herzklappen, eine lebenslange Antikoagulation nötig macht. Der Vorteil liegt hierbei in der langen, im besten Falle lebenslangen Haltbarkeit der Prothese. Der Nachteil sind die erhöhten Raten an Thromboembolien, sowie die Blutungskomplikationen von >2%/Patientenjahr unter Antikoagulation [50].

Bei den biologischen Klappenprothesen unterscheidet man neben Autografts bei der Ross-Operation (Ersatz der Aortenklappe durch die patienteneigene Pulmonalklappe) zwischen Homografts (menschliche Spenderklappen) und Xenografts (Prothesen die entweder aus porcinen Herzklappen oder bovinen Endokards mit oder ohne Metallgerüst konstruiert werden). Letztere haben sich aufgrund der guten Verfügbarkeit und vergleichsweise einfachen Durchführbarkeit flächendeckend durchgesetzt. Als Vorteil der biologischen Klappen gilt die fehlende Indikation zur dauerhaften Antikoagulation, auch für Bioprothesen mit Metallgerüst. Als Nachteil gilt die Eingeschränkte Haltbarkeit aufgrund der fortschreitenden Klappendegeneration [51].

Die chirurgische Therapie weist das Alleinstellungsmerkmal auf, dass sich hierdurch andere Herzerkrankungen, vor allem aber auch Erkrankungen der Aorta selbst, in gleicher Prozedur mitbehandeln lassen. Hierzu zählen unter anderem eine schwere koronare Herzerkrankung oder Klappenvitien außerhalb der Aortenklappe. In der weiteren Arbeit liegt der Fokus jedoch auf der kathetergestützten Therapie der Aortenklappenstenose.

1.4.3. Kathetergestützte Therapie der Aortenklappenstenose

Analog zur chirurgischen Therapie gibt es grundlegend zwei Ansätze bei den interventionellen Verfahren. Die Aortenklappenrekonstruktion mittels Ballonvalvuloplastie, und den kathetergestützten Aortenklappenersatz. Auch hier spielt die Aortenklappenrekonstruktion, bei der die verengte Aortenklappe mittels Ballon aufgedehnt wird, außerhalb der Pädiatrie eine untergeordnete Rolle. Es zeigen sich bei erworbenen Aortenklappenstenosen Komplikationsraten von >10% bei überwiegend schlechten Langzeitergebnissen mit frühen und häufigen Re-Stenose-Raten [52].

Die Aortenklappenprothesen, die für den kathetergestützten Aortenklappenersatz zur Verfügung stehen, sind allesamt biologische Klappenprothesen. Diese bestehen aus bovinem oder porcinem Perikard, welches durch industrielle Nachbearbeitung der menschlichen Aortenklappe in Form und Funktion nachempfunden ist. Durch den Aufbau auf einem Metallstent lassen sich die Klappenprothesen prä-interventionell komprimieren, was die Applikation auch durch kleinere Gefäßlumina möglich macht. Die einzelnen Prothesen unterscheiden sich hierbei maßgeblich von der Möglichkeit des Zugangsweges, sowie von der Applikationsform. Man differenziert in selbstexpandierende Klappenprothesen auf der einen Seite, die sich nach Positionierung im Aortenannulus und nach Freisetzung aus dem entsprechenden System selbstständig entfalten, und ballonexpandierende Klappenprothesen auf der anderen Seite, bei denen der Metallstent auf einem Ballon angebracht ist, der nach Positionierung im Aortenannulus aufgeblasen wird und die Klappenprothese so in der Nativklappe „verankert“. Um die Prothese in den Aortenannulus, und somit in die kalzifizierte Nativklappe, vorbringen zu können ist im Regelfall eine vorherige Ballonvalvuloplastie notwendig. Auf diese kann in speziellen Fällen bei den ballonexpandierenden Klappen jedoch verzichtet werden.

Entsprechend der Möglichkeiten der Komprimierung, sowie dem Aufbau der Schleuse und des Positionierungssystems stehen verschiedene Zugangswege zur Verfügung. Der retrograde Zugang über Arteria femoralis, Aorta oder in seltenen Fällen A. subclavia, bzw. der anterograde Zugang über die Herzspitze [53].

Die Gemeinsamkeit aller Systeme ist die Möglichkeit, die Implantation ohne Herz-Lungen-Maschine durchführen zu können, da allenfalls ein kurzer funktioneller Herzstillstand in der Positionierungsphase notwendig wird. Dieser erfolgt durch Frequenzanhebung auf 180/min mittels passagerem Schrittmacher, und zeigt auch bei Anwendung >30 Sekunden keine myokardiale Schädigung. Die gesamte Klappenintervention erfolgt ohnehin mehrheitlich in Vollnarkose [54].

Bei den führenden TAVI-Systemen, die in Europa für die schwere, symptomatische Aortenklappenstenose zugelassen sind, handelt es sich um:

- SAPIEN® Familie (Edwards Lifesciences, USA)
- CoreValve® Familie (Medtronic, USA)
- JenaValve® (JenaValve Technology GmbH, Germany)
- Direct Flow Medical® (Direct Flow Medical, USA)
- Lotus® valve (Boston Scientific, USA)

Eine Sonderrolle nimmt hierbei die JenaValve®-Prothese ein, da diese auch für die Aortenklappeninsuffizienz zugelassen ist. Alle Klappenprothesen stehen je nach Hersteller in 2-4 unterschiedlichen Größen zur Verfügung, um den Ansprüchen unterschiedlicher Anuli-Diameter gerecht zu werden. Hierfür ist eine sorgfältige Diagnostik des nativen Aortenannulus essentiell für das prozedurale Ergebnis. Studien konnten belegen, dass die Computertomographie der transösophagealen Echokardiographie in dieser Fragestellung überlegen ist [55].

Beim kathetergestützten Aortenklappenersatz kann es zu prozedurbedingten Komplikationen kommen. Großteils bedingt durch die Katheterpassage durch die kalzifizierte Nativklappe, sowie deren spätere „Aufsprengung“, wird die Rate an manifesten Schlaganfällen in der Literatur mit 3,3%, die der subklinischen Embolien sogar in über 2/3 der Patienten angegeben [56, 57]. Aufgrund der zu Beginn dieser Arbeit beschriebenen anatomischen Begebenheiten kann es bei falscher Prothesenpositionierung oder Wahl der falschen Prothesengröße zu einer Verlegung der Koronargefäßabgänge und zu einer Schädigung der Erregungsleitung bis hin zu einer Annulusruptur kommen. Das Auftreten einer paravalvulären Leckage nach AKE gilt selbst als starker Prädiktor der Mortalität [53].

Es zeigte sich jedoch schon zu Beginn der TAVI, dass es sich grundsätzlich um ein Verfahren mit guter Umsetzbarkeit und geringer peri-interventioneller Komplikationsrate handelt [58]. Insbesondere Patienten, die aufgrund des erhöhten individuellen OP-Risikos als inoperabel eingestuft wurden, profitierten deutlich trotz erhöhter Schlaganfall- und Gefäßkomplikationsrate [59, 60]. In weiterer Folge konnte gezeigt werden, dass der transfemorale Zugang, nicht jedoch der transapikale Zugang, zu einer frühzeitigen Verbesserung der Lebensqualität führte [61]. Diese zeigt sich besonders in sehr alten Patienten, die nach der TAVI eine deutliche und vor allem anhaltende subjektive Verbesserung der Lebensqualität aufwiesen [62]. Zusammenfassend kann man sagen, dass der kathetergestützte Aortenklappenersatz insbesondere in der Gruppe der Hochrisikopatienten dem chirurgischen Aortenklappenersatz überlegen zu sein scheint [63]. Die amerikanischen und europäischen Leitlinien von 2014, respektive von 2012, sprechen in dem Patientenkollektiv der Hochrisikogruppe ohne absolute OP-Kontraindikation noch von einer Individualentscheidung zur TAVI. Erst die neuen amerikanischen Leitlinien von 2017 unterscheiden in dieser Gruppe nicht mehr zwischen AVR und TAVI [64, 65].

1.4.4. Prognostische Faktoren bei der TAVI

Grundsätzlich unterscheidet man prognostische Parameter für das prozedurale Risiko, sowie solche für das Langzeitüberleben voneinander [66]. Dabei werden als Prädiktor für das prozedurale Risiko weiterhin etablierte Scores verwendet, die ursprünglich für herzchirurgische Eingriffe entwickelt wurden, und die bei der ersten Generation der Katheterklappen noch gut anwendbar waren. Die Wahl des Zugangsweges hatte zum damaligen Zeitpunkt noch keinen Einfluss auf den prozeduralen Outcome [67]. Nach vielen Weiterentwicklungen im Bereich der Klappenprothesen lassen sich diese Risiko-Scores jedoch nicht mehr optimal auf eine kathetergestützte Prozedur anwenden, der Wahl des Zugangsweges kommt eine immer größer werdende Bedeutung zu [68].

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Prognose maßgeblich auch von der Ätiologie des Klappenvitiums abhängt. Dabei hat die Hauptgruppe, die der degenerativ-kalzifizierenden AS, auch aufgrund ihrer Komorbiditäten eine

schlechtere Prognose als jene Gruppe der kongenitalen Vitien [28]. Dementsprechend existieren verschiedene Studien die zeigen, dass die Langzeitprognose der Patienten unabhängig von der Art des Aortenklappenersatzes ist, sondern maßgeblich von den Komorbiditäten abhängt [69, 70]. Darauf aufbauend zeigt eine Studie von Makkar et al., dass Patienten die aufgrund einer technischen Inoperabilität mittels TAVI behandelt wurden eine bessere Langzeitprognose haben, als Patienten die aufgrund einer klinischen Inoperabilität bei entsprechenden Komorbiditäten einem kathetergestütztem Verfahren zugeführt wurden [71]. Zu diesen Komorbiditäten mit prognostischer Relevanz zählt vor allem die koronare Herzerkrankung [72].

Obwohl Frauen seltener mit einer hochgradigen AS diagnostiziert wurden, galt das weibliche Geschlecht lange Zeit als anerkannter Risikofaktor für die Sterblichkeit nach AKE [4, 66]. Diese These ist jedoch mittlerweile umstritten [73]. Man geht sogar davon aus, dass das maladaptive Remodeling, mit der Entstehung einer konzentrischen Hypertrophie und Fibrosierung des linken Ventrikels, bei männlichen Patienten ausgeprägter ist [74]. Der entstandene Myokardschaden, bedingt durch den Schweregrad sowie die zeitliche Dauer der Aortenklappenstenose, spielt für das Langzeitüberleben eine entscheidende Rolle. Entsprechend ist das quantitative Ausmaß des myokardialen Schadens prognostisch von entscheidender Relevanz. Dabei spielt es keine Rolle, ob der Myokardschaden in direktem Zusammenhang mit der AS steht, oder ursächlich durch andere Komorbiditäten bedingt ist [75].

Schon früh zeigte sich eine Aortenklappeninsuffizienz nach AKE, unabhängig von ihrer Symptomatik, als prognostischer Parameter [76]. Für die TAVI galt die postinterventionelle AI sogar lange Zeit als Hauptrisikofaktor bezogen auf die Langzeitprognose [66, 77, 78]. Der Schweregrad der AI korreliert dabei mit der Mortalitätsrate [79]. Das Auftreten und der Schweregrad zeigten sich dabei in Abhängigkeit von der korrekten Bestimmung des nativen Aortenannulus sowie dessen Beschaffenheit [80]. Bei selbstexpandierenden Klappen zeigte sich überdies speziell die Exzentrizität des nativen Aortenannulus als Risikofaktor für das Auftreten einer AI [81]. Dahingehend hat sich ein kalkuliertes Oversizing der Aortenklappenprothese etabliert. Dabei wurde eine erhöhte Schrittmacherrate zugunsten einer geringeren Rate an paravalvulären Leckagen in Kauf genommen [82].

Auch die chronische Niereninsuffizienz, mit oder ohne peri-prozeduralen Progress, gilt ebenfalls als etablierter Risikofaktor für das prozedurale, sowie das Langzeitüberleben [20, 83]. Dabei scheint die Art des verwendeten Kontrastmittels keinen Einfluss auf die Niereninsuffizienz und die Mortalität zu haben [84].

Wie bereits oben erwähnt ist in der Literatur eine erhöhte Schlaganfallrate bei dem kathetergestützten Aortenklappenersatzverfahren, im Gegensatz zum chirurgischen Aortenklappenersatz, beschrieben [85]

2. Ziel der Arbeit

Der kathetergestützte perkutane Aortenklappenersatz ist seit 10 Jahren ein etabliertes Verfahren zur Behandlung der symptomatischen, hochgradigen Aortenklappenstenose bei einem Kollektiv aus älteren Patienten mit einer erhöhten Rate an Komorbiditäten und einem entsprechend hohen operativen Risiko. Trotz dieser langen Zeitspanne fehlen aktuelle Daten bezüglich der spezifischen Einflussfaktoren auf prozeduralen Erfolg und Langzeitüberleben in diesem Patientenkollektiv.

Der Parameter des Ein-Jahres-Überlebens nimmt bei dieser Betrachtung einen besonderen Stellenwert ein, da das Langzeitüberleben in dem oben beschriebenen TAVI-Patientenkollektiv vordergründig von den multiplen und teils schwerwiegenden Komorbiditäten beeinflusst wird, und im Verlauf nur bedingt auf den Aortenklappenersatz zurückzuführen ist.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, prognostische Parameter zum einen für den prozeduralen Erfolg des kathetergestützten, perkutanen Aortenklappenersatzes, zum anderen für das Ein-Jahres-Überleben nach erfolgreicher Prozedur zu evaluieren und diese mit etablierten Parametern und Risiko-Scores zu vergleichen. Neben den etablierten Parametern wird dabei insbesondere auf die Aortenannulusgeometrie eingegangen. Hierfür steht eine klinisch-wissenschaftliche Datenbank in unserem high-volume Center zur Verfügung, in der Baseline- und prozedurale Parameter, sowie standardisierte Follow-up Untersuchungen aller konsekutiv mittels TAVI behandelten Patienten registriert werden.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Bei dem Patientenkollektiv handelt es sich um Patienten, die sich seit Einführung des kathetergestützten Aortenklappenersatz mit einer Aortenklappenstenose am Herzzentrum München-Bogenhausen vorgestellt haben und in weiterer Folge mittels kathetergestützten Aortenklappenersatzes behandelt wurden. Zwischen Dezember 2007 und März 2017 konnten so insgesamt 612 Patienten in unserer Abteilung untersucht und behandelt werden. Eingeschlossen in diese prospektive Beobachtungsstudie wurden alle konsekutiv behandelten Patienten, bei denen sowohl ein 30 Tage, als auch ein 12-Monats Follow-up zur Verfügung standen.

Die Indikation zum Aortenklappenersatz wurde entsprechend der zum Zeitpunkt der Indikationsstellung geltenden Leitlinie der European Society of Cardiology gestellt. Grundsätzlich galt bei den Patienten bei guter Operabilität und fehlenden Kontraindikationen die Indikation zum chirurgischen Aortenklappenersatz. Die Entscheidung gegen einen chirurgischen AKE und für ein kathetergestütztes Verfahren wurde bei jedem Patienten, ebenfalls entsprechend der allgemeinen Empfehlungen, in einem interdisziplinären „Herzteam“ getroffen [86]. Dieses „Herzteam“ besteht aus Vertretern der Abteilung für Kardiologie, der Abteilung für Herzchirurgie, sowie der Abteilung für Anästhesiologie und umfasst mindestens einen Facharzt für Kardiologie, für Herzchirurgie und für Anästhesie. Die Inoperabilität wurde hierbei entweder anhand etablierter Risiko-Scores (EuroSCORE; STS-Score), oder aufgrund technischer Inoperabilität festgestellt. Patienten mit Kontraindikationen zum chirurgischen AKE, bei denen aufgrund der Aortenannulusdiameter keine Klappenprothese für eine TAVI zur Verfügung stand, wurden in Einzelfallentscheidungen entweder medikamentös-konservativ behandelt, oder nach ausführlicher Aufklärung mit erhöhtem Risiko operativ versorgt. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Lebenserwartung unter 12 Monate oder bei Vorliegen einer floriden Endokarditis.

Alle eingeschlossenen Patienten stimmten einem kathetergestützten Aortenklappenersatz ausdrücklich zu. Dabei wurden sie durch einen Facharzt für Kardiologie sowie einen Facharzt für Herzchirurgie, wenn möglich im Beisein Angehöriger, ausführlich über die Durchführung sowie die damit verbundenen Risiken der TAVI aufgeklärt. Des Weiteren wurden alle Patienten durch einen Facharzt für Anästhesie über die Risiken der mit dem Eingriff verbundenen Narkose aufgeklärt. Alle Aufklärungsunterlagen liegen in vom Patienten unterschriebener Form vor. Insgesamt kam es trotz Indikationsstellung und fehlender Kontraindikationen zur TAVI, sowie positiver Einverständniserklärung in 12 Fällen zu einem Ausschluss der Patienten aus der Studie, da diese vor Prozedurbeginn auf der Warteliste verstarben.

3.2. Prozedurales Setting und Datenerfassung

3.2.1. Präinterventionelle Diagnostik

3.2.1.1. Basisdiagnostik

Zur durchgeführten Basisdiagnostik vor dem kathetergestützten Aortenklappenersatz zählt in unserer Abteilung die körperliche Untersuchung des Patienten, die sich nicht nur auf das kardiovaskuläre System beschränkt. Diese wird standardisiert nach dem IPPAF-Schema durchgeführt (Siehe Tabelle 3). Im Rahmen der Basisdiagnostik werden relevante Komorbiditäten und das kardiovaskuläre Risikoprofil (inkl. Raucheranamnese, Adipositas) evaluiert, sowie Körpergröße, Körpergewicht und die aktuelle bzw. vorausgegangene Dauermedikation registriert.

Definition	
I - Inspektion	Betrachtung des Patienten zur Diagnose von sichtbaren strukturellen oder funktionellen Veränderungen
P - Palpation	Direktes oder indirektes, manuelles Abtasten bzw. Befühlen einzelner Körperstrukturen
P - Perkussion	Manuelles Ab- oder Beklopfen der Körperoberfläche einzelner Körperregionen
A - Auskultation	Diagnostisches Erfassen von Körpergeräuschen durch Abhören von Körperregionen. Direkt oder indirekt mittels Stethoskop.
F - Funktion	Leistungserfassung einzelner Organe oder Organsysteme (z.B. Schellong-Test, 6-Minuten-Gehtest etc.)

Tabelle 3: IPPAF-Schema der körperlichen Untersuchung

Neben der oben beschriebenen Funktionsdiagnostik findet eine ausführliche symptombezogene Anamnese statt. Hierbei liegt der Fokus auf der kardialen Symptomatik bzgl. der Aortenklappenstenose. Neben der Einteilung in die NYHA-Klassifikation (siehe Tabelle 1) erfolgt die Evaluation vorausgegangener Synkopen oder einer pectanginösen Beschwerdesymptomatik nach der Canadian Cardiovascular Society (siehe Tabelle 4).

Einteilung	Definition
CCS Grad 0	Keine Symptomatik
CCS Grad I	Beschwerden bei schwerer körperlicher Belastung
CCS Grad II	Leichte Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung
CCS Grad III	Erhebliche Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung
CCS Grad IV	Beschwerden bei geringer Belastung oder in Ruhe

Tabelle 4: Klassifikation der Angina pectoris nach dem CCS-Score [87]

Schließlich umfasst die Basisdiagnostik auch die Einteilung der Patienten in etablierte Risiko-Scores. Diese dienen zur Abschätzung des möglichen intra- und perioperativen Risikos und fließen maßgeblich in die spätere Therapieentscheidung im Rahmen der Herzteam-Konferenz ein. In unserer Abteilung erfolgt die Einteilung in den logistischen EuroSCORE (nach Roque et al. [88]; siehe Abbildung 5), sowie in den STS-Score nach dem Risiko-Algorithmus der US-amerikanischen Society of Thoracic Surgeons [89].

Abb. 5: Rechner für den logistischen EuroSCORE [88]

3.2.1.2. Apparative Untersuchungen

Die apparativen Untersuchungen lassen sich in nicht-invasive und invasive Untersuchungen unterteilen. Zu der nicht-invasiven Basisdiagnostik gehört standardmäßig ein Elektrokardiogramm (EKG), sowie eine Röntgenuntersuchung des Thorax. Zum Ausschluss einer akuten oder chronischen Lungenerkrankung erfolgt im Rahmen der Prozedurvorbereitung eine Lungenfunktion, auch zur Abschätzung des prozeduralen Risikos und zur Vorbereitung der Intubationsnarkose durch die ärztlichen Kollegen aus der Abteilung für Anästhesie.

Zur genauen Graduierung der Aortenklappenstenose, sowie zur Evaluation anderer funktioneller oder struktureller Herzerkrankungen (insbesondere zur Diagnostik anderer Vitien) wurde den Leitlinien entsprechend bei jedem Patienten eine transthorakale, sowie eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt. Hierfür wurde in allen betrachteten Fällen ein Ultraschallgerät der Firma Philips (IE33; Philips GmbH Market DACH, Hamburg) mit einem 1-5 MHz-Linearschallkopf (S5-1) für die transthorakale Echokardiographie, bzw. einem 2-7 MHz-3D-Schallkopf (X7-2t) für die transösophageale Echokardiographie eingesetzt.

Darüber hinaus erfolgte bei allen Patienten eine präprozedurale Computertomographie. Dies geschah zur Bestimmung der anatomischen Verhältnisse, insbesondere zur Vermessung des nativen Aortenannulus, sowie der Diagnostik einer möglichen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Des Weiteren besteht hierdurch die Möglichkeit einer detaillierten Prozedurplanung mit Festlegung des Zugangsweges und möglicher Angulationen bei der Klappenimplantation (Siehe Abbildungen 6 bis 9). Hierbei konnte bereits ein relevanter Vorteil gegenüber der TEE nachgewiesen werden [55].

