

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hagl

**Echokardiographisches Follow-up zur Klappenfunktion bei Patienten
mit transapikaler, kathetergestützter Aortenklappenimplantation**



Dissertation

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

vorgelegt von

Barbara Maria Schuba
aus Freiburg im Breisgau

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Schmitz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Rüdiger Lange
Prof. Dr. Axel Bauer
Prof. Dr. Bernhard Michael Kemkes

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

Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.2018

Meinen Großeltern und Eltern.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Aortenklappenstenose	1
1.1.1. Definition	1
1.1.2. Epidemiologie	1
1.1.2.1. Ätiologie	2
1.1.2.2. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose	2
1.1.2.3. Kongenitale Aortenklappenstenose	2
1.1.3. Pathophysiologie der Aortenklappenstenose	3
1.1.4. Einteilung der Aortenklappenstenose	4
1.1.5. Low-Gradient-Aortenklappenstenose	5
1.1.6. Paradoxe low-flow, low-gradient Aortenstenose	5
1.2. Aortenklappeninsuffizienz	5
1.3. Diagnostik der Aortenklappenstenose	6
1.3.1. Diagnostik der Aortenklappeninsuffizienz	6
1.3.2. Die Echokardiographie als diagnostischer Goldstandard	6
1.4. Therapiemöglichkeiten	7
1.4.1. Medikamentöse Therapie	7
1.4.2. Konventioneller Aortenklappenersatz	7
1.4.2.1. Technik	7
1.4.2.2. Indikationen	8
1.4.3. Ballonvalvuloplastie	9
1.4.4. Perkutane Aortenklappenimplantation	10
1.4.4.1. Transapikaler Zugang	11
1.4.4.2. Transfemoraler Zugang	13
1.4.4.3. Transaxillärer Zugang	14
1.4.4.4. Transaortaler Zugang	14
1.4.4.5. Klappenprothesen	14
1.4.4.6. Komplikationen	16
1.5. Präoperative Risikostratifizierung	18
1.6. Fragestellung	20
2. Material und Methodik	22
2.1. Studiendesign und Durchführung	22
2.2. Patientenkollektiv	22
2.3. Indikation zur transapikalen TAVI	22
2.3.1. Kontraindikationen der transapikalen TAVI	23

2.4. Präinterventionelle Diagnostik	23
2.5. Die transthorakale Echokardiographie	24
2.5.1. Bestimmung der Ejektionsfraktion.....	25
2.5.2. Beurteilung der Aortenklappe	26
2.5.2.1. Aortenklappenstenose.....	26
2.5.2.2. Aortenklappenöffnungsfläche	27
2.5.2.3. Aortenklappeninsuffizienz.....	28
2.5.3. Beurteilung der Mitralklappe.....	29
2.5.4. Beurteilung der Trikuspidalklappe.....	29
2.5.5. Perikarderguss.....	30
2.5.6. Besonderheiten der Echokardiographie bei Klappenprothesen	30
2.6. Operative Daten	30
2.7. Postoperative Daten	31
2.8. Follow-up.....	31
2.9. Klinischer Zustand der Patienten	32
2.10. Ethikkommission.....	32
2.11. Statistische Auswertung.....	33
3. Ergebnisse	34
3.1. Patientenkollektiv und präoperativ erfasste Daten.....	34
3.1.1. Patientendemographie.....	35
3.1.2. Herzrhythmusstörungen.....	37
3.1.3. Relevante Vorerkrankungen.....	37
3.1.4. Frühere herzchirurgische Eingriffe und kardiologische Interventionen	37
3.1.5. Risikostratifizierung.....	38
3.1.5.1. Beurteilung des Operationsrisikos.....	38
3.1.5.2. Logistischer EuroSCORE	38
3.1.5.3. Numerischer EuroSCORE	39
3.2. Präoperative echokardiographische Daten	40
3.2.1. Aortenklappenvitium.....	40
3.2.2. Präoperative echokardiographische Untersuchungsergebnisse	41
3.3. Operationsdaten	41
3.3.1. Implantationsverfahren.....	43
3.3.2. Prothesen	43
3.3.3. Intraoperative Komplikationen.....	44
3.4. Perioperative Komplikationen	44
3.5. Schlaganfall.....	45