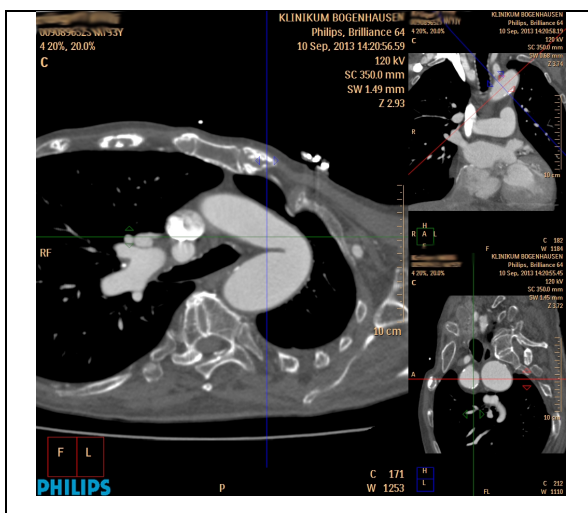


Abb. 6: Relevantes Abknicken im Aortenbogen

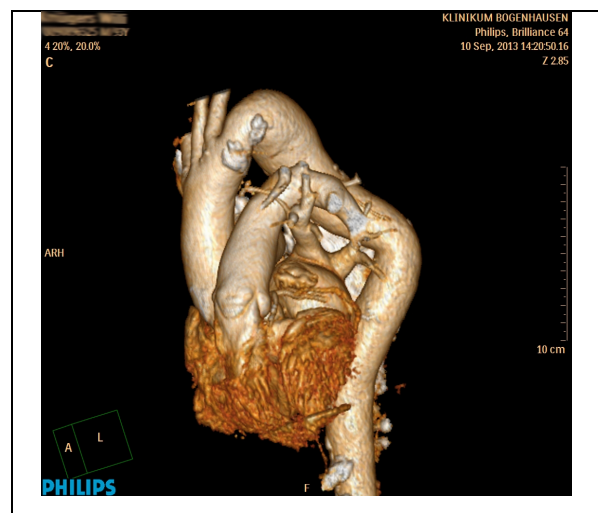


Abb. 7: Relevantes Abknicken im Aortenbogen

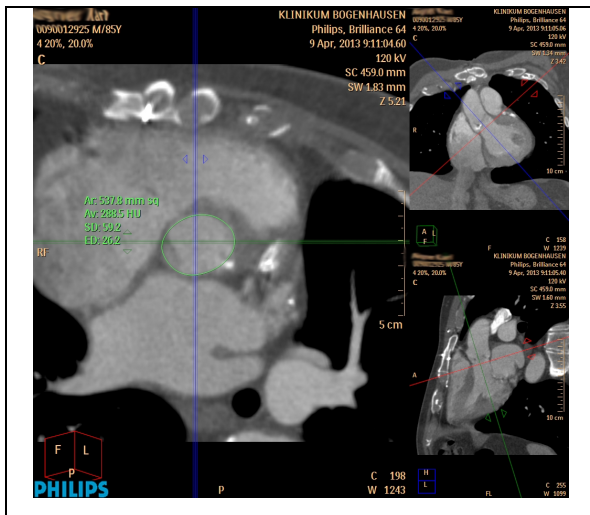


Abb. 8: MPR – Einstellung der Klappenebene

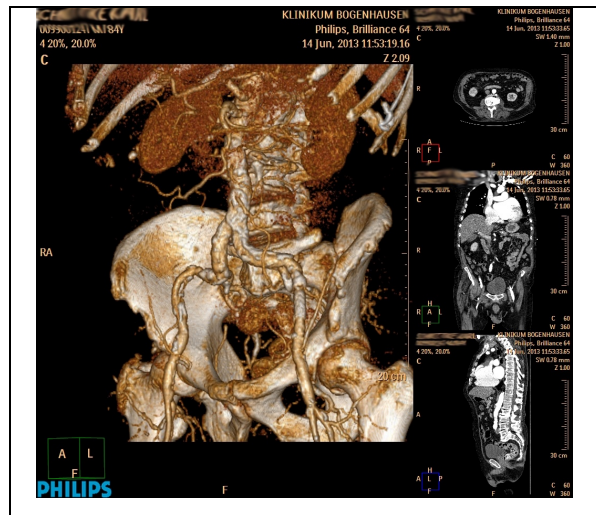


Abb. 9: Kinking der Beingefäße

Verwendet wurde in allen betrachtete Fällen ein Computertomographie Scanner der Firma Philips (Philips Brilliance 64slice CT; Philips GmbH Market DACH, Hamburg) in verschiedenen Ausbaustufen. Es erfolgte eine retrospektiv EKG-getriggerte Angiographie der Aorta bis in die Beinstrombahn. Die Schichtdicke betrug hierbei 1 – 1,4mm. Für die weitere Analyse wurde die systolische Phase (20% RR-Abstand) verwendet. Die Nachbearbeitung mit multiplanarer Rekonstruktion (MPR) fand an einer Workstation, ebenfalls der Firma Philips statt (Philips Extended Brilliance Workspace; Philips GmbH Market DACH, Hamburg).

Zu den invasiven Untersuchungen zählt die Herzkatheteruntersuchung. Hierbei unterscheidet man, wie in der Einleitung erwähnt, die Linksherzkatheteruntersuchung zur Beurteilung des Koronarstatus sowie der Druckgradienten über der Aortenklappe, von der Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Beurteilung der Druckverhältnisse im kleinen Körperkreislauf. Auf eine forcierte invasive Abklärung wurde bei niereninsuffizienten Patienten verzichtet, bei denen innerhalb der letzten 12 Monate eine koronare Herzerkrankung invasiv ausgeschlossen werden konnte und bei denen sich die Klappenvitien mittels durchgeführter Echokardiographie eindeutig graduieren ließen, bzw. sich kein Hinweis auf eine relevante pulmonalarterielle Hypertonie ergab. Eine mögliche interventionsbedürftige koronare Herzerkrankung wurde, sofern sich daraus keine OP-Indikation ergab, vor Aortenklappenersatz interventionell mittels PTCA versorgt.

3.2.1.3. Labordiagnostik

Die Labordiagnostik umfasst prä-interventionell standardmäßig folgende Laborparameter: kleines Blutbild, bestehend aus quantitativer Bestimmung der Leukozyten, Erythrozyten, des Hämoglobingehalts, der Thrombozyten und ggf. der Reticulozyten, sowie der Bestimmung des Hämatokrits, von MCH, MCV und MCHC. Die weiteren laborchemischen Parameter umfassen Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Magnesium, Creatinin, Harnsäure, Troponin, HDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin, Triglyceride, Lactatdehydrogenase, ALAT (GPT), Glucose, C-reaktives Protein, Creatinkinase sowie eine Schilddrüsen Stufendiagnostik bestehend aus Thyreotropin (TSH) und bei Auffälligkeit Ergänzung um T3 und T4. Die Gerinnungsdiagnostik besteht aus der Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit sowie Quick bzw. INR (International Normalized Ratio). Schließlich erfolgt eine standardisierte Urinuntersuchung mit Bestimmung des pH-Werts, sowie Bestimmung des Uringehalts an Leukozyten, Nitrit, Proteinen, Blut, Glucose und Ketonkörpern. Die post-interventionelle Labordiagnostik umfasst ebenfalls ein kleines Blutbild und die Gerinnungsdiagnostik mit oben genannten Parametern, sowie die laborchemische Bestimmung von Natrium, Kalium, Creatinin, Troponin, Glucose, C-reaktives Protein und TSH.

3.2.2. Der kathetergestützte Aortenklappenersatz

Der kathetergestützte Aortenklappenersatz erfolgt in unserem Hause in einem Hybrid-Operationssaal des Herzkatheterlabors, der neben einer Herzkatheter- und Angiographie-Einheit auch die Möglichkeit zur chirurgischen Intervention bietet. Hierfür steht neben den chirurgischen Materialien im Notfall auch eine Herz-Lungen-Maschine bereit.

An Personal sind zum Zeitpunkt der Implantation mindestens zwei Fachärzte für Kardiologie, ein Facharzt für Herzchirurgie, ein Facharzt für Anästhesie, sowie jeweils mindestens ein Pflegepersonal aus den Bereichen Kardiologie, Anästhesie und Chirurgie anwesend. Darüber hinaus steht ein Echokardiograph, sowie ein Kardiotechniker zur Verfügung.

Zur Überwachung des Patienten erfolgt eine 3-Kanal-EKG-Ableitung, Die kontinuierliche Kontrolle der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie, eine kontinuierliche, invasive Blutdruckmessung, sowie eine transösophageale Echokardiographie zur Kontrolle der Prothesenlage und -funktion während der Implantation. Im Rahmen der Intubationsnarkose kann zusätzlich eine Kapnometrie durchgeführt werden, um den CO₂-Gehalt der Expirationsluft des Patienten zu messen. Alle Patienten erhalten primärprophylaktisch, sowie zur Durchführung eines „rapid pacings“, einen transvenös, über die Vena jugularis interna in den rechten Ventrikel eingeschwenkten, passageren Schrittmacher.

Als Zugangswege wurden entweder ein retrograder, transarterieller Zugang über die Arteria femoralis oder die Aorta ascendens, oder ein anterograder Zugang über die Herzspitze gewählt. Der Zugang erster Wahl war der transfemorale Zugang, bei dem das Einbringen der TAVI-Implantationsschleuse in die A. femoralis mittels Seldinger-Technik erfolgt. Kontraindikationen waren eine schwere pAVK, limitierte Diameter des Zugangsgefäßes, bzw. ein ausgeprägtes Kinking der Aorta oder Beinstrombahn (Siehe Abbildung 6,7 und 9). Der transaortale Zugang über die Aorta ascendens erfolgte durch eine partielle Sternotomie. Kontraindikation hierfür war eine „Porzellanaorta“ im Sinne einer übermäßigen Verkalkung der Aorta ascendens. Das Einbringen der Schleuse beim transapikalen Zugang erfolgt nach Mini-Thorakotomie und inferiorer Perikardiotomie im 5. Interkostalraum. Beim transapikalen und transaortalen Zugangsweg besteht die Indikation zur Intubationsnarkose.

Zunächst wird die präinterventionell durch eine Computertomographie festgelegte Implantationsebene eingestellt. Zur besseren Orientierung erfolgt eine Aortographie mittels Pigtail-Katheter (Abb. 10). Im nächsten Schritt erfolgt die Durchführung einer Ballonvalvuloplastie (BVP) mittels, durch die liegende Schleuse eingebrachten, Ballonkatheter. Hierdurch wird die kalzifizierte, native Aortenklappe vorgedehnt, was die folgende Passage der selbigen mit der Aortenklappenprothese vereinfacht. Nach Vordehnung erfolgt das Einbringen der komprimierten Aortenklappenprothese und Ausrichten in der Klappenebene ebenfalls über die dafür vorgesehene Schleuse (Abb. 11). Hiernach wird die Klappenprothese entfaltet. Dies funktioniert, je nach System, entweder selbstständig nach Freigabe aus dem Katheter, oder erneut mittels Ballon (Abb. 12). Die native Aortenklappe wird durch die Prothese in jedem Fall an die

Aortenwand gedrängt. Sowohl die BVP, als auch die Expansion der Klappenprothese erfolgt unter „rapid pacing“, bei der durch rechtsventrikuläre Stimulation mit einer Frequenz von 180/min für wenige Sekunden ein relativer, funktioneller Herzstillstand erzeugt wird. Dies verhindert das Verrutschen des Ballons bei Insufflation bzw. das Verrutschen der Prothese bei Expansion. Nach Implantation erfolgt eine Nachkontrolle mittels TEE sowie supra- und transkatheterischer Aortographie, bei der neben der Klappenfunktion auch die Durchgängigkeit der Koronargefäße im Bereich ihrer Abgänge kontrolliert wird (Abb. 13). Bei nicht ausreichender Klappenexpansion, bzw. beim Auftreten eines paravalvulären Lecks wird in Einzelfällen eine wiederholte Ballonvalvuloplastie, erneut unter „Rapid pacing“, durchgeführt.

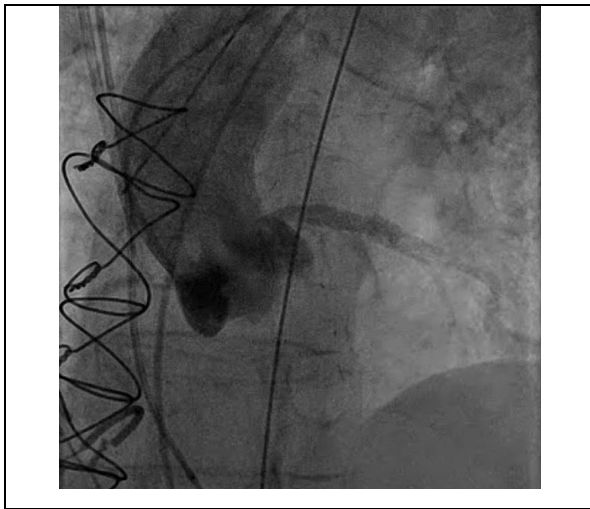


Abb. 10: Aortographie

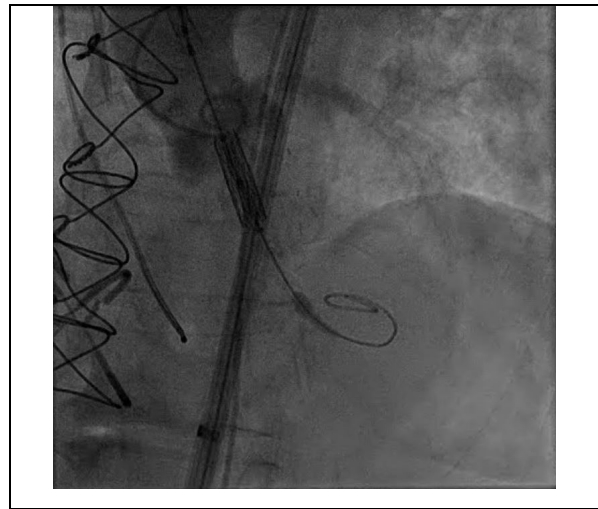


Abb. 11: Ausrichten der Klappenprothese

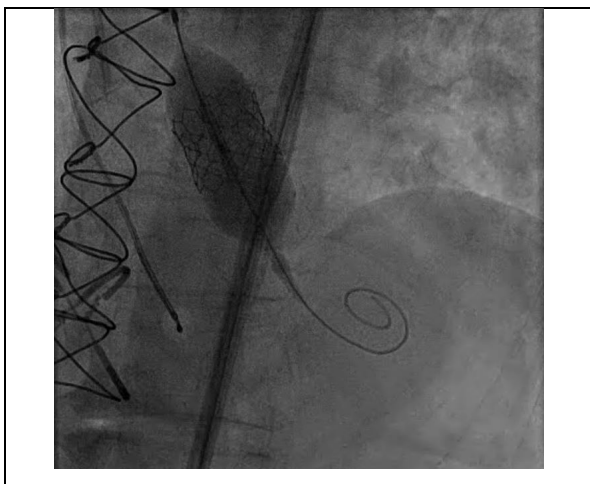


Abb. 12: Entfaltung der Klappenprothese

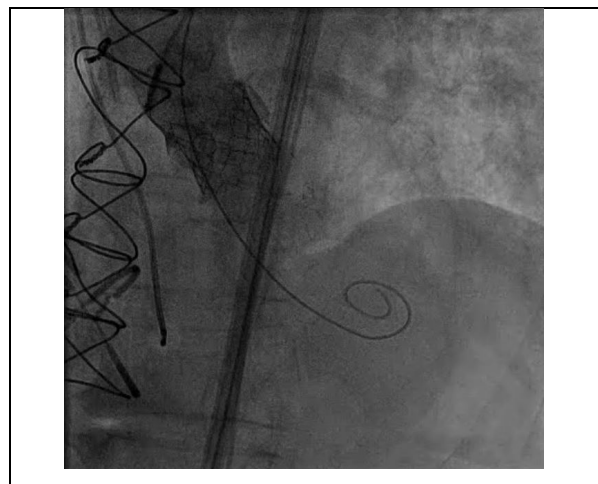


Abb. 13: Nachkontrolle mittels Aortographie

Eine Übersicht über die in unserem Patientenkollektiv verwendeten Klappenprothesen mit ihren jeweils verfügbaren Größen und möglichen Zugangswegen ist in Tabelle 5 dargestellt.

Hersteller	Prothesenname	Größe	Zugangswege
Edwards Lifesciences, USA	SAPIEN® 3	23mm, 26mm, 29mm	Transfemorale, Transapikal, Transaortal
Edwards Lifesciences, USA	SAPIEN® XT	23mm, 26mm, 29mm	Transfemorale, Transapikal, Transaortal
Edwards Lifesciences, USA	SAPIEN®	23mm, 26mm	Transfemorale, Transapikal
Medtronic, USA	CoreValve®	23mm, 26mm, 29mm, 31mm	Transfemorale, Transapikal
JenaValve Technology GmbH, Germany	JenaValve®	23mm, 25mm, 27mm	Transapikal

Tabelle 5: Verwendete Klappenprothesen

Postinterventionell erfolgt die routinemäßige Übernahme und Überwachung für 72 Std. auf einer Intensivstation (ICU). Hier erfolgt nach Extubation zunächst die Erhebung eines neurologischen Status, sowie die Durchführung einer abschließenden Röntgenuntersuchung und Durchführung einer ergänzenden transthorakalen Echokardiographie. Sollte sich innerhalb des Überwachungszeitraums keine schrittmacherpflichtige Herzrhythmusstörung zeigen, wird die passagere Schrittmachersonde vor Verlegung auf eine kardiologische Normalstation entfernt. Es erfolgt die Einleitung (bzw. Fortsetzung) einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel für 3-6 Monate nach Implantation. Bei fehlender Indikation für eine orale Antikoagulation wird eine lebenslange Therapie mit ASS empfohlen.

3.2.3. Follow-up

Standardisierte Follow-ups erfolgen 30 Tage, 6 und 12 Monate sowie ab diesem Zeitpunkt im Jahresrhythmus nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz.

Sie umfassen zumindest die Feststellung des Vitalstatus und ggf. des Todesdatums und der Todesursache, aufgeteilt in die Kategorien kardiovaskulär oder neurologisch assoziierte Todesursache, aufgrund eines Malignoms oder Infekts verstorben, sowie unbekannte oder sonstige Todesursachen. Des Weiteren umfasst das Follow-up in jedem Fall die Bestimmung der Symptomatik und Leistungsfähigkeit anhand der NYHA-Klassifikation. Ein neu aufgetretener Schlaganfall bzw. eine neu aufgetretene TIA, eine Endokarditis, die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation oder die Notwendigkeit einer Reintervention im Bereich der Aortenklappe werden registriert. Schließlich wird die Hospitalisierungsrate anhand der, zwischen den einzelnen Follow-ups stattgefundenen, Krankenhausaufenthalte erfasst.

An apparativer Diagnostik erfolgt, falls möglich, eine Echokardiographie mit Bestimmung der Herzleistung und Prothesenfunktion, sowie eine Labordiagnostik mit unter 3.2.1.3 aufgeführten post-interventionellen Laborparametern.

Die Durchführung der Follow-up-Untersuchungen in unserer Klinik wird den Patienten nach dem Aortenklappenersatz angeboten. Hierbei erfolgt die Beurteilung und Diagnostik durch einen Arzt der Abteilung für Kardiologie. In den Fällen, in denen es den Patienten nicht möglich ist, in oben genannten Abständen in unserer Abteilung vorstellig zu werden, wird empfohlen die apparative Diagnostik durch einen niedergelassenen Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie durchführen zu lassen. In diesem Falle erfolgt die Übermittlung der Ergebnisse per Fax. In jedem Fall aber erfolgt ein Follow-up mit Beurteilung der nicht apparativen Parameter zu oben genannten Zeitpunkten per Telefon durch eine speziell geschulte Study Nurse unserer Abteilung.

3.3. Studiendesign und Datenanalyse

3.3.1. Aufbau und Definitionen

In dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Auswertung einer prospektiven Beobachtungsstudie. Hierfür steht die klinisch-wissenschaftliche Datenbank der Abteilung für Kardiologie und internistische Intensivmedizin des Herzzentrums München-Bogenhausen zur Verfügung (siehe Abbildung 14). In ihr enthalten sind präprozedurale, prozedurale und postprozedurale Daten aller in der Abteilung mittels TAVI behandelten Patienten.

Klinisch-wissenschaftliche Datenbank Kardiologie Bogenhausen
> Klinikum Bogenhausen

Patient anlegen
Herzsitzung
Benutzer wechseln
Suchen
Planung
Alle anzeigen
Statistik

Patienten-ID VP001N	Name VX003T	Geburtsdatum VX003D	Alter VP001C
AKE Reg.-Nr. VP003N	Vorname VX004T	AKE Datum VP004D	Letztes FU seit AKE (Monate) VP015N
HK-Nr. VP013N	Telefonnummer VP006T	Ereignisse VP014N	Letztes Ereignis seit AKE (Monate) VP004N
Fall-Nr. VP002N	Freitext VP005T	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> unbek	
Klinik VP018N			<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> unbek

Baseline	CT	Prozedur	Post-OP Verlauf	ECHO	Labor	Follow Up
Geschlecht VX002N <input type="radio"/> männlich <input type="radio"/> weiblich	Gewicht (kg) VB004N	Größe (cm) VB005N	Synkopen VB009N	NYHA VB010N	A.P. - CCS VB011N	STS-Score STS-Score VB006N <div style="background-color: #f00; width: 20px; height: 20px; margin: 5px auto;"></div> STS-Score berechnen Duke Activity Status Index VD016N <div style="background-color: #f00; width: 20px; height: 20px; margin: 5px auto;"></div> Duke-Index anlegen
COPD VB012N	pulm. Hypertonie VB013N	pAVK VB014N	Carotistenose VB015N	Hirinfarkt/TIA VB016N	Bikuspidale AK VB038N	
Myokardinfarkt VB018N	PCI VB019N	Z.n. Herz-OP VB020N	Neoplasien VB021N	KHK VB017N	Freitext KHK VB004T	
DM VB024N	DM - Insulin VB025N	Thoraxbestrahlung VB026N	Marcumar VB027N	AF VB028N	Niereninsuffizienz VB029N	
EuroSCORE VB030N	Morbidity & Mortality VB022N	EF - Katheter (%) VB031N	PA Syst - Katheter VB032N	Allgemeines Risikoprofil VB003T		
Baseline erstellt am VB001D		Baseline erstellt von VB001T		Baseline geändert am VB002D		
Pat. erstellt am VP001D 09.05.2017 17:16	Pat. erstellt von VP001T admin	Pat. geändert am VP002D 09.05.2017 17:16	Pat. geändert von VP002T admin			

Überblick

Echo

Labor

Follow Up

Fehlend!

Angemeldet als admin
© Klinikum Bogenhausen 2014

Abb. 14: Datenbank Herzzentrum München-Bogenhausen

Zu den in dieser Studie verwendeten präprozeduralen Daten gehören Alter, Geschlecht und Gewicht, stattgehabte Synkopen, präprozedurale Einteilung anhand der NYHA-Klassifikation, präprozedurale Einteilung anhand der CCS-Klassifikation, der STS-Score, der logistische EuroSCORE, sowie das Bestehen einer der folgenden Komorbiditäten: chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), pulmonale Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), koronare Herzerkrankung (KHK), stattgehabter Myokardinfarkt, stattgehabter Schlaganfall bzw. einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA), Vorhandensein eines Malignoms, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern oder chronische Niereninsuffizienz. Darüber hinaus umfasst die Datenbank Parameter der präprozeduralen Computertomographie. Für die Studie analysiert wurden der minimale, maximale und effektive native Aortenannulus-Diameter, sowie der Exzentrizitätsindex.

Zu den verwendeten prozeduralen Daten gehören der Zugangsweg, sowie der Klappentyp und die Klappengröße.

Die postprozeduralen Daten umfassen das Auftreten einer postprozeduralen Aorteninsuffizienz im Sinne eines paravalvulären Lecks, das Neuauftreten einer schrittmacherpflichtigen Herzrhythmusstörung, das Neuauftreten, bzw. die Verschlechterung einer Niereninsuffizienz, die Einteilung in die NYHA-Klassifikation 30 Tage und 12 Monaten nach Aortenklappenimplantation, sowie der postprozedurale Exzentrizitätsindex und im Falle des Versterbens die Todesursache.