3.6. Mortalität.....	45
3.6.1. Frühmortalität	45
3.6.2. Spätmortalität	45
3.6.2.1. Geschlechtsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit.....	47
3.6.2.2. Überlebenswahrscheinlichkeit getrennt nach Klappengröße.....	48
3.6.2.3. Überlebenswahrscheinlichkeit voroperierter Patienten.....	50
3.6.3. Relevante Vorerkrankungen und deren mögliche Auswirkung auf die Letalität in der univariaten Analyse	51
3.6.4. Multivariate Analyse	51
3.7. Ereignisfreiheit von Reinterventionen	52
3.8. Hämodynamik	53
3.8.1. Maximaler Druckgradient.....	53
3.8.2. Mittlerer Druckgradient im Verlauf.....	55
3.8.3. Klappenöffnungsfläche im zeitlichen Verlauf.....	57
3.8.4. Ejektionsfraktion	58
3.8.5. Prävalenz der Aortenklappeninsuffizienz	59
3.9. Kardiale Belastbarkeit eingeteilt nach NYHA-Klassifikation	62
4. Diskussion	64
4.1. Periprozedurale Ergebnisse sowie Morbidität und Mortalität.....	65
4.2. Vorhersage des perioperativen Risikos.....	66
4.3. Hämodynamik und Versagen der Klappenprothese	68
4.4. Aortenregurgitation	69
4.5. Vorangegangener herzchirurgischer Eingriff.....	70
4.6. Schlaganfall.....	71
4.7. Ausblick	72
5. Limitationen der Studie.....	75
6. Strukturierte Zusammenfassung	76
7. Literaturverzeichnis.....	78

Abbildungsverzeichnis

ABB. 1: MAKROSKOPISCHE ERSCHEINUNG EINER AORTENKLAPPENSTENOSE [2]	1
ABB. 2: PROZENTUALE AUFTEILUNG DER ÄTIOLOGIE DER AORTENKLAPPENSTENOSE EINGETEILT IN ZWEI ALTERSGRUPPEN3	
ABB. 3: ANZAHL DER ISOLIERTEN CHIRURGISCHEN, ENDOVASKULÄREN ODER TRANSAPIKALEN AORTENKLAPPENEINGRIFFE IN DEN JAHREN 2010 BIS 2014.	10
ABB. 4: HÄMODYNAMISCHE AUSWIRKUNGEN DES RAPID-PACING.....	12
ABB. 5: TRANSAPIKALE KLAPPENIMPLANTATION SCHEMATISCH IN EXPANDIERTEM ZUSTAND.	13
ABB. 6: TRANSAPIKALE IMPLANTATION DER PROTHESE UNTER FLUOROSKOPISCHER BILDGEBUNG.....	13
ABB. 7: EDWARDS SAPIEN-XT-PROTHESE.....	15
ABB. 8: COREVALVE-PROTHESE.....	15
ABB. 9: JENAVALVE-PROTHESE.....	16
ABB. 10: APIKALER 4-KAMMERBLICK, BEISPIEL AUS DER STUDIE.	25
ABB. 11: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER SCHEIBCHENSUMMATIONSMETHODE NACH SIMPSON.	25
ABB. 12: BERECHNUNG VON GRADIENTEN AUS STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEITEN.	27
ABB. 13A: BESTIMMUNG DES DRUCKGRADIENTEN IM LINKSVENTRIKULÄREN AUSFLUSSTRAKT MIT DEM PW-DOPPLER.....	27
ABB. 13B: BESTIMMUNG DES DRUCKGRADIENTEN ÜBER DER AORTENKLAPPE MIT DEM CW-DOPPLER.	28
ABB. 14: AORTENKLAPPENINSUFFIZIENZBEURTEILUNG ANHAND DER JETBREITE (LINKS) UND ANHAND DER PRESSURE HALF TIME (RECHTS).....	29
ABB. 15: TRIKUSPIDALKLAPPENBEURTEILUNG, APIKALER 4-KAMMERBLICK.....	30
ABB. 16: ALTERSVERTEILUNG DER PATIENTEN ZUM ZEITPUNKT DER OPERATION.....	35
ABB. 17: PRÄOPERATIVER RHYTHMUS VON PATIENTEN VOR KATHETERGESTÜTZTEM AORTENKLAPPENERSATZ.	37
ABB. 18: LOGISTISCHER EUROSCORE VON PATIENTEN VOR KATHETERGESTÜTZTEM AORTENKLAPPENERSATZ.....	39
ABB. 19: NUMERISCHER EUROSCORE VON PATIENTEN VOR KATHETERGESTÜTZTEM AORTENKLAPPENERSATZ.	40
ABB. 20: VERTEILUNG DER AORTENKLAPPENVITIIEN VON PATIENTEN VOR KATHETERGESTÜTZTEM AORTENKLAPPENERSATZ.	41
ABB. 21: PROZENTUALE VERTEILUNG DER ZUGANGSWEGE DER TAVI-PATIENTEN.	43
ABB. 22: ANZAHL DER JEWEILIG VERWENDETEN GRÖßEN DER EDWARDS PROTHESEN.	43
ABB. 23: KAPLAN-MEIER-KURVE FÜR DAS ÜBERLEBEN DES PATIENTENKOLLEKTIVS WÄHREND DES GESAMTEN ZEITRAUMS DER NACHBEOBACHTUNG.....	47
ABB. 24: DARSTELLUNG DER ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT GETRENNT NACH GESCHLECHT.....	48
ABB. 25: ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT AUFGETEILT NACH KLAPPENGRÖßE IN DREI GRUPPEN.....	49
ABB. 26: DARSTELLUNG DER ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT AUFGETEILT IN VOROPERIERTE UND NICHT- VOROPERIERTE PATIENTEN.	50
ABB. 27: MAXIMALER DRUCKGRADIENT ÜBER DER AORTENKLAPPE PRÄOPERATIV, POSTOPERATIV UND IN DER NACHUNTERSUCHUNG IN BOXPLOT-DARSTELLUNG.	53
ABB. 28: MAXIMALER DRUCKGRADIENT ÜBER DER AORTENKLAPPE IM ZEITLICHEN VERLAUF BIS 5 JAHRE POSTOPERATIV IN BOXPLOT-DARSTELLUNG.	54
ABB. 29: MITTLERER DRUCKGRADIENT ÜBER DER AORTENKLAPPE PRÄOPERATIV, POSTOPERATIV UND IN DER NACHUNTERSUCHUNG IN BOXPLOT-DARSTELLUNG.	55