Der prozedurale Erfolg wurde in unsere Studie definiert als die anhaltende Funktionsfähigkeit der in Aortenklappenposition implantierten TAVI-Aortenklappenprothese 30 Tage nach Implantation. Diese Definition orientiert sich an dem kombinierten Endpunkt „Device success“ nach VARC-2, der das prozedurale Überleben, die korrekte Lage einer einzelnen Aortenklappenprothese in anatomisch regelhafter Position sowie die korrekte Prothesenfunktion (mittlerer Druckgradient von unter 20mmHg und Fehlen einer mittel- oder höhergradigen Protheseninsuffizienz) umfasst [90]. Einzig die Patienten mit einer mittel- bis höhergradigen postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz wurden, im Gegensatz zu VARC-2, in unserer Definition eingeschlossen, um diesen Endpunkt gesondert weiterverfolgen zu können.

Pulmonale Hypertonie wurde entsprechend der Definition von Barst et al. angegeben [91]. Eine pAVK wurde bei bereits erfolgter Intervention der peripheren Gefäße diagnostiziert, bzw. wenn der Patient eine zumindest milde Claudicatio intermittens-Symptomatik (entsprechend \geq Rutherford I°[92]) angab. Ein stattgehabter Myokardinfarkt bzw. Schlaganfall wurde angegeben, wenn sich entsprechende Berichte aus der Anamnese bzw. den vorliegenden Arztbriefen ergaben, oder wenn sich im Rahmen der Voruntersuchungen objektive Hinweise darauf ergaben (Vorhandensein einer Q-Welle im EKG; pathologische Computertomographie oder Kernspintomographie). Ein manifester Diabetes mellitus wurde nur in den Fällen angenommen, bei denen eine Therapie mittels oraler Antidiabetika und/oder eine Insulinpflichtigkeit bestand. Zu Vorhofflimmern zählt in unserer Studie sowohl paroxysmales, als auch persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern. Chronische Niereninsuffizienz wurde definiert als eine Serum-Kreatinin-Clearance von unter 60 ml/min [93]. Die Beurteilung und Quantifizierung einer paravalvulären Leckage erfolgte anhand standardisierter Definitionen mittels prozeduraler bzw. postprozeduraler Echokardiographie [94]. Eine relevante PVL wurde definiert als PVL \geq Grad 2 (moderat). Der Exzentrizitätsindex wurde definiert als minimaler dividiert durch den maximalen Anulusdiameter.

$$\text{Exzentrizitätsindex} = \frac{D_{min}}{D_{max}}$$

Bei den postprozeduralen Daten wurde das Auftreten eines paravalvulären Lecks anhand der Bildgebung mittels prozeduraler, oder postprozeduraler Echokardiographie nach standardisierten Kriterien definiert [95]. Die postprozedurale, akute Niereninsuffizienz wurde entsprechend den VARC-Kriterien angegeben [96].

3.3.2. Statistische Auswertung

Die mit der Datenbank verbundene Speicherung der Daten erfolgte mittels FileMaker Pro Version 12 (FileMaker Inc.; Santa Clara, CA, USA). Die statistische Auswertung der Daten sowie die grafische Darstellung von Box-Plot-Grafen, Kaplan-Meier-Kurven und Balkendiagrammen erfolgte mittels SPSS Version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die grafische Darstellung von Balken- und Tortendiagrammen erfolgte mittels Microsoft Excel (Microsoft Inc., Redmond, WA, USA).

In der deskriptiven Statistik der metrischen Variablen erfolgte die Angabe als Mittelwert mit zusätzlicher Angabe der Standardabweichung (\pm). Die Angabe bei kategorischen Variablen erfolgte als Anzahl mit zusätzlicher Angabe des Prozentwertes.

Der Vergleich von 2 unabhängigen, metrischen Variablen erfolgte mittels t-Test bei Normalverteilung, bzw. mittels Mann-Whitney-U Test bei nicht vorhandener Normalverteilung. Der Vergleich von mehr als 2 unabhängigen Variablen erfolgte mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) bei Normalverteilung, bzw. mittels Kruskal-Wallis-Test bei nicht vorhandener Normalverteilung. Die Korrelation bei kategorischen Variablen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test und mittels Pearson-Korrelation beim Vergleich zweier normalverteilter Stichproben, bzw. mittels Spearman-Korrelation beim Vergleich zweier nicht normalverteilter Stichproben.

Ein ereignisfreies Überleben wurde nach der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Zur Bestimmung von unabhängigen Prädiktoren bezogen auf das Überleben erfolgte eine multivariate Cox-Regressionsanalyse. Zuvor erfolgte ein univariates Screening auf mögliche Kandidaten für Prädiktoren. Nur Variablen mit einem p-Wert $\leq 0,2$ im univariaten Screening wurden in die multivariate Regressionsanalyse eingeschlossen. Zur Vermeidung von zufälligen Effekten aufgrund der kleinen Stichprobengröße wurde eine hierarchische, vorgeplante Einbeziehung der Variablen, wie sie im univariaten Screening identifiziert wurden, durchgeführt. Die daraus resultierenden p-Werte, sowie die Hazard ratio und das 95%-Konfidenzintervall sind tabellarisch aufgeführt.

Eine Überlebensfunktion wurde mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurve dargestellt. Zum Vergleich zweier Gruppen wurde ein Cut-off-Punkt anhand der Perzentile der Gesamtverteilung gesetzt. Der Vergleich der Gruppen erfolgte dann mittels log-rank-Test.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ (2-seitig), bzw. mit $p < 0,01$ als hochsignifikant festgesetzt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

4.1.1. Baseline-Charakteristik

Insgesamt konnten 552 Patienten in diese prospektive Beobachtungsstudie eingeschlossen werden. Es handelt sich hierbei um alle konsekutiv seit Dezember 2007 behandelten Patienten, bei denen ein 30-Tage und 12-Monats Follow-up zur Verfügung steht.

Es handelt sich dabei um ein klassisches, mit 55,4% vorwiegend weibliches TAVI-Patientenkollektiv mit einem mittleren Alter von 80,9 ($\pm 6,14$) Jahren. 83,1% der Patienten wurden präprozedural in die NYHA-Klassifikation III oder IV eingestuft, es zeigt sich also eine überwiegend hochsymptomatische Patientengruppe. Darüber hinaus zeigt sich ein errechnetes hohes perioperatives Risiko bei einem mittleren logistischen EuroSCORE von 18,8 ($\pm 14,42$). Ca. ein Viertel der Patienten wiesen eine COPD (23,7%), eine pAVK (28,1%) oder eine chronische Niereninsuffizienz auf (28,6%). Noch häufiger zeigte sich ein Diabetes mellitus (30,8%) oder das Vorhandensein von paroxysmalem, persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern (Σ 37%). Die mit Abstand häufigste Komorbidität in unserem Patientenkollektiv ist die koronare Herzerkrankung, die in 60,7% der Patienten nachzuweisen ist. Ursächlich hierfür erscheinen, wie in der Einleitung bereits beschrieben, die überwiegend übereinstimmenden Risikofaktoren sowohl für die kalzifizierende Aortenklappenstenose, als auch für die KHK. Darüber hinaus werden durch die standardisiert durchgeführte Linksherzkatheteruntersuchung alle Patienten auf eine mögliche KHK gescreent. Ein stattgefundenener Myokardinfarkt in der Anamnese zeigt sich jedoch nur in 13,6% der Patienten. Der mittlere effektive Anulusdiameter ist 24,3 mm bei einem mittleren Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenanulus von 0,83.

Eine Übersicht über alle Baseline-Charakteristika inklusive der registrierten Komorbiditäten ist in Tabelle 6 gegeben.

Baseline-Charakteristik	n = 552
Alter (Jahre)	80,9 (±6,14)
Weibliches Geschlecht	306 (55,4%)
Gewicht (kg)	73,4 (±14,54)
Größe (cm)	166,0 (±9,03)
Stattgehabte Synkopen	73 (13,2%)
NYHA-Klassifikation	
I	4 (0,7%)
II	89 (16,1%)
III	391 (70,8%)
IV	68 (12,3%)
CCS-Klassifikation	
1	99 (17,9%)
2	55 (10%)
3	29 (5,3%)
4	7 (1,3%)
STS-Score	7,0 (±7,2)
Logistischer EuroSCORE	18,8 (±14,42)
COPD	131 (23,7%)
Pulmonale Hypertonie	108 (19,6%)
pAVK	155 (28,1%)
Koronare Herzerkrankung	335 (60,7%)
Stattgefundener Myokardinfarkt	75 (13,6%)
Stattgefundener Schlaganfall / TIA	60 (10,9%)
Malignom in der Anamnese	120 (21,7%)
Diabetes mellitus	170 (30,8%)
Vorhofflimmern (parox. / persit. / perm.)	204 (37%)
Chronische Niereninsuffizienz	158 (28,6%)
Maximaler Anulusdiameter (mm)	26,5 (±2,9)
Minimaler Anulusdiameter (mm)	21,8 (±2,61)
Effektiver Anulusdiameter (mm)	24,3 (±2,37)
Exzentrizitätsindex	0,83 (±0,08)

Tabelle 6: Patienten Baseline-Charakteristik

4.1.2. Prozedurale und postprozedurale Charakteristik

Bei dem Großteil der in unserer Abteilung mittels TAVI behandelten Patienten konnte der transfemorale Zugangsweg gewählt werden (n=375; 67,9%). In 24,8% (n=137) der Fälle wurde der transapikale und in 7,2% (n=40) der transaortale Zugang gewählt. Dabei wurde in 80,8% (n=446) eine ballonexpandierende und in 19,2% (n=106) eine selbstexpandierende Klappenprothese verwendet. Eine grafische Übersicht ist in Abbildung 15 und 16, eine detaillierte Aufteilung der verwendeten Klappenprothesen und –größen in Tabelle 7 gegeben.

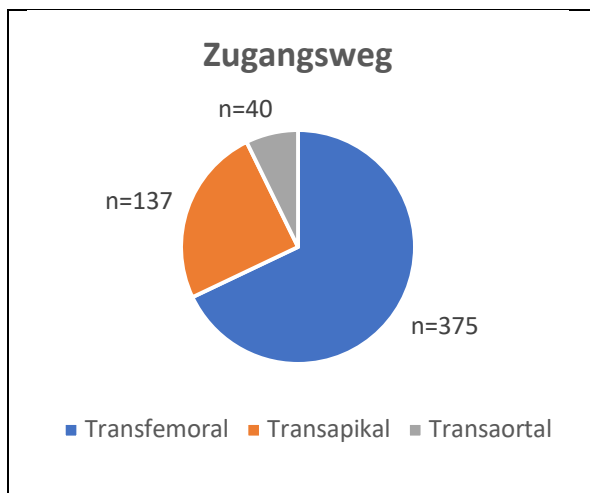


Abb. 15: Kreisdiagramm – Zugangsweg

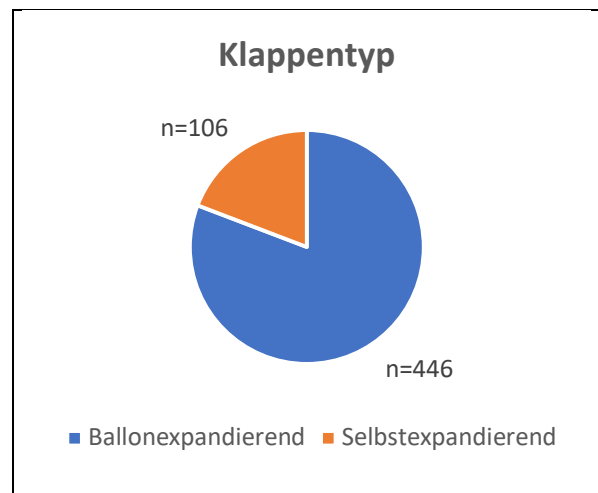


Abb. 16: Kreisdiagramm – Klappentyp

Prozedurale Charakteristik		n = 552
Zugangsweg		
Transfemoral		375 (67,9%)
Transapikal		137 (24,8%)
Transaortal		40 (7,2%)
Klappenprothese		
Edwards SAPIEN®		36 (6,5%)
Edwards SAPIEN® XT		209 (37,9%)
Edwards SAPIEN® 3		201 (36,4%)
Medtronic CoreValve®		85 (15,4%)
JenaValve®		21 (3,8%)
Klappengröße (mm)		
23		143 (25,9%)

25	10 (1,8%)
26	241 (43,7%)
27	7 (1,3%)
29	147 (26,6%)
31	4 (0,7%)

Tabelle 7: Prozedurale Charakteristik

Ein prozeduraler Erfolg, im Sinne unserer oben genannten Definition verbunden mit einem 30-Tage-Überleben, konnte in 504 Fällen (91,3%) erreicht werden. In dieser Gruppe kam es in 17,7% der Fälle zum Auftreten einer schrittmacherpflichtigen Herzrhythmusstörung (n=89) und in 3% zum Auftreten einer relevanten paravalvulären Leckage (Aortenklappeninsuffizienz \geq II°; n=15). Eine akute Niereninsuffizienz wurde in 11,1% der Patienten (n=56) verzeichnet.

Postinterventionell zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Symptomatik in diesem Patientenkollektiv, resultierend in einer niedrigeren Einstufung in die NYHA-Klassifikation. Konkret können 87,7% (n=442) der Patienten der NYHA-Klassifikation I oder II zugeordnet werden. Eine postprozedurale Computertomographie liegt in 185 Patienten vor. Hier zeigt sich ein Exzentrizitätsindex des Aortenklappenannulus nach Aortenklappenimplantation von 0,94 (\pm 0,04). Eine tabellarische Aufstellung der postprozeduralen Charakteristik findet sich in Tabelle 8.

Postprozedurale Charakteristik	n = 504
Neuer Schrittmacher	89 (17,7%)
Aortenklappeninsuffizienz \geq II°	15 (3,0%)
Akute Niereninsuffizienz	
Stadium 1 nach VARC	40 (7,9%)
Stadium 2 nach VARC	10 (2,0%)
Stadium 3 nach VARC	6 (1,2%)
NYHA-Klassifikation	
I	142 (28,2%)
II	300 (59,5%)
III	56 (11,1%)
IV	6 (1,2)
Exzentrizitätsindex (n=185)	0,94 (\pm 0,04)

Tabelle 8: Postprozedurale Charakteristik

Nachdem in dieser Arbeit ein besonderer Fokus auf der Aortenannulusgeometrie liegt, ist in Abbildung 17 die Veränderung des Aortenannulus-Exzentrizitätsindex durch die Aortenklappenimplantation dargestellt. Hier zeigt sich, wie erwartet, eine deutliche und statistisch signifikante Zunahme des mittleren Exzentrizitätsindex nach Klappenimplantation (0,83 auf 0,94; $p < 0,001$).

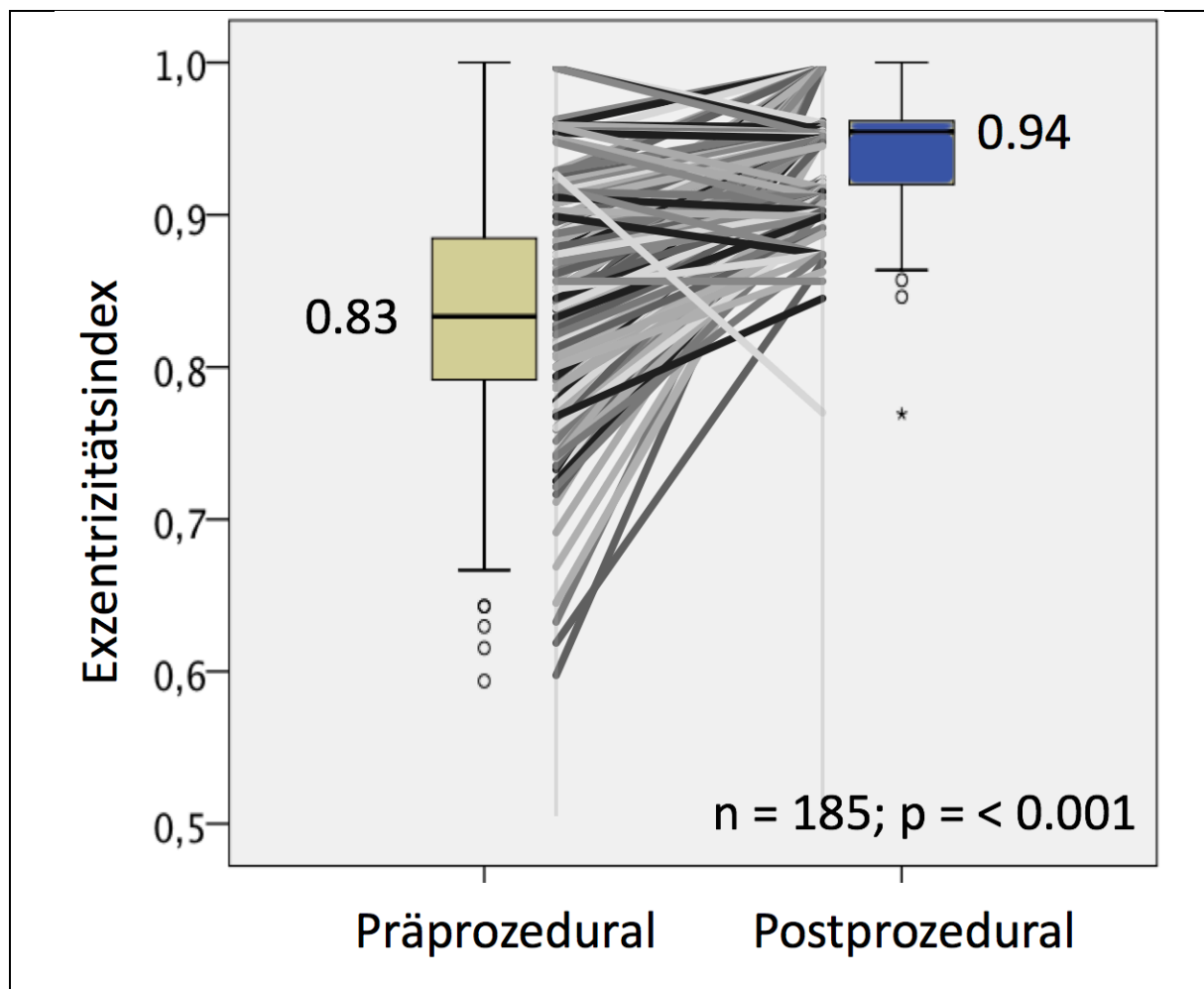


Abb. 17: Vergleich des Exzentrizitätsindex prä- und postprozedural

Ergänzend wurden mögliche Unterschiede des Exzentrizitätsindex durch Verwendung der unterschiedlichen Klappentypen untersucht. Hier zeigt sich präprozedural kein statistisch signifikanter Unterschied des Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenannulus bezogen auf die verschiedenen Klappentypen. Dies ist insofern nachvollziehbar, nachdem der Exzentrizitätsindex keine Rolle bei der Auswahl der Klappenprothese spielt.

Beim postprozeduralen, durch die Implantation veränderten, Aortenannulus zeigt sich jedoch eine statistisch signifikante Differenz des Exzentrizitätsindex bezogen auf die verschiedenen Klappentypen. Hier zeigt sich ein geringerer EI, entsprechend eines ovaleren Annulus, nach Implantation einer selbstexpandierenden Aortenklappenprothese (0,95 im Gegensatz zu 0,89; $p=0,048$).

Eine Übersicht über die Exzentrizitätsindizes bezogen auf den verwendeten Klappentyp ist in Abbildung 18 gegeben.

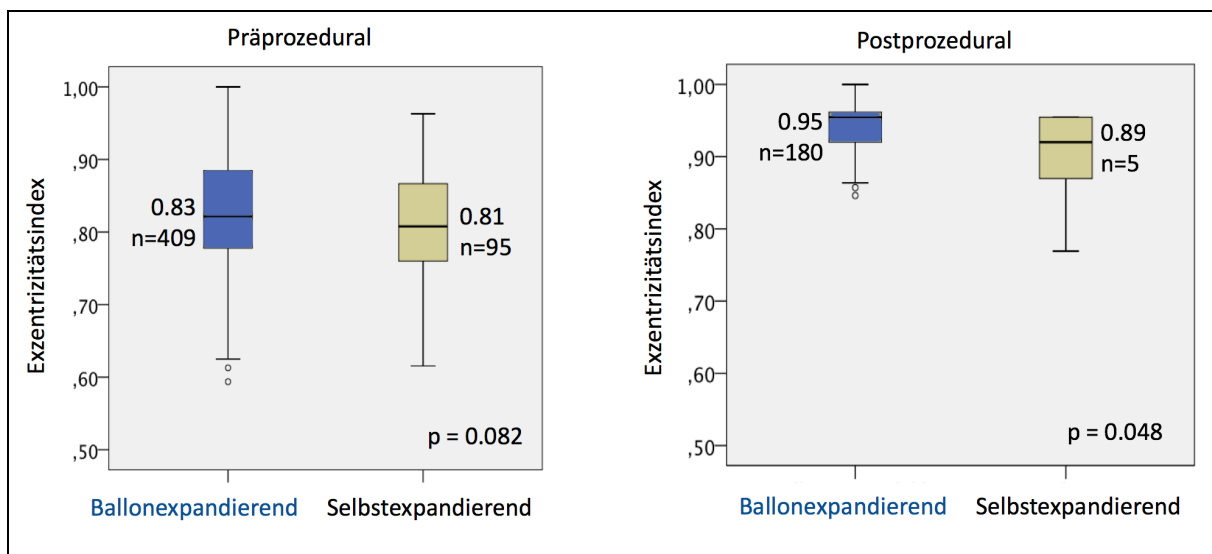


Abb. 18: Exzentrizitätsindex – Klappentyp

4.1.3. Patienten Follow-up

Das 12-Monats-Überleben nach erfolgreicher TAVI in unserem Patientenkollektiv liegt bei 85,9% (n=433). Die häufigste Todesursache ist mit 18,3% (n=13) kardialer Genese, gefolgt von Infektionen mit 16,9% (n=12). Bei dem Großteil der Infektionen handelt es um pulmonale Infekte, eine Endokarditis zeigt sich nur in einem Fall (1,4%). Nachdem es sich bei der Gruppe um Patienten handelt, die die Prozedur erfolgreich überstanden und die ersten 30 Tage überlebt haben, versterben der überwiegende Anteil der Patienten außerhalb einer Klinik. Dieser Umstand erschwert die Bestimmung und Nachverfolgung einer genauen Todesursache und erklärt den hohen Prozentsatz an unbekanntem Todesursachen.

Eine Übersicht über die Charakteristika des 12-Monats Follow-ups sind in Tabelle 9 dargestellt. Eine grafische Darstellung der Todesursachen im zeitlichen Verlauf ist in Abbildung 19 gegeben.

12-Monats Follow-up	
NYHA-Klassifikation	n = 433
I	155 (35,8%)
II	216 (49,9%)
III	48 (11,1%)
IV	14 (3,2%)
Todesursache	n = 71
Kardial	13 (18,3%)
Zerebrovaskulär	3 (4,2%)
Infektion	12 (16,9%)
Malignom	5 (7,0%)
Andere	11 (15,5%)
Unbekannt	27 (38,0%)

Tabelle 9: Charakteristika des 12-Monats Follow-ups

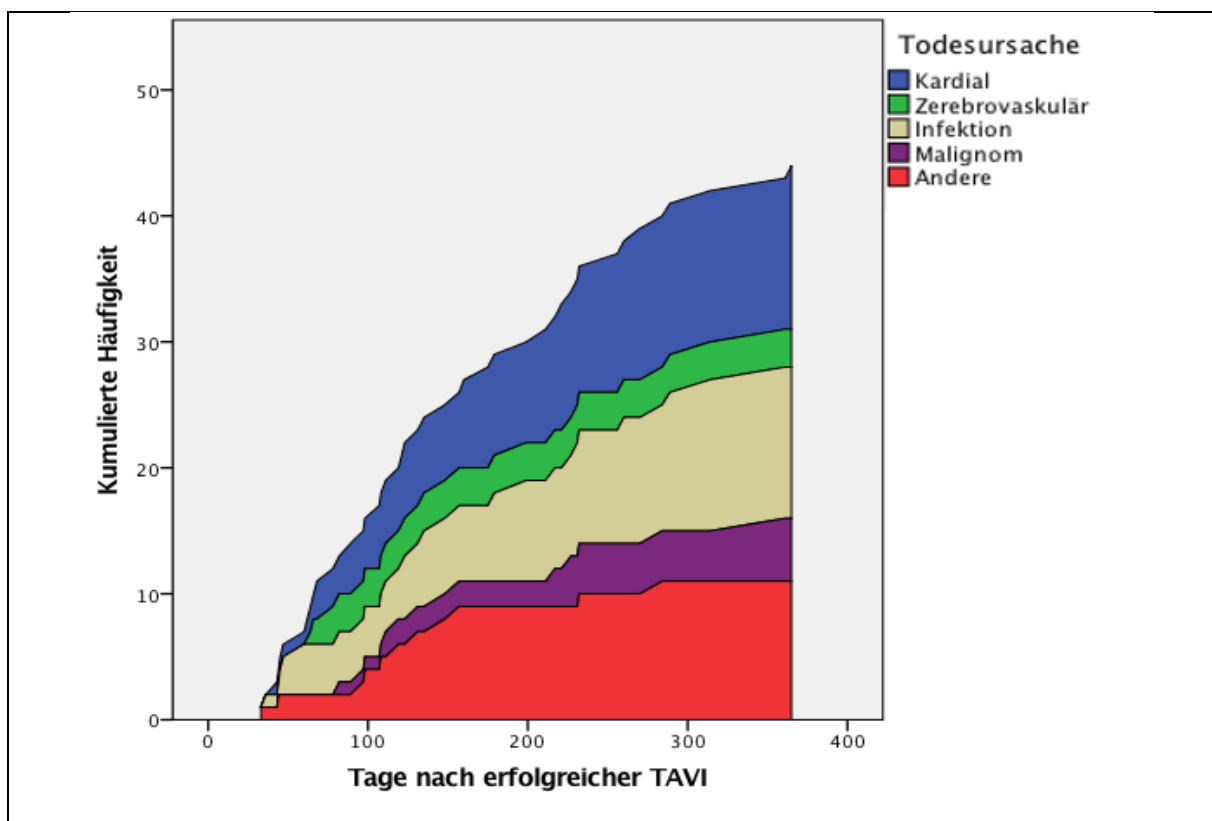


Abb. 19: Todesursachen im zeitlichen Verlauf

4.2. Prozeduraler Erfolg

4.2.1. Prädiktoren für das 30-Tage-Überleben

4.2.1.1. Univariates Screening

Alle unter 4.1 aufgeführten Baseline- und prozeduralen Patienten-Charakteristika wurden mit dem 30-Tage-Überleben korreliert. Hier zeigt sich einzig der Zugangsweg als Prädiktor für den allgemeinen prozeduralen Erfolg ($p=0,044$). Dabei spielt es insbesondere keine Rolle, welcher Klappentyp schlussendlich verwendet wird. Auch alle anderen Parameter haben in unserem Patientenkollektiv keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das 30-Tage-Überleben. Interessanterweise stellen sich die etablierten Risikoscores, die ja für die Auswahl des Aortenklappenersatzverfahrens herangezogen werden, in unsere Analyse nicht als verlässliche Prädiktoren dar. Einzig der EuroSCORE zeigt hier mit $p=0,104$ einen Trend, verfehlt aber auch das festgesetzte Signifikanzniveau.

Eine Übersicht über alle Parameter mit entsprechender Korrelation zum 30-Tage-Überleben ist in Tabelle 10 gegeben.

Prädiktoren für den prozeduralen Erfolg (n = 552)	p-Wert
Alter (Jahre)	p = 0,769
Geschlecht	p = 0,853
Gewicht (kg)	p = 0,217
Größe (cm)	p = 0,192
Stattgehabte Synkopen	p = 0,493
NYHA-Klassifikation	p = 0,730
CCS-Klassifikation	p = 0,789
STS-Score	p = 0,285
Logistischer EuroSCORE	p = 0,104
COPD	p = 0,610
Pulmonale Hypertonie	p = 0,729
pAVK	p = 0,597
Koronare Herzerkrankung	p = 0,383
Stattgefundenener Myokardinfarkt	p = 0,515

Stattgefundenener Schlaganfall / TIA	p = 0,916
Malignom in der Anamnese	p = 0,659
Diabetes mellitus	p = 0,690
Vorhofflimmern (parox. / persit. / perm.)	p = 0,935
Chronische Niereninsuffizienz	p = 0,686
Maximaler Anulusdiameter (mm)	p = 0,556
Minimaler Anulusdiameter (mm)	p = 0,628
Effektiver Anulusdiameter (mm)	p = 0,836
Exzentrizitätsindex	p = 0,243
Zugangsweg (transfemoral / transapikal / transaortal)	p = 0,044*
Klappenprothese (ballonexp. / selbstexp.)	p = 0,494
Klappengröße (23 / 25 / 26 / 27 / 29 / 31)	p = 0,792

Tabelle 10: Prädiktoren des 30-Tage-Überlebens

Nachdem sich der Zugangsweg als einziger, statistisch signifikanter Prädiktor für das 30-Tage-Überleben zeigt, ist in Tabelle 11 ergänzend eine detaillierte Übersicht über die Verteilung innerhalb der einzelnen Gruppen dargestellt. Hier lässt sich eine deutliche Überlegenheit des transfemorale Zugangs erkennen, der in unserer Abteilung als Zugang der 1. Wahl gilt. Patienten bei denen dieser Zugangsweg gewählt werden konnte, weisen eine 30-Tage-Mortalität von 6,9% auf, verglichen mit 10,9% beim transapikalen und 17,5% beim transaortalen Zugang. Vergleicht man die Zugangswege untereinander, so zeigt sich ausschließlich bei dem Vergleich des transfemorale mit dem transaortalen ein statistisch signifikanter Unterschied bezogen auf das 30-Tage-Überleben der Patienten (p=0,019).

Zugangsweg	Tod innerhalb 30 Tage		
	Ja	Nein	
<i>Transfemoral</i>	n=26 (6,9%)	n=349 (93,1%)	<p>} p=0,138</p> <p>} p=0,019*</p>
<i>Transapikal</i>	n=15 (10,9%)	n=122 (89,1%)	
<i>Transaortal</i>	n=7 (17,5%)	n=33 (82,5%)	

Tabelle 11: Übersicht Zugangsweg – 30-Tage-Überleben

* Signifikanzniveau erreicht

4.2.1.2. Multivariate Regressionsanalyse

Im Anschluss an das univariate Screening wurde eine multivariate, binomiale, logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Bei 48 Ereignissen innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI, wurden zusätzlich zum Zugangsweg die 4 Variablen mit den niedrigsten p-Werten im univariaten Screening in die Regressionsanalyse eingeschlossen. Es handelt sich hierbei um den EuroSCORE (p=0,104), Größe (p=0,192), Gewicht (p=0,217) und den Exzentrizitätsindex (p=0,243). Hierbei zeigt sich keiner der Parameter als unabhängiger Prädiktor für das prozedurale Outcome 30 Tage nach TAVI.

Eine detaillierte Übersicht über die logistische Regressionsanalyse ist in Tabelle 12 gegeben.

Regressionsanalyse	p-Wert	HR	CI
<i>Zugangsweg</i>			
<i>Transfemoral</i>	p = 0,180		
<i>Transapikal</i>	p = 0,125	0,570	0,28 – 1,17
<i>Transaortal</i>	p = 0,157	0,460	0,16 – 1,35
<i>logEuroSCORE</i>	p = 0,183	0,986	0,97 – 1,01
<i>Größe</i>	p = 0,212	1,027	0,99 – 1,07
<i>Gewicht</i>	p = 0,848	1,003	0,98 – 1,03
<i>Exzentrizitätsindex</i>	p = 0,413	5,378	0,1 – 301,39

Tabelle 12: logistische Regressionsanalyse – 30-Tage-Überleben

4.2.2. Postprozedurale Aorteninsuffizienz

Nachdem eine postprozedurale Aorteninsuffizienz als einer der stärksten etablierten Prädiktoren für das Langezeitüberleben gilt, wird das Auftreten ebenfalls als dedizierter prozeduraler Erfolg angesehen. Diesbezüglich wurde das Auftreten einer relevanten paravalvulären Leckage in unserem Patientenkollektiv nach erfolgreicher TAVI mit speziell für die Prozedur relevanten anatomischen und technischen Parametern korreliert.

Insgesamt zeigte sich 30 Tage nach erfolgreicher TAVI in 15 Patienten (3%) eine relevante postprozedurale Aorteninsuffizienz (siehe Abbildung 20). Bei den verglichenen Faktoren zeigt sich einzig die Gruppe der verwendeten Aortenklappenprothesen als statistisch hochsignifikanter Prädiktor ($p < 0,001$). Darüber hinaus zeigt sich bei dem minimalen und effektiven Aortenanusdiameter ein statistischer Trend, dass im Mittel größere Aortenanusdiameter das Ausbilden einer paravalvulären Leckage begünstigen (mittlerer effektiver Anulusdiameter: 24,3mm vs. 25,5mm; mittlerer minimaler Anulusdiameter: 21,8mm vs. 23,0mm), das Signifikanzniveau wird aber auch hier knapp verfehlt. Interessanterweise zeigt der Exzentrizitätsindex trotz dieses Trends im Bereich der Aortengeometrie keinerlei statistischen Zusammenhang mit dem Auftreten eines PVL.

Eine Übersicht über die verwendeten Parameter und Ergebnisse ist in Tabelle 13 gegeben.

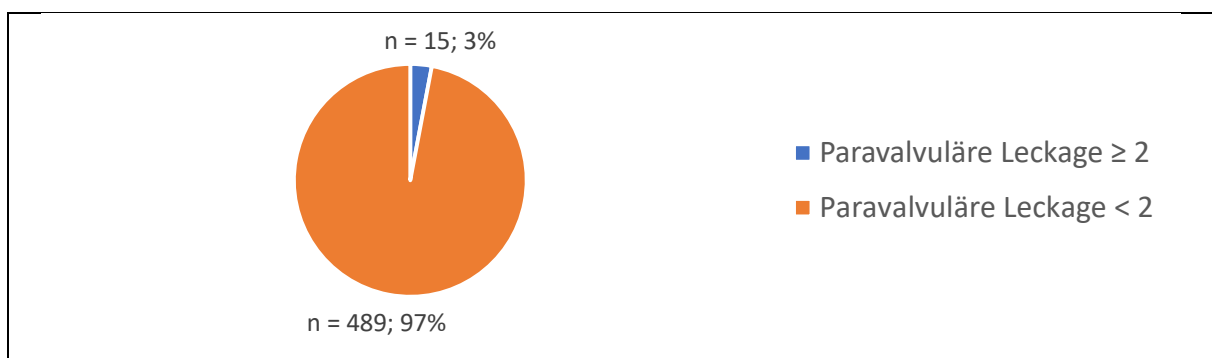


Abb. 20: Kreisdiagramm – PVL

Prädiktoren für das Auftreten eines PVL $\geq 2^\circ$ (n = 504)	p-Wert
Maximaler Anulusdiameter (mm)	p = 0,409
Minimaler Anulusdiameter (mm)	p = 0,090
Effektiver Anulusdiameter (mm)	p = 0,079
Zugangsweg (transfemoral / transapikal / transaortal)	p = 0,118
Klappenprothese (ballonexp. / selbstexp.)	p < 0,001*
Klappengröße (23 / 25 / 26 / 27 / 29 / 31)	p = 0,133
Exzentrizitätsindex	p = 0,245
Post-prozeduraler Exzentrizitätsindex (n = 185)	p = 0,238

Tabelle 13: Prädiktoren für das Auftreten eines relevanten PVL

* Signifikanzniveau erreicht

Nachdem sich die Art der verwendeten Aortenklappenprothese als einziger, statistisch signifikanter Prädiktor für das Auftreten eines PVL in unserem Patientenkollektiv zeigt, ist in Tabelle 14 ergänzend eine detaillierte Übersicht über deren Verteilung aufgezeigt. Auch wenn die Patientengruppe, bei denen ein PVL aufgetreten ist, mit insgesamt 15 Patienten sehr klein ist, lässt sich dennoch eine deutliche und statistisch hochsignifikante Überlegenheit der ballonexpandierenden gegenüber den selbstexpandierenden Klappen erkennen. Patienten bei denen eine ballonexpandierende Aortenklappenprothese gewählt wurde weisen eine PVL-Rate von 1% (n=4) auf, verglichen mit 11,6% (n=11) bei den selbstexpandierenden Aortenklappenprothesen (p<0,001).

Klappenprothese	PVL ≥ 2 (n=504)		} p < 0,001*
	Ja	Nein	
<i>Ballonexpandierend</i>	n=4 (1%)	n=405 (99%)	}
<i>Selbstexpandierend</i>	n=11 (11,6%)	n=84 (88,4%)	

Tabelle 14: Klappenprothese – Auftreten PVL ≥ 2

Bezogen auf die Aortenannulusgeometrie zeigt sich kein signifikanter Unterschied beim Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenannulus bezogen auf das Auftreten eines paravalvulären Lecks (p=0,245). Entgegen der Erwartung, ein „ovalerer“ Aortenannulus würde das Auftreten eines PVL begünstigen, zeigt sich in unserem Patientenkollektiv ein Trend, dass die Patienten mit einem postprozeduralen PVL ≥ 2 einen tendenziell runderen nativen Aortenklappenannulus aufwiesen.

Eine grafische Darstellung der Exzentrizitätsindizes bezogen auf das postprozedurale paravalvuläre Leck ist in Abbildung 21 gegeben. Die grafische Darstellung der postprozeduralen Exzentrizitätsindizes bezogen auf das Auftreten eines paravalvulären Lecks mittels Box-Plot-Grafen ist nicht sinnvoll möglich, da es nur wenige postprozedurale CT-Daten bei eben jenen Patienten mit PVL ≥ 2 gibt. Ursächlich hierfür ist unter anderem das frühere Versterben in dieser Patientengruppe.

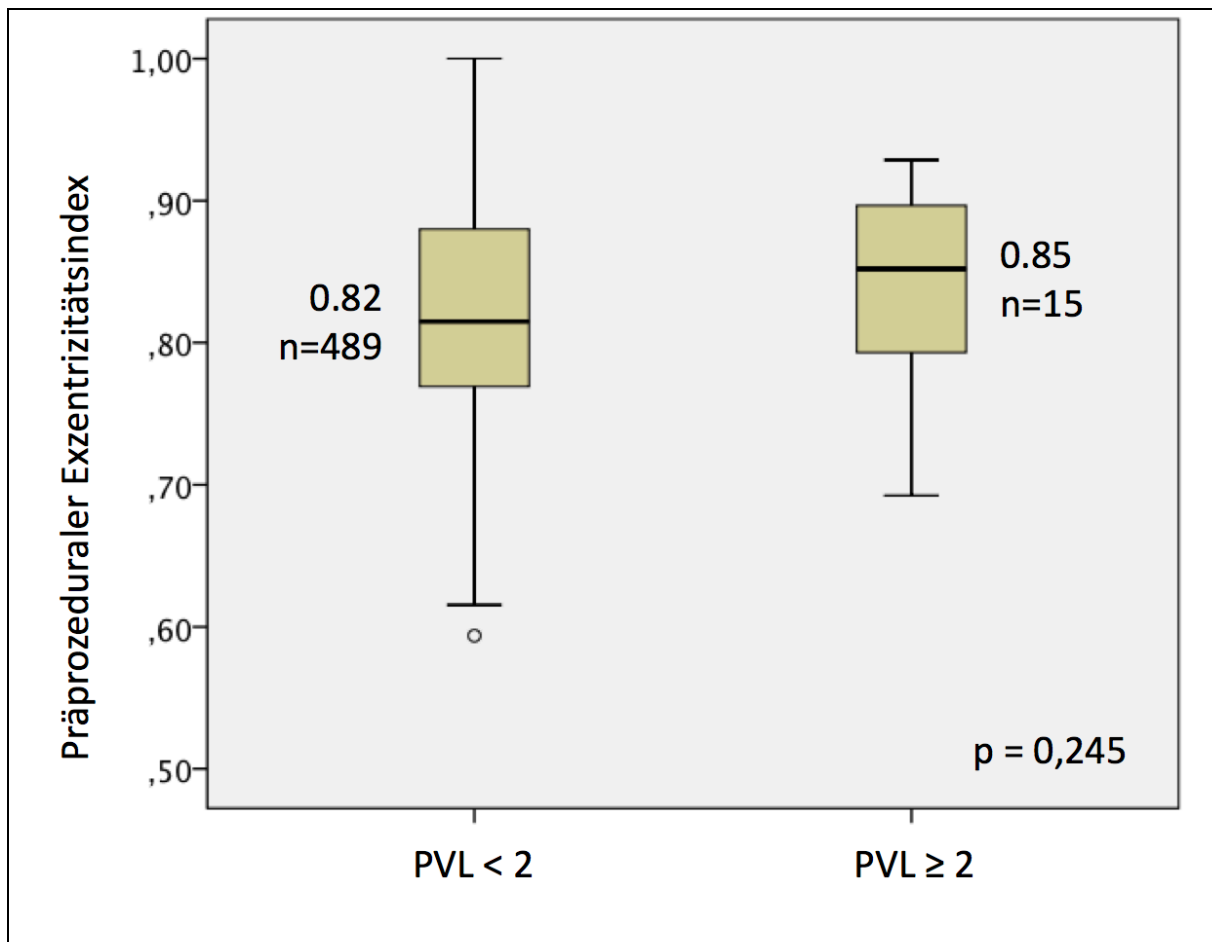


Abb. 21: Exzentrizitätsindex bezogen auf PVL

4.2.3. Schrittmacherrate

Neben dem Auftreten einer postprozeduralen Aorteninsuffizienz ist das Auftreten von schrittmacherpflichtigen Herzrhythmusstörungen eine anerkannte Komplikation und somit ein etablierter Parameter für den prozeduralen Erfolg, da die im Anschluss notwendige Schrittmacherimplantation für den Patienten weitere eigenständige Risiken und Belastungen mit sich bringt. Diesbezüglich wurden in unserem Patientenkollektiv ebenfalls Prädiktoren für das Auftreten von schrittmacherpflichtigen Herzrhythmusstörungen gesucht.

Insgesamt zeigt sich in unserer Klinik, über alle Jahre und Klappentypen verteilt, eine Schrittmacherrate im Rahmen der TAVI-Prozedur von 18% (n=89). Eine grafische Darstellung ist ergänzend in Abbildung 22 gegeben.

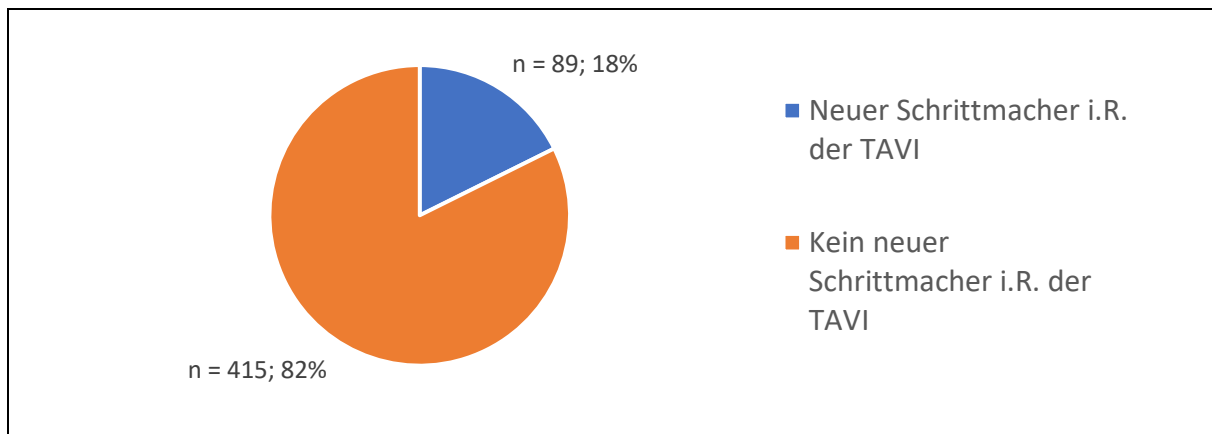


Abb. 22: Kreisdiagramm – Schrittmacherrate

In Tabelle 15 findet sich eine Übersicht über alle mit dem Auftreten von schrittmacherpflichtigen Herzrhythmusstörungen korrelierten Parametern. Es handelt sich hierbei um die gleichen, speziell für die TAVI-Prozedur relevanten anatomischen und technischen Parametern, die auch bereits unter 4.2.2. mit dem Auftreten eines postprozeduralen PVL korreliert wurden.

Hierbei zeigt sich ebenfalls die Art der verwendeten Aortenklappenprothese als stärkster und hochsignifikanter Prädiktor für die Notwendigkeit einer periprozeduralen Schrittmacherimplantation ($p < 0,001$). Daneben zeigt sich bei der Größe der verwendeten Klappenprothese ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten schrittmacherpflichtiger Herzrhythmusstörungen ($p = 0,015$).

Prädiktoren für das Auftreten schrittmacherpflichtiger Herzrhythmusstörungen (n = 504)	p-Wert
Maximaler Anulusdiameter (mm)	p = 0,542
Minimaler Anulusdiameter (mm)	p = 0,653
Effektiver Anulusdiameter (mm)	p = 0,714
Zugangsweg (transfemoral / transapikal / transaortal)	p = 0,069
Klappenprothese (ballonexp. / selbstexp.)	p < 0,001*
Klappengröße (23 / 25 / 26 / 27 / 29 / 31)	p = 0,015*
Exzentrizitätsindex	p = 0,819
Post-prozeduraler Exzentrizitätsindex (n = 185)	p = 0,011*

Tabelle 15: Prädiktoren für das Auftreten von HRST

* Signifikanzniveau erreicht

Nachdem sich die Art der verwendeten Klappenprothese auch bei der Schrittmacherrate als stärkster, und hier ebenfalls als hochsignifikanter Prädiktor zeigt, ist in Tabelle 16 eine detaillierte Übersicht über die Verteilung innerhalb der Gruppe gegeben. Es zeigt sich auch hier eine deutliche Überlegenheit der ballonexpandierenden Aortenklappenprothesen, die mit 13,2% (n=54) eine hochsignifikant niedrigere Schrittmacherrate aufweisen, als die Gruppe der selbstexpandierenden Aortenklappenprothesen mit 36,8% (n=35; $p < 0,001^*$).