ABB. 30: MITTLERER DRUCKGRADIENT ÜBER DER AORTENKLAPPE IM ZEITLICHEN VERLAUF BIS 5 JAHRE POSTOPERATIV IN BOXPLOT-DARSTELLUNG.	56
ABB. 31: KLAPPENÖFFNUNGSFLÄCHE (KÖF) IN CM ² PRÄOPERATIV, UND IN DER NACHUNTERSUCHUNG IN BOXPLOT-DARSTELLUNG.	57
ABB. 32: KLAPPENÖFFNUNGSFLÄCHE (KÖF) IN CM ² IM ZEITLICHEN VERLAUF BIS 5 JAHRE POSTOPERATIV IN BOXPLOT-DARSTELLUNG.	58
ABB. 33: INTRAOPERATIVE GRADUIERUNG DER AI MITTELS TEE.	59
ABB. 34: KAPLAN-MEIER-ANALYSE, AUFGETEILT NACH INTRAOPERATIVER GRADUIERUNG DER AORTENKLAPPENINSUFFIZIENZ.	61
ABB. 35: INTRAOPERATIVE LOKALISATION DER AORTENINSUFFIZIENZ.	62
ABB. 36: POSTOPERATIVE GRADUIERUNG DER AI MITTELS TTE.	62
ABB. 37: EINTEILUNG DER POSTOPERATIVEN BELASTBARKEIT NACH NYHA-KLASSIFIKATION.	63

Tabellenverzeichnis

TAB. 1: GRADUIERUNG DER AORTENKLAPPENSTENOSE NACH DER EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC).....	4
TAB. 2: GRADUIERUNG DER AORTENKLAPPENSTENOSE NACH DEM AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY (ACC).....	5
TAB. 3: INDIKATIONEN FÜR DEN OPERATIVEN AORTENKLAPPENERSATZ.	9
TAB. 4: RISIKOFAKTOREN MIT SCOREWERT BEI DER BERECHNUNG DES EUROSCORES NACH [57].....	19
TAB. 5: SCHWEREGRADEINTEILUNG DER AORTENKLAPPENINSUFFIZIENZ.	29
TAB. 6: NEW YORK HEART ASSOCIATION (NYHA) KLASSIFIKATION [68].	32
TAB. 7: BASISDATEN UND PRÄOPERATIVE CHARAKTERISTIKA DES PATIENTENKOLLEKTIVS.	36
TAB. 8: KARDIALE VOROPERATIONEN DER PATIENTEN VOR KATHETERGESTÜTZTEM AORTENKLAPPENERSATZ.	38
TAB. 9: PERIOPERATIVE PARAMETER DES PATIENTENKOLLEKTIVS.	42
TAB. 10: TODESURSACHEN EINGETEILT IN FRÜH-UND SPÄTMORTALITÄT DER PATIENTEN NACH KATHETERGESTÜTZTEM AORTENKLAPPENERSATZ.	46
TAB. 11: UNIVARIANTE COX REGRESSIONSANALYSE DES PATIENTENKOLLEKTIVS.	51
TAB. 12: EJEKTIONSFRAKTION PRÄOPERATIV, POSTOPERATIV UND IN DER NACHUNTERSUCHUNG.....	59
TAB. 13: VERGLEICH VON MORTALITÄT UND PERIPROZEDURALEN ERGEBNISSEN NACH TAVI BEI VERSCHIEDENEN MONOZENTRISCHEN STUDIEN.....	66