Klappenprothese	Neuer SM (n=504)		} $p < 0,001^*$
	Ja	Nein	
Ballonexpandierend	n=54 (13,2%)	n=355 (86,8%)	}
Selbstexpandierend	n=35 (36,8%)	n=60 (63,2%)	

Tabelle 16: Klappenprothese – Schrittmacherrate

Neben den verwendeten Klappenprothesen zeigt sich in unserem Patientenkollektiv die Größe der verwendeten Klappenprothese als Prädiktor. Die Verwendung von größeren Klappenprothesen ist hier mit einem statistisch signifikanten Anstieg in der Schrittmacherrate verbunden (siehe Abbildung 23). Dieser Umstand ist unabhängig von Größe und Geometrie des nativen Aortenklappenanus.

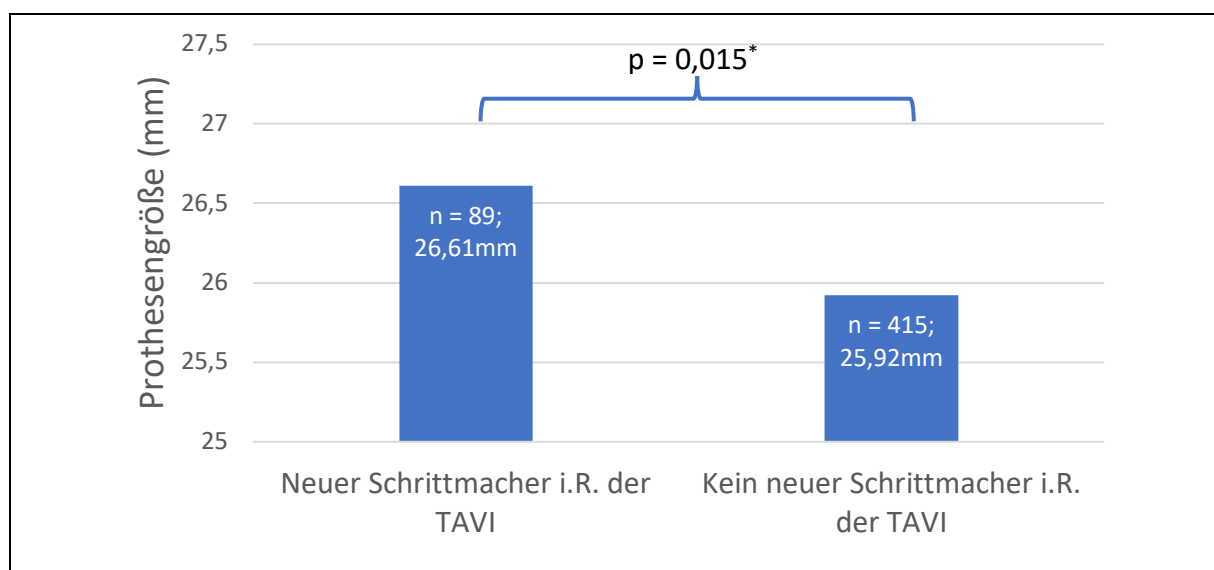


Abb. 23: Prothesengröße – Schrittmacherrate

* Signifikanzniveau erreicht

Ergänzend wurde die SM-Rate, neben der Prothesengröße, auch hier mit der Aortenannulusgeometrie korreliert. Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenannulus und dem Auftreten schrittmacherpflichtiger Herzrhythmusstörungen ($p=0,819$). Es zeigt sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied bei dem postprozeduralen Aortenklappenannulus-Exzentrizitätsindex bezogen auf die Schrittmacherrate. Hier weisen die Patienten, bei denen periprozedural eine Schrittmacherimplantation notwendig wurden, einen signifikant niedrigeren postprozeduralen Exzentrizitätsindex (0,95 im Vergleich zu 0,93; $p=0,011$). Dies ist möglicherweise dadurch beeinflusst, dass Patienten, bei denen eine selbstexpandierende Klappenprothese gewählt wurde, postprozedural einen niedrigeren Exzentrizitätsindex aufweisen als Patienten mit einer ballonexpandierenden Aortenklappenprothese (siehe 4.1.2.).

Eine grafische Übersicht über die verschiedenen Exzentrizitätsindizes bezogen auf das Auftreten schrittmacherpflichtiger Herzrhythmusstörungen ist in Abbildung 24 gegeben.

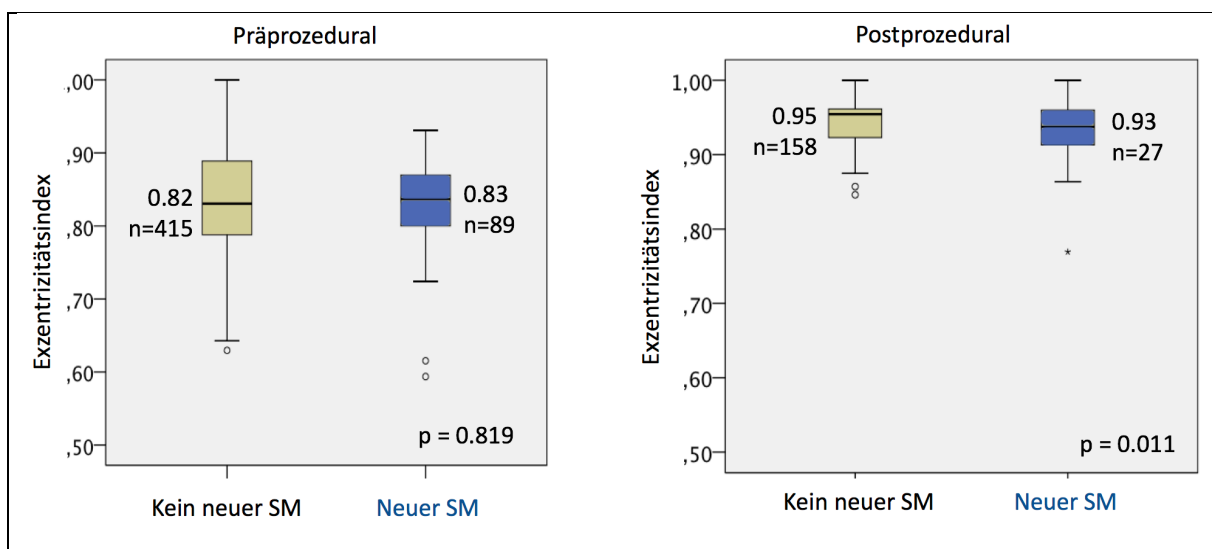


Abb. 24: Exzentrizitätsindizes – Schrittmacherrate

4.3. Ein-Jahres-Überleben

4.3.1. Allgemeine Prädiktoren

Das 12-Monats-Überleben nach erfolgreicher TAVI in unserem Patientenkollektiv liegt bei 85,9% (n=433). Eine grafische Darstellung anhand einer Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 25 gegeben. Hier zeigt sich ab 30 Tage nach Implantation eine lineare Überlebenskurve, entsprechend der natürlichen Sterberate.

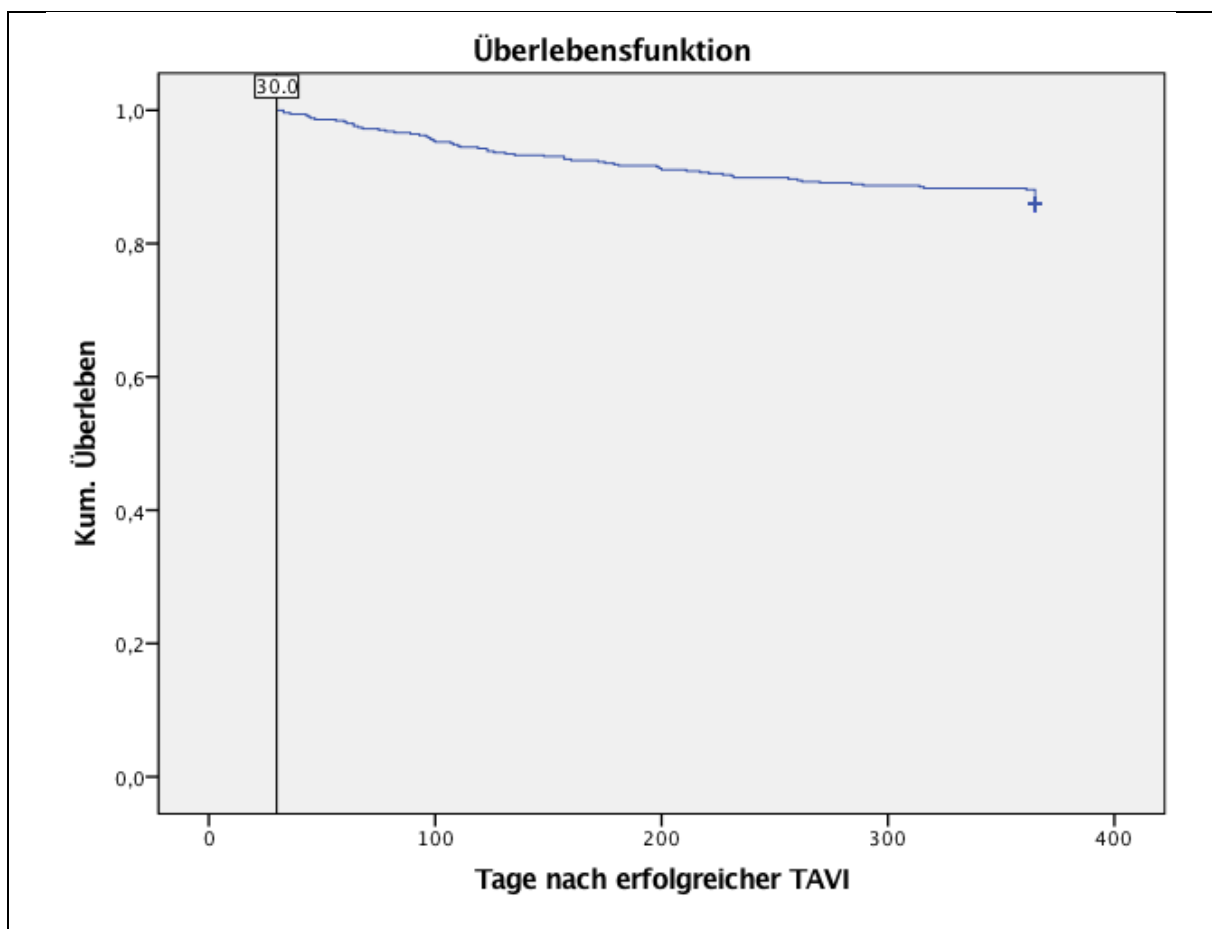


Abb. 25: Kaplan-Meier-Überlebenskurve

4.3.1.1. Univariates Screening

Auch beim Ein-Jahres-Überleben nach erfolgreichem kathetergestütztem Aortenklappenersatz wurde ein univariates Screening aller Parameter auf mögliche Prädiktoren durchgeführt.

Hier zeigen sich mehre Faktoren mit einem statistisch signifikanten Einfluss auf die Ein-Jahres-Mortalität. Bei den Baseline-Parametern erreichen das Alter ($p=0,003$), das Gewicht ($p=0,01$), der logistische EuroSCORE ($p=0,005$), die periphere arterielle Verschlusskrankheit ($p<0,001$), ein Myokardinfarkt in der Anamnese ($p=0,036$), die chronische Niereninsuffizienz ($p=0,013$) und der Exzentrizitätsindex ($p=0,018$) das Signifikanzniveau. Von den prozeduralen Parametern zeigt sich im Gegensatz zu den Prädiktoren der 30-Tage-Mortalität und des prozeduralen Outcomes nur der Zugangsweg ($p<0,001$), nicht jedoch die Klappenprothese oder die Prothesengröße als Prädiktor für die Ein-Jahres-Mortalität. Bei den postprozeduralen Parametern zeigt sich neben der akuten Niereninsuffizienz ($p=0,004$) die Einstufung in die NYHA-Klassifikation 30 Tage nach erfolgreicher Aortenklappenimplantation als statistisch hochsignifikant ($p<0,001$).

Ein Überblick über alle untersuchten Parameter mit den zugehörigen p-Werten ist in der nachfolgenden Tabelle 17 dargestellt.

Prädiktoren für das Ein-Jahres-Überleben (n = 504)	p-Wert
Alter (Jahre)	$p = 0,003^*$
Geschlecht	$p = 0,909$
Gewicht (kg)	$p = 0,010^*$
Größe (cm)	$p = 0,523$
Stattgehabte Synkopen	$p = 0,378$
NYHA-Klassifikation	$p = 0,766$
CCS-Klassifikation	$p = 0,417$
STS-Score	$p = 0,318$
Logistischer EuroSCORE	$p = 0,005^*$
COPD	$p = 0,914$
Pulmonale Hypertonie	$p = 0,185$
pAVK	$p < 0,001^*$
Koronare Herzerkrankung	$p = 0,643$
Stattgefundener Myokardinfarkt	$p = 0,036^*$
Stattgefundener Schlaganfall / TIA	$p = 0,355$
Malignom in der Anamnese	$p = 0,070$
Diabetes mellitus	$p = 0,454$

* Signifikanzniveau erreicht

Vorhofflimmern (parox. / persit. / perm.)	p = 0,064
Chronische Niereninsuffizienz	p = 0,013*
Maximaler Anulusdiameter (mm)	p = 0,111
Minimaler Anulusdiameter (mm)	p = 0,466
Effektiver Anulusdiameter (mm)	p = 0,314
Exzentrizitätsindex	p = 0,018*
Zugangsweg (transfemoral / transapikal / transaortal)	p = 0,001*
Klappenprothese (ballonexp. / selbstexp.)	p = 0,151
Klappengröße (23 / 25 / 26 / 27 / 29 / 31)	p = 0,508
Neuer Schrittmacher	p = 0,249
Aortenklappeninsuffizienz \geq II°	p = 0,155
Akute Niereninsuffizienz (Stadium 1 / 2 / 3)	p = 0,004*
NYHA-Klassifikation (I / II / III / IV)	p < 0,001*
Post-prozeduraler Exzentrizitätsindex (n=185)	p = 0,751

Tabelle 17: Prädiktoren des Ein-Jahres-Überlebens

4.3.1.2. Multivariate Regressionsanalyse

Im Anschluss an das univariate Screening erfolgte zur Detektion unabhängiger Prädiktoren für das Ein-Jahres-Überleben eine multivariate Cox-Regressionsanalyse. In diese wurde die Parameter eingeschlossen, die im univariaten Screening das Signifikanzniveau erreicht haben oder zumindest einen p-Wert unter 0,2 aufwiesen. Auf den Einschluss des Patientenalters, des Myokardinfarkts, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sowie der Niereninsuffizienz wurde verzichtet, da diese bereits Teil des logistischen EuroSCORE sind und es sich somit nicht um eigenständige Parameter handelt. Eingeschlossen wurden somit das Patientengewicht, der logistische EuroSCORE, der Exzentrizitätsindex, der Zugangsweg, die NYHA-Klassifikation 30 Tage nach erfolgreicher TAVI, sowie die postprozedurale Aorteninsuffizienz, die als eigenständiger und etablierter Risikofaktor für die betrachtete 12-Monats-Mortalität gilt und darüber hinaus im univariaten Screening einen Trend mit einem p-Wert unter 0,2 zeigte (p=0,155).

* Signifikanzniveau erreicht

Die Cox-Regressionsanalyse erkennt neben dem postprozeduralen paravalvulären Leck ($p=0,034$) auch den Exzentrizitätsindex ($p=0,044$) und das Gewicht ($p=0,026$) als unabhängigen Prädiktor für die Ein-Jahres-Mortalität nach erfolgreicher TAVI. Darüber hinaus zeigt sich der transapikale, nicht jedoch der transaortale, Zugangsweg gegenüber dem transfemorale Zugangsweg mit $p=0,007$ als unabhängiger Prädiktor (HR: 2,05). Die NYHA-Klassifikation präsentiert sich als stärkster unabhängiger Prädiktor ($p<0,001$). Die Einstufung in die NYHA-Klassifikation II, III und IV zeigen mit einer Hazard ratio von 2,28; 5,59 respektive 14,46 ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zur NYHA-Klassifikation I. Entgegen des signifikanten Ergebnisses beim univariaten Screening erreicht der logistische EuroSCORE in der Regressionsanalyse nicht das festgesetzte Signifikanzniveau und stellt sich somit nicht als unabhängiger Prädiktor dar.

Die Details und Ergebnisse der COX-Regressionsanalyse (p-Wert, Hazard ratio und Konfidenzintervall) sind in Tabelle 18 dargestellt.

Regressionsanalyse	p-Wert	HR	CI
<i>NYHA-Klassifikation</i>			
<i>I</i>	$p < 0,001^*$		
<i>II</i>	$p = 0,037^*$	2,28	1,053 – 4,917
<i>III</i>	$p < 0,001^*$	5,59	2,394 – 13,059
<i>IV</i>	$p < 0,001^*$	14,46	3,740 – 55,886
<i>logEuroSCORE</i>	$p = 0,162$	1,01	0,996 – 1,026
<i>Zugangsweg</i>			
<i>Transfemoral</i>	$p = 0,025^*$		
<i>Transapikal</i>	$p = 0,007^*$	2,05	1,217 – 3,442
<i>Transaortal</i>	$p = 0,274$	1,6	0,688 – 3,735
<i>PVL ≥ 2</i>	$p = 0,034^*$	3,09	1,091 – 8,721
<i>Exzentrizitätsindex</i>	$p = 0,044^*$	0,04	0,002 – 0,912
<i>Gewicht</i>	$p = 0,026^*$	0,98	0,962 – 0,998

Tabelle 18: COX-Regressionsanalyse – Ein-Jahres-Überleben

* Signifikanzniveau erreicht

4.3.2. Die NYHA-Klassifikation als Prädiktor

Die durchgeführte multivariate Cox-Regressionsanalyse zum Ein-Jahres-Überleben nach erfolgreicher TAVI zeigt die postprozedurale NYHA-Klassifikation als stärksten unabhängigen Prädiktor für das 12-Monats-Monats überleben in diesem Patientenkollektiv.

In Abbildung 26 ist ergänzend der grafische Verlauf in der Einstufung in die NYHA-Klassifikation dargestellt. Hieran lässt sich gut die deutliche Verbesserung der Symptomatik und Leistungsfähigkeit der Patienten durch die Aortenklappenimplantation erkennen. Darüber hinaus zeigt sich auch im Verlauf eines Jahres ein stabiler Verlauf mit anhaltend guter Einstufung nach 12 Monaten. Konkret finden sich vor Aortenklappenersatz 16,8% der Patienten in der NYHA-Klassifikation I oder II, verglichen mit 87,7% nach 1 und 85,7% nach 12 Monaten. Betrachtet man nur das prozedurale Ergebnis, so kommt es bei 2,4% der Patienten zu einer schlechteren Einstufung von 1 Kategorie (n=12), bei 16,3% zu einer gleichbleibenden Einstufung (n=82), bei 52,6% der Patienten zu einer Verbesserung um 1 Kategorie (n=265), bei 25,4% zu einer Verbesserung um 2 Kategorien (n=128) und bei 3,4% sogar zu einer Verbesserung um 3 Kategorien (NYHA IV auf NYHA I; n=17).

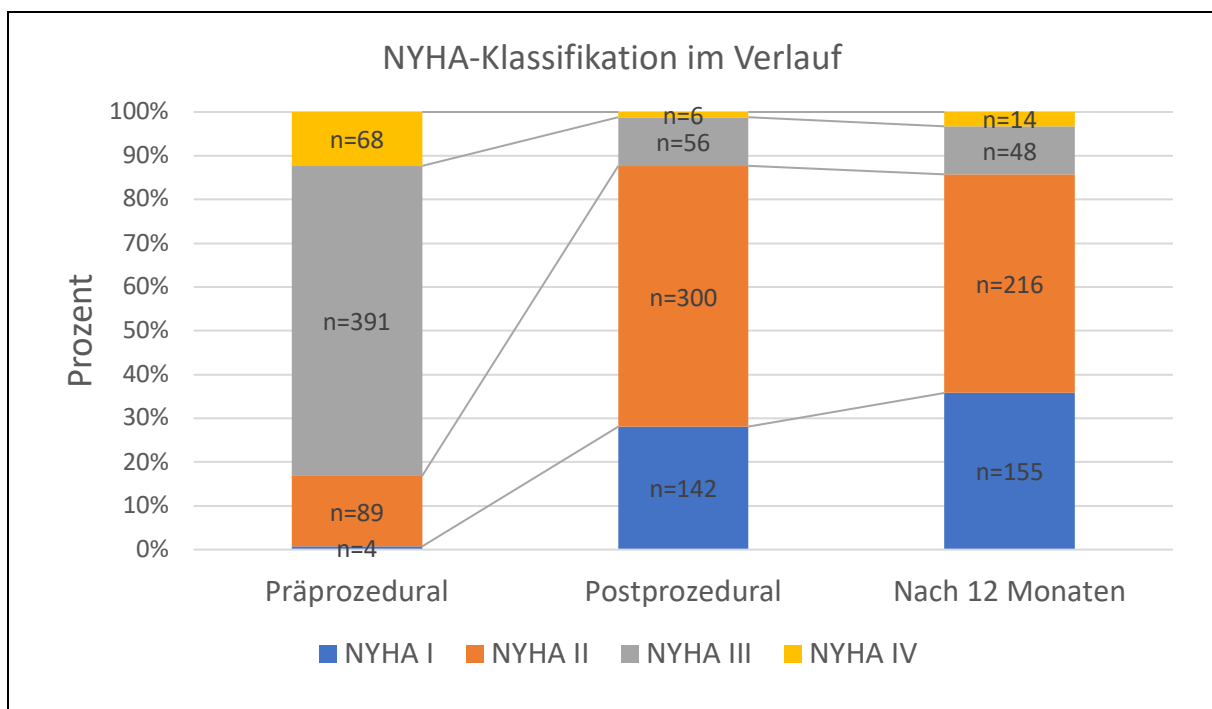


Abb. 26: NYHA-Klassifikation im Verlauf

Nachdem gezeigt werden konnte, dass die Auswahl der Klappenprothese einen signifikanten Einfluss auf das prozedurale Outcome der Patienten hat, ist in Abbildung 27 ergänzend die Aufteilung der Einstufung in die NYHA-Klassifikation nach 30 Tagen bezogen auf die verschiedenen Klappentypen dargestellt. Hier zeigt sich eine Differenz bei der Symptomatik zu Gunsten der ballonexpandierenden Aortenklappenprothesen. Demnach befinden sich 89% (n=364) der Patienten mit ballonexpandierender Klappenprothese in der NYHA-Klassifikation I oder II, verglichen mit 82,1% (n=78) im Patientenkollektiv die mit selbstexpandierender Klappenprothese versorgt wurden. Dieser Umstand erreicht knapp das festgesetzte Signifikanzniveau ($p=0,049$).

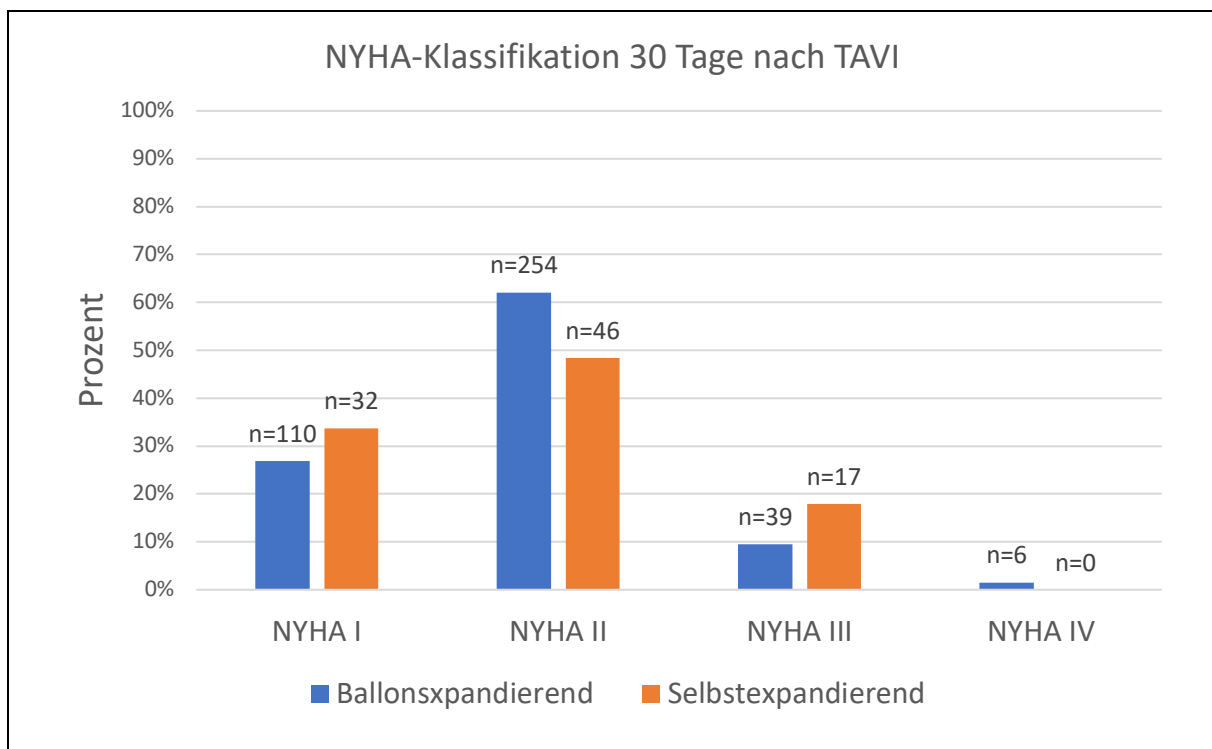


Abb. 27: NYHA-Klassifikation – Klappentyp

Abschließend ist in Abbildung 28 eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve aufgeteilt auf die Einstufung in die NYHA-Klassifikation 30 Tage nach erfolgreicher TAVI dargestellt. Man erkennt das früh TAVI einsetzende Versterben der Patienten mit einer schlechten Einstufung. Dieser Umstand ist auch nach der log-rank-Methode hochsignifikant ($p<0,001$).

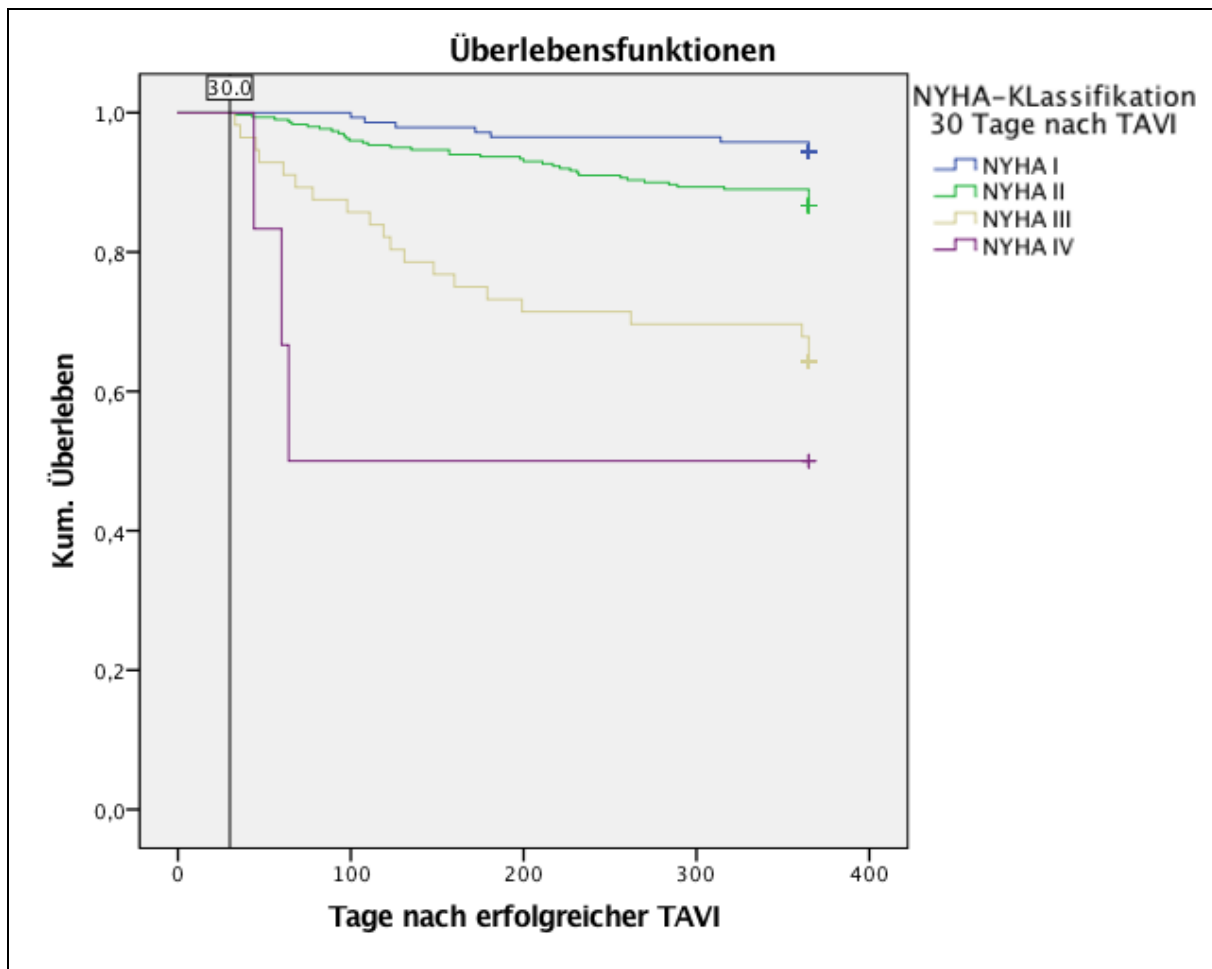


Abb. 28: NYHA-Klassifikation – Kaplan-Meier-Überlebenskurve

4.3.3. Der Exzentrizitätsindex als Prädiktor

Neben den etablierten Parametern zeigt sich in unserem Patientenkollektiv der Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenannulus als starker und eigenständiger Prädiktor für das 12-Monats-Überleben nach erfolgreicher TAVI.

In Abbildung 29 sind die Exzentrizitätsindizes des 12-Monats Follow-ups noch einmal Anhand eines Box-Plot-Graphen dargestellt. Hier lässt sich erkennen, dass die Patienten, die die ersten 12 Monate nach erfolgreicher TAVI überleben, einen signifikant größeren nativen Aortenannulus-Exzentrizitätsindex aufweisen als Patienten die im ersten Jahr nach TAVI verstorben sind (0,83 respektive 0,80; $p=0,018$).

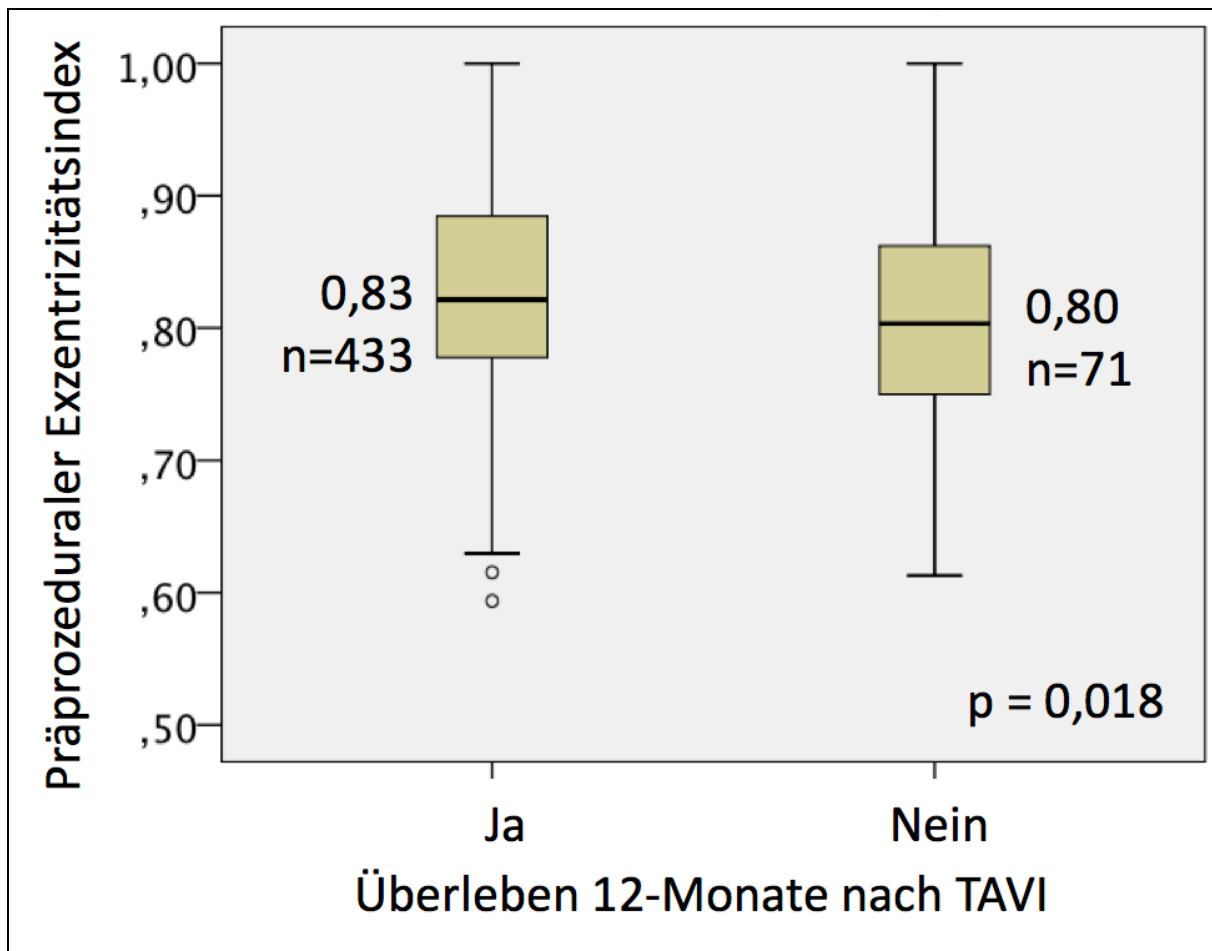


Abb. 29: Exzentrizitätsindex – 12-Monats Überleben

Für die folgenden Untersuchungen bezüglich des Exzentrizitätsindex in Korrelation zum Ein-Jahres-Überleben der Patienten wurde zur Differenzierung eines runden Aortenannulus von einem ovalen Aortenannulus ein Cut-off-Wert von 0,77 gewählt. Bei diesem Wert handelt es sich exakt um die 25. Perzentile in unserem Patientenkollektiv.

In Abbildung 30 ist das 12-Monats-Überleben der Patienten nach erfolgreicher TAVI, Aufgeteilt nach dem Cut-off-Wert von 0,77, grafisch anhand einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Zu erkennen ist, dass die beiden Überlebenskurven in den ersten 100 Tagen annähernd parallel verlaufen und sich dann deutlich auseinander bewegen. Nach 365 Tagen zeigt sich ein Überleben von 88,4% in bei den Patienten mit einem tendenziell „runderen“ nativen Aortenannulus und einem Exzentrizitätsindex über 0,77, verglichen mit einem 12-Monats-Überleben von 78,0% bei Patienten mit einem nativen Anulus-Exzentrizitätsindex von $\leq 0,77$. Dies ist auch nach dem Log Rank-Verfahren statistisch signifikant ($p=0,004$).

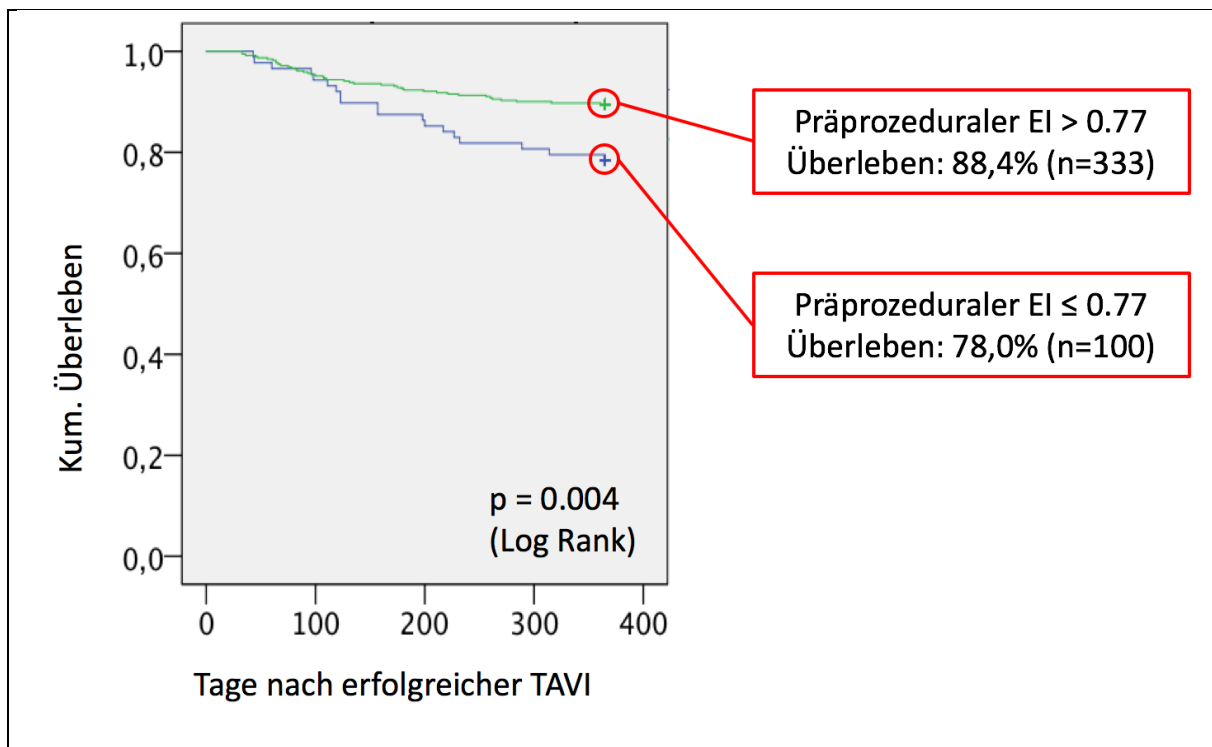


Abb. 30: Exzentrizitätsindex – Kaplan-Meier-Kurve des Ein-Jahres-Überlebens

Ergänzend sind in Abbildung 31 die tatsächlichen Todesursachen bezogen auf den unterschiedlichen präprozeduralen Exzentrizitätsindex dargestellt. Hier zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezogen auf den Exzentrizitätsindex und Cut-off von 0,77.

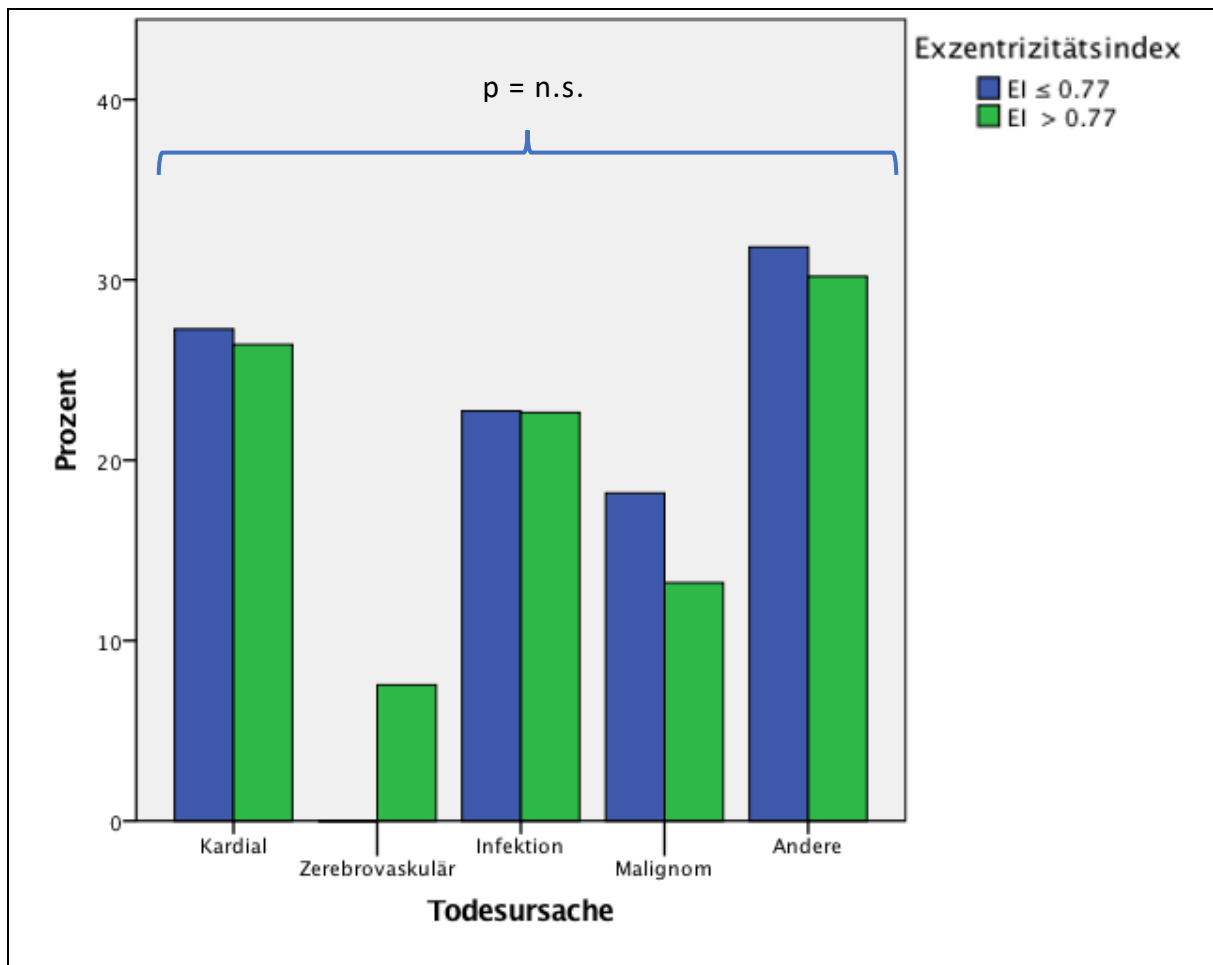


Abb. 31: Exzentrizitätsindex – Todesursachen

5. Diskussion

5.1. Vergleich mit anderen Studien

In dieser Arbeit wurden verschiedene demographische, sowie prozedurale und postprozedurale Parameter ausgewertet und mit der 30-Tage-Mortalität als Parameter für den prozeduralen Erfolg, sowie der 12-Monats-Mortalität nach erfolgreicher TAVI korreliert. Hierbei konnte kein eigenständiger Prädiktor für das allgemeine prozedurale Ergebnis ermittelt werden. Es zeigt sich einzig der verwendete Klappentyp als Prädiktor für das Auftreten von schrittmacherpflichtigen Herzrhythmusstörungen und das Auftreten einer postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz, beides etablierte Parameter für den speziellen prozeduralen Erfolg. Für das 12-Monats-Überleben zeigt sich neben den etablierten Parametern wie dem Auftreten postprozeduraler paravalvulärer Lecks, dem verwendeten Zugangsweg und dem Patientengewicht die NYHA-Klassifikation als stärkster unabhängiger Prädiktor nach TAVI. Darüber hinaus kann erstmals in einer großen Patientenkohorte der Einfluss des Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenannulus auf das Ein-Jahres-Überleben dargestellt werden. Der Exzentrizitätsindex zeigt sich unabhängig von Schrittmacherrate und PVL als eigenständiger Prädiktor für die 12-Monats-Mortalität.

Wie bereits eingangs erwähnt, ist bekannt, dass sich die Faktoren für die periprozedurale von den Faktoren für die Langzeitmortalität unterscheiden [66]. In unserer Studie zeigt sich einzig der Zugangsweg als statistisch signifikanter Prädiktor im univariaten Screening. Nachdem in unserer Abteilung der transfemorale Zugangsweg den Zugang 1. Wahl darstellt und eine Änderung des Zugangswegs entscheidend von vorhandenen Komorbiditäten wie beispielsweise einer pAVK abhängt, ist davon auszugehen, dass es sich dabei um einen Surrogatmarker bezogen auf die periprozedurale Mortalität handelt. Dafür spricht auch, dass selbiger das Signifikanzniveau in einer Regressionsanalyse mit dem EuroSCORE nicht mehr erreicht.

In der Literatur zeigen sich bezüglich des prozeduralen Erfolgs Lernkurven oft als starker Prädiktor. Diese sind teils mit erheblichen Unterschieden in der Mortalität verbunden und auch hier zeigen sich vor allem zugangswegspezifische Komplikationen wie beispielsweise Blutungen als prognostisch relevant [97, 98]. Die etablierten Scores lassen sich bekannterweise nur schlecht auf den kathetergestützten Aortenklappenersatz anwenden, sind sie doch ursprünglich alle für den konventionellen, chirurgischen Aortenklappenersatz konzipiert. Aktuellere, speziell für die TAVI ausgelegte Scores, werden benötigt [99]. Die Notwendigkeit eines TAVI-spezifischen Risiko-Scores ist schon alleine deswegen gegeben, da in einer großen Metaanalyse von Eleid et. al. gezeigt werden konnte, dass neben der Ejektionsfraktion auch das Schlagvolumen und der Gradient über der Aortenklappe einen wichtigen Einfluss haben. Diese sind in keinem der bisherigen Risiko-Scores vertreten [100]. Im Gegensatz dazu kommen Rosa et. al. zu der Erkenntnis, dass zumindest der neuere EuroSCORE II mit dem 30-Tage-Überleben nach TAVI korreliert. Es handelt sich hierbei jedoch nur um ein kleines Patientenkollektiv von 59 Patienten und der EuroSCORE II ist allgemein für seine genauere Risikostratifizierung bekannt [101, 102]. In der Literatur wird ebenfalls diskutiert, ob sich die operativen Risiko-Scores adäquat nur auf Hochrisikopatienten anwenden lassen und die Gruppe mit dem intermediären Risiko grundsätzlich nicht korrekt abgebildet wird [103]. Die Gruppe mit dem intermediären Risiko nimmt jedoch einen immer größer werdenden Stellenwert bei der TAVI ein. Zu Beginn bestand der allgemeine Konsens noch darin, dass das operative Risiko bei Patienten mit asymptomatischer Aortenklappenstenose höher ist als der Nutzen eines Aortenklappenersatzes [42]. Mittlerweile überwiegt jedoch die Meinung, dass auch oligo- oder asymptomatischen Patienten ein schlechtes Outcome aufweisen und entsprechend von einem früheren Aortenklappenersatz profitieren [43, 104]. Das ist unter anderem darauf zurückzuführen, da sich hierdurch das maladaptive Remodeling möglicherweise verhindern lässt [34]. Aber auch wenn man nur den Schweregrad der Aortenklappenstenose als Therapieindikation heranzieht, bleibt das eingangs beschriebene Problem mit der korrekten Graduierung bestehen [41].

Bezüglich der Langzeitmortalität zeigte sich schon früh die präprozedurale Einstufung der Patienten in die NYHA-Klassifikation als unabhängiger Prädiktor. Diese ist als Ausdruck der bestehenden Herzinsuffizienz jedoch möglicherweise auch als Surrogatmarker des myokardialen Schadens anzusehen [105]. In unserer Studie zeigt sich kein Zusammenhang zwischen präprozeduraler NYHA-Klassifikation und dem Ein-Jahres-Überleben. Darüber hinaus zeigt sich die präprozedurale NYHA-Klassifikation unabhängig von der postprozeduralen Einstufung der Patienten in die NYHA-Klassifikation. Dies ist eventuell dadurch zu erklären, dass der Aortenklappenersatz heutzutage früher, und somit möglicherweise noch vor Einsetzen eines irreversiblen myokardialen Schadens, durchgeführt wird. Die Einstufung von Patienten mit vielen Komorbiditäten erweist sich ohnehin als schwierig [106]. Beispielsweise weisen COPD-Patienten sowohl prä- als auch postprozedural eine höhere NYHA-Stufe auf, ohne dass sich dadurch eine erhöhte Mortalität bezogen auf den Aortenklappenersatz ableiten lässt [107]. Bezogen auf die der NYHA-Klassifikation zugrundeliegende Herzinsuffizienz zeigt sich, dass Patienten mit präinterventionell reduzierter EF noch stärker von einem Aortenklappenersatz profitieren als Patienten mit erhaltener EF, da sich der Ventrikel innerhalb von 6 Monaten in Wandstärke und Durchmesser signifikant zurückbilden kann [108]. Trotzdem stellt die präprozedural reduzierte EF einen etablierten und relevanten Prädiktor für die Mortalität dar und das inverse Remodeling bleibt auch jenseits der 6 Monate nach AKE unvollständig [109, 110]. Insgesamt scheint das in der Einleitung beschriebene Remodeling bei einem immer früher durchgeführten Aortenklappenersatz und bei Patienten mit weniger Komorbiditäten einen immer größeren Einfluss zu haben. Une et. al. konnten 2015 zeigen, dass ein inkomplettes Remodeling ein Prädiktor für das Langzeitüberleben darstellt [111]. Eventuell lässt sich dadurch auch der Einfluss der postprozeduralen NYHA-Klassifikation, in diesem Falle als möglicher Marker für das Remodeling, erklären. Als möglicher Einflussfaktor für das inverse Remodeling wird der Anteil der myokardialen Fibrose diskutiert [112]. Bei Patienten mit viel myokardialer Fibrose scheinen sich auch die Herzinsuffizienzsymptome weniger gut zurückzubilden [113]. Des Weiteren legen neuere Studien nahe, dass eine anhaltende Herzinsuffizienzsymptomatik, und somit eine fehlende Verbesserung in der NYHA-Klassifikation durch den Aortenklappenersatz, bei erhaltener EF durch myokardiale

Kollageneinlagerungen mit konsekutiver Versteifung des Ventrikels und entsprechender diastolischer Dysfunktion bedingt ist [114]. Interessanterweise zeigt sich in Bezug auf das Ein-Jahres-Überleben in unserer Regressionsanalyse kein Einfluss des Auftretens eines PVL auf die NYHA-Klassifikation. Auch das spricht für einen eigenständigen Ansatz und einen möglichen Einfluss der Fibrose und des Remodeling auf die NYHA-Klassifikation und die 12-Monats-Mortalität.

Bezogen auf die Aortenannulusgeometrie konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der LV-Dysfunktion, und nicht der Schweregrad der Aortenklappenstenose, einen Einfluss auf die Aortenannulusdiameter hat [115]. Bereits in früheren Studien konnte gezeigt werden, dass das Auftreten eines postprozeduralen PVL bei selbstexpandierenden Klappenprothesen vom Ausmaß der Exzentrizität, und dieses vom Kalzifizierungsgrad der nativen Aortenklappe abhängt. Der Nachweis einer Korrelation mit ballonexpandierenden Klappenprothesen ist in der Literatur bisher nicht zu finden [81, 116]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der Aortenklappenannulus, in Abhängigkeit des Kalzifizierungsgrades, bei der Verwendung ballonexpandierender Klappenprothesen nach Implantation eine signifikant rundere Form annimmt als bei Verwendung von selbstexpandierenden Klappenprothesen, die Exzentrizität des nativen Aortenannulus nach Implantation einer ballonexpandierenden Klappenprothese also deutlich mehr abnimmt [117]. Dies korreliert mit unseren Ergebnissen. In Obduktionsergebnissen zeigte sich überdies, dass Klappenprothesen die in einen exzentrischen Aortenklappenannulus eingesetzt werden in sich verdreht sein können, und somit an Funktion verlieren [118]. Neueste Studien betrachten gar die Asymmetrie des linken Ventrikels bei asymptomatischen Aortenklappenstenosen als unabhängigen Prädiktor für das Auftreten von Symptomen und somit nach aktuellem Stand als Einflussfaktor für die Indikationsstellung zum Aortenklappenersatz [119]. Ob diese Beobachtungen jedoch mit der Geometrie im Aortenannulus in Verbindung steht ist fraglich. In Einzelfällen wurde darüber hinaus beobachtet, dass auch eine erhöhte Exzentrizität der Klappenprothese im Verlauf erst zur Ausprägung einer Aorteninsuffizienz führen kann [120]. Buellesfeld et al. resümieren, dass die Geometrie des Aortenannulus mit Hinblick auf Prothesenfunktion und Komplikationsraten der Dreh- und Angelpunkt einer erfolgreichen TAVI ist [121].

In dieser Arbeit wurde auch versucht, das Auftreten von Herzrhythmusstörungen und die damit verbundenen Auswirkungen auf das Ein-Jahres-Überleben mit der Aortenannulusgeometrie zu korrelieren. Es zeigte sich ein Einfluss der verwendeten Klappentypen auf die postprozedurale Exzentrizität und in weiterer Folge auf die Schrittmacherrate. Dabei ist auch die hohe Schrittmacherrate bei Patienten mit selbstexpandierenden Klappen in der Literatur ein bekanntes Problem [122]. Retrospektiv war es jedoch nicht möglich, eine Korrelation zwischen nicht-schrittmacherpflichtigen Herzrhythmusstörungen und dem Ein-Jahres-Überleben durchzuführen, da nur die Schrittmacherrate als Marker für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen zur Verfügung stand. Bereits beim chirurgischen AKE zeigte sich eine erhöhte Langzeitmortalität bei neu aufgetretenen Leitungsstörungen. Daher wurde bereits der frühzeitige Einsatz eines Schrittmachers nach AKE, auch bei im konventionellen Sinne nicht schrittmacherpflichtigen Leitungsblockaden, diskutiert [123]. Die breite des QRS-Komplexes scheint dabei ein unabhängiger Prädiktor für die Langzeitmortalität darzustellen [124]. Entgegen der Vermutung, ein exzentrischer Anulus würde das Auftreten von HRST begünstigen, gibt es in unserer Studie einen Trend, dass rundere native Aortenannuli die Schrittmacherrate erhöhen. Trotzdem erscheint es plausibel, dass der höhere radiale Druck durch Implantation einer runden Klappenprothese in einen „ovalen“ Aortenannulus das benachbarte Gewebe, insbesondere das Erregungsleitungssystem, schädigt und somit die Langzeitmortalität auch mit nicht-schrittmacherpflichtigen Herzrhythmusstörungen beeinflusst.

Durch die Möglichkeit einer Reduktion des Oversizings in der neuesten Prothesengeneration kommt es bekanntermaßen zu niedrigeren Schrittmacherraten bei gleichzeitig geringen Raten an postprozeduralen PVL [82]. Das Auftreten eines PVL, welches jahrelang als verlässlicher und eigenständiger Prädiktor für die Langzeitprognose galt, scheint dann in Zukunft keine Relevanz mehr darzustellen [27]. In unserem Patientenkollektiv zeigt sich das PVL jedoch noch als eigenständiger Prädiktor, auch dadurch bedingt, dass ein Beobachtungszeitraum von 10 Jahren bestand und alle Prothesengenerationen betrachtet wurden.

Neben dem Zugangsweg, der NYHA-Klassifikation, dem Exzentrizitätsindex und dem Auftreten eines PVL zeigt sich das Patientengewicht bei uns als eigenständiger

Prädiktor für das Ein-Jahres-Überleben. Auch in der Literatur ist zumindest der die Körpergröße enthaltene Body mass index als guter Prädiktor für das Ein-Jahres-Überleben bekannt. Ein größerer BMI zeigt dabei eine bessere Prognose [125]. Aber auch hier stellt das Gewicht natürlich einen Surrogatmarker für andere Komorbiditäten dar.

Neben dem anhaltenden Versuch einer Risikostratifizierung der Patienten mit Aortenklappenstenose bleibt bestehen, dass sich die Indikationsstellung zur TAVI im Gegensatz zum konventionellen chirurgischen AKE immer weiter fassen lässt. Die Entwicklungen beim kathetergestützten AKE führen dazu, dass es zu einem Paradigmenwechsel kommt und die TAVI auch in Mittel- und in absehbarer Zukunft auch in Niedrigrisikogruppen als gleichwertige Alternative zum chirurgischen AKE angesehen werden kann [126]. Nicht außer Acht lassen darf man die Gruppe von Patienten, die grundsätzlich ein moderates OP-Risiko aufweisen, ein operatives Verfahren jedoch ablehnen. Diese Entscheidung ist wie erwartet mit signifikant erhöhten Mortalität verbunden [127]. In Übereinstimmung mit der Literatur zeigt sich in unserem Patientenkollektiv, dass im Gegensatz zur altersgematchten Normalbevölkerung ein Großteil der Patienten nach TAVI nicht mehr an kardialen Ereignissen versterben [128]. Vermutlich auch dadurch bedingt, dass im Rahmen der TAVI ein ausgeprägtes Screening mit nachfolgender Behandlung anderweitiger kardiale Erkrankungen stattfindet. Sollte das vorbestehende Klappenvitium also in Zukunft in der überwiegenden Anzahl der Fälle ohne Residuen behoben werden können, konnte bereits in Studien gezeigt werden, dass die Langzeitprognose im Grunde maßgeblich von den Komorbiditäten abhängt. Das individuelle Problem des Klappenvitiums könnte in einem solchen Fall dann als gelöst betrachtet werden [69, 70].

5.2. Limitationen

Eine grundlegende Limitation besteht im Studiendesign. Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Analyse einer prospektiven Beobachtungsstudie. Trotz des großen Patientenkollektivs ist die Fallzahl einiger betrachteter Parameter, wie u.a. dem Auftreten relevanter postprozeduraler paravalvulärer Lecks, zu gering, um eine statistisch valide Aussage treffen zu können. Zum anderen ist die Erfassung der NYHA-Klassifikation nicht vollumfänglich objektivierbar und teils abhängig vom Untersucher. Die Erfassung der NYHA-Klassifikation in einem Patientenkollektiv mit überwiegend älteren Patienten mit vielen Komorbiditäten wird ohnehin als schwierig angesehen. Darüber hinaus sind die NYHA-Klassifikation nach TAVI, sowie das Auftreten von paravalvulären Lecks keine präprozeduralen Parameter, haben somit keine klinische Relevanz in Bezug auf die Therapieentscheidung bei der Aortenklappenstenose.

6. Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose stellt das häufigste Klappenvitium in der alternden Bevölkerung dar. Dabei handelt es sich um eine fortschreitende Erkrankung, die ab dem Einsetzen von Symptomen mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden ist. Der kathetergestützte perkutane Aortenklappenersatz stellt seit über 10 Jahren ein etabliertes Verfahren zur Behandlung der hochgradigen, symptomatischen Aortenklappenstenose dar, und wird als Alternative zum konventionellen, chirurgischen Aortenklappenersatz in der Patientengruppe mit einem erhöhten operativen Risiko angesehen.

Das Ziel dieser Arbeit war es, prognostische Parameter zum einen für den prozeduralen Erfolg, zum anderen für das Ein-Jahres-Überleben nach erfolgreicher TAVI-Prozedur zu evaluieren.

Ausgewertet wurden dafür demographische, sowie prozedurale und postprozedurale Parameter von allen, konsekutiv seit Dezember 2007 in der Abteilung für Kardiologie des Klinikums München-Bogenhausen mittels TAVI behandelten Patienten, bei denen ein 30-Tage und 12-Monats Follow-Up zur Verfügung stand. Es handelt sich hierbei um 552 Patienten, eines im Vergleich zur Literatur und in Bezug auf die Komorbiditäten typischen und hochsymptomatischen TAVI-Patientenkollektivs, mit einem mittleren Alter von 80,9 ($\pm 6,14$) Jahren und einem mittleren logistischen EuroSCORE von 18,8 ($\pm 14,42$). Bei dem überwiegenden Anteil der Patienten (n=375; 67,9%) konnte der transfemorale Zugangsweg gewählt werden, dabei wurde in 80,8% (n=446) der Patienten eine ballonexpandierende Klappenprothese der Edwards SAPIEN®-Familie verwendet.

Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung in der Symptomatik der Patienten, sowie, in Abhängigkeit von der Klappenprothese, eine deutliche und signifikante Zunahme des Exzentrizitätsindex durch die Aortenklappenimplantation bei niedrigen Raten an paravalvulären Lecks (n=15; 3%) und einer Rate an schrittmacherpflichtigen Herzrhythmusstörungen von 18% (n=89) nach erfolgreicher TAVI. Als signifikanter Einflussfaktor für das Auftreten sowohl schrittmacherpflichtigen HRST, als auch eines relevanten PVL zeigt sich die Art der verwendeten Klappenprothese.

In diesem Patientenkollektiv zeigte sich kein unabhängiger Prädiktor für die 30-Tage-Mortalität nach TAVI.

Bezogen auf das 12-Monats-Überleben nach erfolgreicher TAVI zeigte sich die postprozedurale Einstufung in die NYHA-Klassifikation als stärkster, unabhängiger Prädiktor. Als Ursache hierfür kann der Stellenwert der NYHA-Klassifikation als Marker für das inverse Remodeling nach TAVI diskutiert werden. Darüber hinaus kann neben den etablierten Parametern erstmals in einem großen Patientenkollektiv der Stellenwert der nativen Aortenannulusgeometrie für das Langzeitüberleben dargelegt werden. Der Exzentrizitätsindex zeigt sich als unabhängiger und starker Prädiktor für die 12-Monats-Mortalität ohne einen Einfluss auf den prozeduralen Outcome, die Schrittmacherrate oder das Auftreten eines postprozeduralen paravalvulären Lecks. Als mögliche Erklärung kann der Einfluss der Aortenannulusexzentrizität auf nicht-schrittmacherpflichtige, jedoch auch die Mortalität beeinflussende, Herzrhythmusstörungen diskutiert werden, sowie die im Verlauf einsetzende Funktionseinschränkung einer runden Aortenklappenprothese, implantiert in einen „ovalen“ Aortenannulus. Darüber hinaus ist auch hier der Einfluss des maladaptiven Remodelings auf Ventrikel- bzw. Aortenannulusgeometrie strittig.

Das Verfahren des kathetergestützten Aortenklappenersatzes erfährt in aktuellen Leitlinien eine umfassende Erweiterung der Indikationsstellung in Richtung der Patientengruppen mit mittlerem und niedrigem operativem Risiko. Auch der Einsatz in Patientengruppen vor Ausprägung einer Symptomatik wird diskutiert. Maßgeblich machen das anhaltende technische Entwicklungen in Bezug auf die Klappenprothesen, sowie Entwicklungen und Verbesserungen bei der Klappenimplantation selbst. Diese Arbeit unterstützt die These, dass das inverse Remodeling nach TAVI als fundamentaler Parameter für die Langzeitprognose angesehen werden kann und gibt Anstoß für weitere Untersuchungen in Bezug auf die Aortenannulusgeometrie. Diese stellt in Zukunft einen möglichen Parameter für die Auswahl der Klappenprothese dar, um durch Veränderung des postprozeduralen Exzentrizitätsindex die Schrittmacherrate und das Auftreten von paravalvulären Lecks weiter positiv beeinflussen zu können.

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
ASS	Acetylsalicylsäure
AVR	Aortic valve replacement
BVP	Ballonvalvuloplastie
Bzgl.	Bezüglich
CI	Confidence interval (Konfidenzintervall)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EF	Ejektionsfraktion
EI	Exzentrizitätsindex
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
etc.	et cetera
Ggf.	Gegebenenfalls
HLM	Herzlungenmaschine
HR	Hazard Ratio (Ausfallrate)
HRST	Herzrhythmusstörungen
HZV	Herzeitvolumen
ICR	Intercostalraum
ICU	Intensive Care Unit
Inkl.	inklusive
KHK	Koronare Herzerkrankung

KÖF	Klappenöffnungsfläche
LV	Linker Ventrikel
MPR	multiplanare Rekonstruktion
n.s.	nicht signifikant
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTCA	perkutane transluminale Coronarangioplastie
PVL	Paravalvuläres Leck
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SM	Schrittmacher
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TSH	Thyreotropin
u.a.	unter anderem
vs.	versus ≈ gegen(übergestellt)
z.B.	zum Beispiel

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Frontalschnitt durch das Herz [23]	10
Abb. 2: Ventilebene des Herzens [23]	10
Abb. 3: Aortenklappe [23].....	11
Abb. 4: Erregungsleitungssystem [23].....	11
Abb. 5: Rechner für den logistischen EuroSCORE [88]	32
Abb. 6: Relevantes Abknicken im Aortenbogen	33
Abb. 7: Relevantes Abknicken im Aortenbogen	33
Abb. 8: MPR – Einstellung der Klappenebene	34
Abb. 9: Kinking der Beingefäße.....	34
Abb. 10: Aortographie	37
Abb. 11: Ausrichten der Klappenprothese	37
Abb. 12: Entfaltung der Klappenprothese	37
Abb. 13: Nachkontrolle mittels Aortographie	37
Abb. 14: Datenbank Herzzentrum München-Bogenhausen	40
Abb. 15: Kreisdiagramm – Zugangsweg	47
Abb. 16: Kreisdiagramm – Klappentyp	47
Abb. 17: Vergleich des Exzentrizitätsindex prä- und postprozedural	49
Abb. 18: Exzentrizitätsindex – Klappentyp	50
Abb. 19: Todesursachen im zeitlichen Verlauf	51
Abb. 20: Kreisdiagramm – PVL.....	55
Abb. 21: Exzentrizitätsindex bezogen auf PVL.....	57
Abb. 22: Kreisdiagramm – Schrittmacherrate	58
Abb. 23: Prothesengröße – Schrittmacherrate.....	59
Abb. 24: Exzentrizitätsindizes – Schrittmacherrate	60
Abb. 25: Kaplan-Meier-Überlebenskurve.....	61
Abb. 26: NYHA-Klassifikation im Verlauf	65
Abb. 27: NYHA-Klassifikation – Klappentyp	66
Abb. 28: NYHA-Klassifikation – Kaplan-Meier-Überlebenskurve.....	67
Abb. 29: Exzentrizitätsindex – 12-Monats Überleben	68
Abb. 30: Exzentrizitätsindex – Kaplan-Meier-Kurve des Ein-Jahres-Überlebens	69
Abb. 31: Exzentrizitätsindex – Todesursachen	70

7.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation nach den Leitlinien der DGK 2012[39]	17
Tabelle 2: Einteilung der Aortenklappenstenose nach den Leitlinien der ESC [40]...	18
Tabelle 3: IPPAF-Schema der körperlichen Untersuchung.....	31
Tabelle 4: Klassifikation der Angina pectoris nach dem CCS-Score [87]	32
Tabelle 5: Verwendete Klappenprothesen.....	38
Tabelle 6: Patienten Baseline-Charakteristik	46
Tabelle 7: Prozedurale Charakteristik	48
Tabelle 8: Postprozedurale Charakteristik.....	48
Tabelle 9: Charakteristika des 12-Monats Follow-ups	51
Tabelle 10: Prädiktoren des 30-Tage-Überlebens.....	53
Tabelle 11: Übersicht Zugangsweg – 30-Tage-Überleben.....	53
Tabelle 12: logistische Regressionsanalyse – 30-Tage-Überleben.....	54
Tabelle 13: Prädiktoren für das Auftreten eines relevanten PVL	55
Tabelle 14: Klappenprothese – Auftreten PVL ≥ 2	56
Tabelle 15: Prädiktoren für das Auftreten von HRST	58
Tabelle 16: Klappenprothese – Schrittmacherrate	59
Tabelle 17: Prädiktoren des Ein-Jahres-Überlebens	63
Tabelle 18: COX-Regressionsanalyse – Ein-Jahres-Überleben.....	64

7.4. Literaturverzeichnis

1. Bundesamt, S., *Todesursachen in Deutschland*. Fachserie, 2017. **12**(4).
2. Ponikowski, P., A.A. Voors, S.D. Anker, et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J, 2016. **37**(27): p. 2129-200.
3. Chacko, K.A., *AHA Medical/Scientific Statement: 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart*. Circulation, 1995. **92**(7): p. 2003-5.
4. Nkomo, V.T., J.M. Gardin, T.N. Skelton, et al., *Burden of valvular heart diseases: a population-based study*. Lancet, 2006. **368**(9540): p. 1005-11.
5. Lindroos, M., M. Kupari, J. Heikkila, et al., *Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample*. J Am Coll Cardiol, 1993. **21**(5): p. 1220-5.
6. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of, C., S. European Association for Cardio-Thoracic, A. Vahanian, et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)*. Eur Heart J, 2012. **33**(19): p. 2451-96.
7. Westaby, S. and C. Bosher, *Landmarks in cardiac surgery*. 1997, Oxford: ISIS Medical Media.
8. Gibbon, J.H., Jr., *Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery*. Minn Med, 1954. **37**(3): p. 171-85; passim.
9. Belmonte, B., M. Birnstingl, J.C. Callaghan, et al., *Reservoir circulation without mechanical pumps for intracardiac surgery under direct vision*. Surg Forum, 1956. **6**: p. 150-4.
10. Lillehei, C.W., V.L. Gott, R.A. Dewall, et al., *The surgical treatment of stenotic or regurgitant lesions of the mitral and aortic valves by direct vision utilizing a pump-oxygenator*. J Thorac Surg, 1958. **35**(2): p. 154-91.
11. Harken, D.E., H.S. Soroff, W.J. Taylor, et al., *Partial and complete prostheses in aortic insufficiency*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1960. **40**: p. 744-62.
12. Carpentier, A., *From valvular xenograft to valvular bioprosthesis: 1965-1970*. Ann Thorac Surg, 1989. **48**(3 Suppl): p. S73-4.
13. Schwarz, F., P. Baumann, J. Manthey, et al., *The effect of aortic valve replacement on survival*. Circulation, 1982. **66**(5): p. 1105-10.

14. Gummert, J.F., A. Funkat, A. Beckmann, et al., *Cardiac surgery in Germany during 2009. A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **58**(7): p. 379-86.
15. lung, B., G. Baron, E.G. Butchart, et al., *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. Eur Heart J, 2003. **24**(13): p. 1231-43.
16. lung, B., A. Cachier, G. Baron, et al., *Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery?* Eur Heart J, 2005. **26**(24): p. 2714-20.
17. Cribier, A., T. Savin, J. Berland, et al., *Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty of adult aortic stenosis: report of 92 cases*. J Am Coll Cardiol, 1987. **9**(2): p. 381-6.
18. Andersen, H.R., L.L. Knudsen, and J.M. Hasenkam, *Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs*. Eur Heart J, 1992. **13**(5): p. 704-8.
19. Cribier, A., H. Eltchaninoff, A. Bash, et al., *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description*. Circulation, 2002. **106**(24): p. 3006-8.
20. Brown, J.M., S.M. O'Brien, C. Wu, et al., *Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **137**(1): p. 82-90.
21. Lippert, H. and T. Deller, *Lehrbuch Anatomie. 7., erw. Aufl. ed. XII, 884 S.*
22. Renz-Polster, H., *Basislehrbuch Innere Medizin : kompakt, greifbar, verständlich. 5. Aufl. ed. Mediscript. 1202 S.*
23. Gray, H. and W.H. Lewis, *Anatomy of the human body. 20th ed. 1918, Philadelphia and New York,: Lea & Febiger.*
24. Schünke, M., E. Schulte, U. Schumacher, et al., *Prometheus LernAtlas der Anatomie. 2., überarb. und erw. Aufl. ed. 3 Bd.*
25. Hill, J.A. and E.N. Olson, *Cardiac plasticity*. N Engl J Med, 2008. **358**(13): p. 1370-80.
26. Greten, H., G. Schettler, and K. Andrassy, *Innere Medizin : verstehen - lernen - anwenden. 11., erg. Aufl. ed. 1350 S.*
27. Gotzmann, M., M. Lindstaedt, and A. Mugge, *From pressure overload to volume overload: aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation*. Am Heart J, 2012. **163**(6): p. 903-11.

28. Varadarajan, P., R. Patel, R. Turk, et al., *Etiology impacts survival in patients with severe aortic regurgitation: results from a cohort of 756 patients*. J Heart Valve Dis, 2013. **22**(1): p. 42-9.
29. Olson, L.J., R. Subramanian, and W.D. Edwards, *Surgical pathology of pure aortic insufficiency: a study of 225 cases*. Mayo Clin Proc, 1984. **59**(12): p. 835-41.
30. Faggiano, P., G. Ghizzoni, A. Sorgato, et al., *Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults*. Am J Cardiol, 1992. **70**(2): p. 229-33.
31. Davies, S.W., A.H. Gershlick, and R. Balcon, *Progression of valvar aortic stenosis: a long-term retrospective study*. Eur Heart J, 1991. **12**(1): p. 10-4.
32. Thaden, J.J., V.T. Nkomo, and M. Enriquez-Sarano, *The global burden of aortic stenosis*. Prog Cardiovasc Dis, 2014. **56**(6): p. 565-71.
33. Stewart, B.F., D. Siscovick, B.K. Lind, et al., *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(3): p. 630-4.
34. Elmariah, S., *Patterns of left ventricular remodeling in aortic stenosis: therapeutic implications*. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2015. **17**(7): p. 391.
35. Daniel, W.G., H. Baumgartner, C. Gohlke-Barwolf, et al., *[Aortic stenosis]*. Clin Res Cardiol, 2006. **95**(11): p. 620-41.
36. Spampinato, R.A., M. Tasca, M.A. Borger, et al., *Advanced symptoms are associated with myocardial damage in patients with severe aortic stenosis*. J Cardiol, 2016.
37. Martin, G.J., J.M. Moran, and M. Lesch, *Neurologic symptoms from calcific microemboli in aortic stenosis*. Am Heart J, 1981. **102**(3 Pt 1): p. 471-2.
38. Horstkotte, D. and F. Loogen, *The natural history of aortic valve stenosis*. Eur Heart J, 1988. **9 Suppl E**: p. 57-64.
39. G. Hasenfuß, S.D.A., J. Bauersachs, M. Böhm, U. Hoppe, B. Pieske, W. von Scheidt, R. Wachter, B. Nowak, *DGK Pocket-Leitlinien Herzinsuffizienz*. 2012.
40. Baumgartner, H., J. Hung, J. Bermejo, et al., *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice*. J Am Soc Echocardiogr, 2009. **22**(1): p. 1-23; quiz 101-2.
41. Minners, J., M. Allgeier, C. Gohlke-Baerwolf, et al., *Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis*. Eur Heart J, 2008. **29**(8): p. 1043-8.

42. Otto, C.M., I.G. Burwash, M.E. Legget, et al., *Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome*. *Circulation*, 1997. **95**(9): p. 2262-70.
43. Rosenhek, R., R. Zilberszac, M. Schemper, et al., *Natural history of very severe aortic stenosis*. *Circulation*, 2010. **121**(1): p. 151-6.
44. Brown, M.L., P.A. Pellikka, H.V. Schaff, et al., *The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008. **135**(2): p. 308-15.
45. Newby, D.E., S.J. Cowell, and N.A. Boon, *Emerging medical treatments for aortic stenosis: statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, or both?* *Heart*, 2006. **92**(6): p. 729-34.
46. Rossebø, A.B., T.R. Pedersen, K. Boman, et al., *Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(13): p. 1343-56.
47. Walther, T., J. Kempfert, and F.W. Mohr, *Transcatheter aortic valve implantation: surgical perspectives*. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012. **105**(3): p. 174-80.
48. Yacoub, M.H. and L.H. Cohn, *Novel approaches to cardiac valve repair: from structure to function: Part I*. *Circulation*, 2004. **109**(8): p. 942-50.
49. Bakir, I., F.P. Casselman, F. Wellens, et al., *Minimally invasive versus standard approach aortic valve replacement: a study in 506 patients*. *Ann Thorac Surg*, 2006. **81**(5): p. 1599-604.
50. Prasongsukarn, K., W.R. Jamieson, and S.V. Lichtenstein, *Performance of bioprostheses and mechanical prostheses in age group 61-70 years*. *J Heart Valve Dis*, 2005. **14**(4): p. 501-8, 510-1; discussion 509.
51. Deiwick, M., B. Glasmacher, H.A. Baba, et al., *In vitro testing of bioprostheses: influence of mechanical stresses and lipids on calcification*. *Ann Thorac Surg*, 1998. **66**(6 Suppl): p. S206-11.
52. Tissot, C.M., D. Attias, D. Himbert, et al., *Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era*. *EuroIntervention*, 2011. **7**(1): p. 49-56.
53. Clayton, B., G. Morgan-Hughes, and C. Roobottom, *Transcatheter aortic valve insertion (TAVI): a review*. *Br J Radiol*, 2014. **87**(1033): p. 20130595.
54. Okitsu, K., T. Iritakenishi, T. Imada, et al., *A longer total duration of rapid ventricular pacing does not increase the risk of postprocedural myocardial injury in patients who undergo transcatheter aortic valve implantation*. *Heart Vessels*, 2017.

55. Cerillo, A.G., M. Mariani, S. Berti, et al., *Sizing the aortic annulus*. *Ann Cardiothorac Surg*, 2012. **1**(2): p. 245-56.
56. Eggebrecht, H., A. Schmermund, T. Voigtlander, et al., *Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients*. *EuroIntervention*, 2012. **8**(1): p. 129-38.
57. Kahlert, P., S.C. Knipp, M. Schlamann, et al., *Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study*. *Circulation*, 2010. **121**(7): p. 870-8.
58. Rodes-Cabau, J., E. Dumont, R. De LaRocheiliere, et al., *Feasibility and initial results of percutaneous aortic valve implantation including selection of the transfemoral or transapical approach in patients with severe aortic stenosis*. *Am J Cardiol*, 2008. **102**(9): p. 1240-6.
59. Leon, M.B., C.R. Smith, M. Mack, et al., *Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(17): p. 1597-607.
60. Smith, C.R., M.B. Leon, M.J. Mack, et al., *Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(23): p. 2187-98.
61. Reynolds, M.R., E.A. Magnuson, K. Wang, et al., *Health-related quality of life after transcatheter or surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: results from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) Trial (Cohort A)*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(6): p. 548-58.
62. Grimaldi, A., F. Figini, F. Maisano, et al., *Clinical outcome and quality of life in octogenarians following transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for symptomatic aortic stenosis*. *Int J Cardiol*, 2013. **168**(1): p. 281-6.
63. Dvir, D., A. Sagie, E. Porat, et al., *Clinical profile and outcome of patients with severe aortic stenosis at high surgical risk: single-center prospective evaluation according to treatment assignment*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013. **81**(5): p. 871-81.
64. Nishimura, R.A., C.M. Otto, R.O. Bonow, et al., *2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Circulation*, 2014. **129**(23): p. 2440-92.
65. Nishimura, R.A., C.M. Otto, R.O. Bonow, et al., *2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. *Circulation*, 2017.

66. Tamburino, C., D. Capodanno, A. Ramondo, et al., *Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis*. *Circulation*, 2011. **123**(3): p. 299-308.
67. Rodes-Cabau, J., J.G. Webb, A. Cheung, et al., *Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(11): p. 1080-90.
68. Vahanian, A., O. Alfieri, N. Al-Attar, et al., *Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*. *Eur Heart J*, 2008. **29**(11): p. 1463-70.
69. Webb, J.G., L. Altwegg, R.H. Boone, et al., *Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes*. *Circulation*, 2009. **119**(23): p. 3009-16.
70. Gurvitch, R., D.A. Wood, E.L. Tay, et al., *Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort*. *Circulation*, 2010. **122**(13): p. 1319-27.
71. Makkar, R.R., H. Jilaihawi, M. Mack, et al., *Stratification of outcomes after transcatheter aortic valve replacement according to surgical inoperability for technical versus clinical reasons*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(9): p. 901-11.
72. Alsoofi, B., T. Karamlou, M. Slater, et al., *Results of concomitant aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting in the VA population*. *J Heart Valve Dis*, 2006. **15**(1): p. 12-8; discussion 18-9.
73. Diemert, P., M. Seiffert, R. Schnabel, et al., *Patient gender does not affect outcome after transcatheter aortic valve implantation (TAVI)*. *J Heart Valve Dis*, 2013. **22**(6): p. 789-93.
74. Petrov, G., E. Dworatzek, T.M. Schulze, et al., *Maladaptive remodeling is associated with impaired survival in women but not in men after aortic valve replacement*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014. **7**(11): p. 1073-80.
75. Smucker, M.L., S.B. Manning, T.D. Stuckey, et al., *Preoperative left ventricular wall stress, ejection fraction, and aortic valve gradient as prognostic indicators in aortic valve stenosis*. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1989. **17**(3): p. 133-43.
76. Skupin, M., H. Klepzig, F. Beyersdorf, et al., *Late results of prosthetic valve replacement for aortic regurgitation and the prognostic significance of the end-diastolic and regurgitated blood volumes*. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1988. **36**(6): p. 326-31.

77. Abdel-Wahab, M., R. Zahn, M. Horack, et al., *Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry*. *Heart*, 2011. **97**(11): p. 899-906.
78. Kodali, S.K., M.R. Williams, C.R. Smith, et al., *Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(18): p. 1686-95.
79. Sinning, J.M., C. Hammerstingl, M. Vasa-Nicotera, et al., *Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **59**(13): p. 1134-41.
80. Detaint, D., L. Lepage, D. Himbert, et al., *Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve: implantation impact of device and annulus discongruence*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009. **2**(9): p. 821-7.
81. Bekeredjian, R., D. Bodingbauer, N.P. Hofmann, et al., *The extent of aortic annulus calcification is a predictor of postprocedural eccentricity and paravalvular regurgitation: a pre- and postinterventional cardiac computed tomography angiography study*. *J Invasive Cardiol*, 2015. **27**(3): p. 172-80.
82. Debry, N., A. Sudre, I. Elquodeimat, et al., *Prognostic value of the ratio between prosthesis area and indexed annulus area measured by MultiSlice-CT for transcatheter aortic valve implantation procedures*. *J Geriatr Cardiol*, 2016. **13**(6): p. 483-8.
83. Khawaja, M.Z., M. Thomas, A. Joshi, et al., *The effects of VARC-defined acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) using the Edwards bioprosthesis*. *EuroIntervention*, 2012. **8**(5): p. 563-70.
84. Chatani, K., M. Abdel-Wahab, N. Wubken-Kleinfeld, et al., *Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: Impact of contrast agents, predictive factors, and prognostic importance in 203 patients with long-term follow-up*. *J Cardiol*, 2015. **66**(6): p. 514-9.
85. Miller, D.C., E.H. Blackstone, M.J. Mack, et al., *Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012. **143**(4): p. 832-843 e13.
86. Iglesias, D., P. Salinas, R. Moreno, et al., *Prognostic impact of decisions taken by the heart team in patients evaluated for transcatheter aortic valve implantation*. *Rev Port Cardiol*, 2015. **34**(10): p. 587-95.
87. Campeau, L., *Letter: Grading of angina pectoris*. *Circulation*, 1976. **54**(3): p. 522-3.

88. Roques, F., *The logistic EuroSCORE*. European Heart Journal, 2003. **24**(9): p. 882.
89. Shahian, D.M. and F.H. Edwards, *The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: introduction*. Ann Thorac Surg, 2009. **88**(1 Suppl): p. S1.
90. Kappetein, A.P., S.J. Head, P. Genereux, et al., *Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **145**(1): p. 6-23.
91. Barst, R.J., M. McGoon, A. Torbicki, et al., *Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 40S-47S.
92. Norgren, L., W.R. Hiatt, J.A. Dormandy, et al., *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2007. **33** Suppl 1: p. S1-75.
93. Goolsby, M.J., *National Kidney Foundation Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. J Am Acad Nurse Pract, 2002. **14**(6): p. 238-42.
94. Zamorano, J.L., L.P. Badano, C. Bruce, et al., *EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease*. Eur Heart J, 2011. **32**(17): p. 2189-214.
95. Sinning, J.M., M. Vasa-Nicotera, D. Chin, et al., *Evaluation and management of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(1): p. 11-20.
96. Leon, M.B., N. Piazza, E. Nikolsky, et al., *Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium*. Eur Heart J, 2011. **32**(2): p. 205-17.
97. Himbert, D., F. Descoutures, N. Al-Attar, et al., *Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(4): p. 303-11.
98. Amabile, N., A. Azmoun, S. Ghostine, et al., *Incidence, predictors and prognostic value of serious hemorrhagic complications following transcatheter aortic valve implantation*. Int J Cardiol, 2013. **168**(1): p. 151-6.
99. Arangalage, D., C. Cimadevilla, S. Alkhoder, et al., *Agreement between the new EuroSCORE II, the Logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons score: implications for transcatheter aortic valve implantation*. Arch Cardiovasc Dis, 2014. **107**(6-7): p. 353-60.

100. Eleid, M.F., K. Goel, M.H. Murad, et al., *Meta-Analysis of the Prognostic Impact of Stroke Volume, Gradient, and Ejection Fraction After Transcatheter Aortic Valve Implantation*. *Am J Cardiol*, 2015. **116**(6): p. 989-94.
101. Rosa, V.E., A.S. Lopes, T.A. Accorsi, et al., *EuroSCORE II and STS as mortality predictors in patients undergoing TAVI*. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2016. **62**(1): p. 32-7.
102. Johansson, M., S. Nozohoor, I. Zindovic, et al., *Prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve implantation: a comparison of logistic EuroSCORE, STS score, and EuroSCORE II*. *J Heart Valve Dis*, 2014. **23**(5): p. 567-74.
103. Ben-Dor, I., M.A. Gaglia, Jr., I.M. Barbash, et al., *Comparison between Society of Thoracic Surgeons score and logistic EuroSCORE for predicting mortality in patients referred for transcatheter aortic valve implantation*. *Cardiovasc Revasc Med*, 2011. **12**(6): p. 345-9.
104. Zhao, Y., A. Owen, and M. Henein, *Early valve replacement for aortic stenosis irrespective of symptoms results in better clinical survival: a meta-analysis of the current evidence*. *Int J Cardiol*, 2013. **168**(4): p. 3560-3.
105. Ikonomidis, J.S., J.M. Kratz, A.J. Crumbley, 3rd, et al., *Twenty-year experience with the St Jude Medical mechanical valve prosthesis*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003. **126**(6): p. 2022-31.
106. Bagur, R. and J. Rodes-Cabau, *Appropriate assessment of operative risk in patients with severe symptomatic aortic stenosis: importance for patient selection in the era of transcatheter aortic valve implantation*. *Ann Thorac Surg*, 2011. **92**(3): p. 1157-8.
107. Poulsen, M.K., J.S. Dahl, B.J. Kjeldsen, et al., *Impact of chronic obstructive pulmonary disease on survival and symptoms of severe aortic valve stenosis*. *Scand Cardiovasc J*, 2015. **49**(1): p. 49-55.
108. Sharma, U.C., P. Barenbrug, S. Pokharel, et al., *Systematic review of the outcome of aortic valve replacement in patients with aortic stenosis*. *Ann Thorac Surg*, 2004. **78**(1): p. 90-5.
109. Sannino, A., G. Gargiulo, G.G. Schiattarella, et al., *Increased mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with severe aortic stenosis and low ejection fraction: a meta-analysis of 6898 patients*. *Int J Cardiol*, 2014. **176**(1): p. 32-9.
110. Magalhaes, M.A., E. Koifman, R. Torguson, et al., *Outcome of Left-Sided Cardiac Remodeling in Severe Aortic Stenosis Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation*. *Am J Cardiol*, 2015. **116**(4): p. 595-603.

111. Une, D., L. Mesana, V. Chan, et al., *Clinical Impact of Changes in Left Ventricular Function After Aortic Valve Replacement: Analysis From 3112 Patients*. *Circulation*, 2015. **132**(8): p. 741-7.
112. Milano, A.D., G. Faggian, M. Dodonov, et al., *Prognostic value of myocardial fibrosis in patients with severe aortic valve stenosis*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012. **144**(4): p. 830-7.
113. Azevedo, C.F., M. Nigri, M.L. Higuchi, et al., *Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **56**(4): p. 278-87.
114. Echegaray, K., I. Andreu, A. Lazkano, et al., *Role of Myocardial Collagen in Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction and Symptoms of Heart Failure*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017.
115. Ng, A.C., K.H. Yiu, S.H. Ewe, et al., *Influence of left ventricular geometry and function on aortic annular dimensions as assessed with multi-detector row computed tomography: implications for transcatheter aortic valve implantation*. *Eur Heart J*, 2011. **32**(22): p. 2806-13.
116. Wong, D.T., A.G. Bertaso, G.Y. Liew, et al., *Relationship of aortic annular eccentricity and paravalvular regurgitation post transcatheter aortic valve implantation with CoreValve*. *J Invasive Cardiol*, 2013. **25**(4): p. 190-5.
117. Schuhbaeck, A., C. Weingartner, M. Arnold, et al., *Aortic annulus eccentricity before and after transcatheter aortic valve implantation: Comparison of balloon-expandable and self-expanding prostheses*. *Eur J Radiol*, 2015. **84**(7): p. 1242-8.
118. Jagielak, D., R. Kozaryn, M. Mielczarek, et al., *Balloon expandable transcatheter heart valve eccentricity in the non-calcified aortic annulus - should the aortic annulus stiffness come on stage?* *Kardiol Pol*, 2017. **75**(1): p. 81.
119. Sigvardsen, P.E., L.H. Larsen, H.G. Carstensen, et al., *Prognostic implications of left ventricular asymmetry in patients with asymptomatic aortic valve stenosis*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017.
120. Cavero, M.A., J. Goicolea, C. Garcia-Montero, et al., *Prognostic implications of asymmetric morphology in transcatheter aortic valve implantation: a case report*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2012. **65**(1): p. 104-5.
121. Buellesfeld, L., *Optimizing outcome of transcatheter aortic valve replacement: it is all about geometry*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013. **6**(5): p. 469-71.
122. Khawaja, M.Z., R. Rajani, A. Cook, et al., *Permanent pacemaker insertion after CoreValve transcatheter aortic valve implantation: incidence and contributing factors (the UK CoreValve Collaborative)*. *Circulation*, 2011. **123**(9): p. 951-60.

123. El-Khally, Z., B. Thibault, C. Staniloae, et al., *Prognostic significance of newly acquired bundle branch block after aortic valve replacement*. Am J Cardiol, 2004. **94**(8): p. 1008-11.
124. Meguro, K., N. Lellouche, M. Yamamoto, et al., *Prognostic value of QRS duration after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis using the CoreValve*. Am J Cardiol, 2013. **111**(12): p. 1778-83.
125. Gonzalez-Ferreiro, R., A.J. Munoz-Garcia, D. Lopez-Otero, et al., *Prognostic value of body mass index in transcatheter aortic valve implantation: A "J"-shaped curve*. Int J Cardiol, 2017. **232**: p. 342-347.
126. Thourani, V.H., S. Kodali, R.R. Makkar, et al., *Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis*. Lancet, 2016. **387**(10034): p. 2218-25.
127. Kojodjojo, P., N. Gohil, D. Barker, et al., *Outcomes of elderly patients aged 80 and over with symptomatic, severe aortic stenosis: impact of patient's choice of refusing aortic valve replacement on survival*. QJM, 2008. **101**(7): p. 567-73.
128. Rodes-Cabau, J., J.G. Webb, A. Cheung, et al., *Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(19): p. 1864-75.

8. Danksagung

Ausgesprochen dankbar bin ich Frau Prof. Dr. med. Ellen Hoffmann, Chefärztin der Abteilung für Kardiologie des Herzzentrums München-Bogenhausen, für ihre stetige Unterstützung, die immer schon weit über die Verfassung dieser Dissertationsschrift hinausgegangen ist.

Ich danke meinem ehemaligen Arbeitsgruppenleiter, Herrn PD Dr. med. Johannes Rieber, für die Überlassung des Dissertationsthemas, sowie für die Hilfestellung bei allen wissenschaftlichen Fragestellungen.

Ein ganz besonderer und ausgesprochener Dank gilt Herrn Dr. med. Markus Deichstetter, leitender Oberarzt der Abteilung für Kardiologie des Herzzentrums München-Bogenhausen, für seine Mühe und langjährige Unterstützung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Florian Straube, Oberarzt der Abteilung, für seine fortwährende Hilfsbereitschaft, bei Herrn Jakob Kraus für die Mitarbeit in unserer Arbeitsgruppe, sowie meinen Kollegen und insbesondere dem Assistenzpersonal des Herzkatheterlabors für die in allen Belangen hervorragende Zusammenarbeit.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern und Sabine für die kompromisslose Unterstützung bedanken, die mir zu jedem Zeitpunkt zuteilwurde. Ohne euch wäre diese Arbeit schwer möglich gewesen!