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
ASE	American Society of Echocardiography
ACB	Aortokoronarer Bypass
AI	Aortenklappeninsuffizienz
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
cw Doppler	continous-wave Doppler
CHS	Cardiovascular Health Study
CE	Conformité Européenne
CI	Konfidenzintervall
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology

et al.	et alii / et aliae (und andere)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
KHK	koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
mm	Millimeter
mmHg	Torr / Millimeter Quecksilbersäule
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
NYHA	New York Heart Association
o.g.	oben genannt
PARTNER	Placement of AoRtic TraNscathetER valves
P_{\max}	maximaler Druckgradient über der Aortenklappe
P_{mean}	mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PHT	pressure half time
PTCA	perkutane transluminale Coronar- Angioplastie
pw Doppler	pulsed-wave Doppler
SM	Schrittmacherrhythmus

sog.	sogenannt
STS-Score	Society-of-Thoracic-Surgeons-Score
SR	Sinusrhythmus
TAVI	transcatheter aortic valve implantation
TEE	transesophageal echocardiography
TIA	transitorische ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern
VIV	valve-in-valve
V_{\max}	maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit
vs.	versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VTI	velocity time integral
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Aortenklappenstenose

1.1.1. Definition

Die Aortenklappenstenose ist eine erworbene oder angeborene Verengung des linksventrikulären Auswurftraktes. Sie manifestiert sich während der Systole in einer Druckdifferenz zwischen dem linken Ausflusstrakt und der Aorta [1].

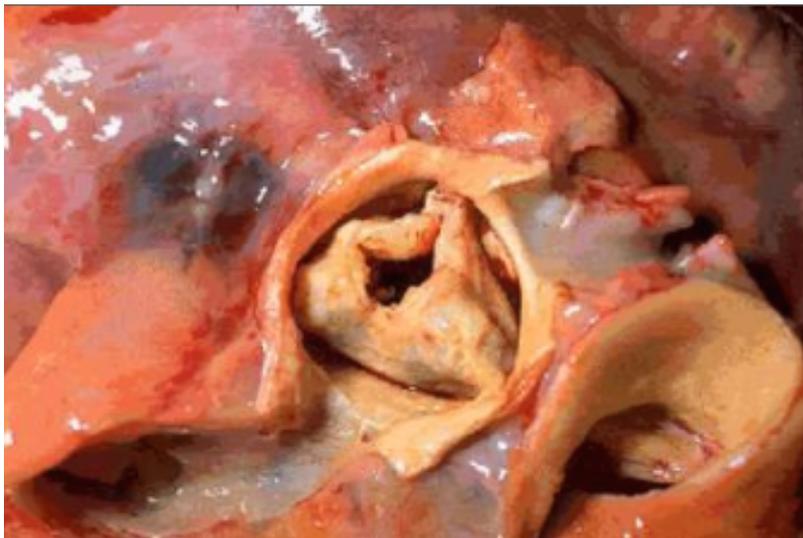


Abb. 1: Makroskopische Erscheinung einer Aortenklappenstenose [2]

1.1.2. Epidemiologie

In den industrialisierten Ländern stellt die Aortenklappenstenose das häufigste erworbene Herzklappenvitium dar. Verursacht wird sie in erster Linie durch eine degenerative und kalzifizierende Veränderung der Taschenklappen, die insbesondere im fortgeschrittenen Lebensalter eine zunehmende Inzidenz aufweist [3]. Im Rahmen der „Cardiovascular Health Study“ (CHS), einer populationsbasierten, prospektiven Kohortenstudie aus den USA, wurden 5201 Patienten im Alter von über 65 Jahren echokardiographisch untersucht. Bei 26 % der Studienteilnehmer konnte eine Aortenklappensklerose diagnostiziert werden [4]. Hierunter versteht man echokardiographisch eine progressive Klappenverdickung, jedoch noch ohne relevanten Druckgradienten. Es zeigt sich eine erschwerte Klappenöffnungsbewegung mit konsekutiver Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes [5]. 10 % der Patienten mit Aortenklappensklerose entwickeln im Verlauf eine hämodynamisch relevante Aortenklappenstenose [6], 2 % davon eine hochgradige [4, 7, 8].

1.1.2.1. Ätiologie

Die Ätiologie der Aortenklappenstenose unterzog sich mit der Jahrhundertwende einem Wandel. Aufgrund einer Verbesserung der medizinischen Versorgung ist in den Industrienationen die Prävalenz rheumatischer Herzerkrankungen mit 0,3 auf 1000 Einwohner signifikant niedriger als in Subsahara-Afrika. Hier ist eine Prävalenz von 5,7 auf 1000 Einwohner beschrieben. Gleichzeitig steigt in den Industrienationen durch die demographische Entwicklung mit zunehmender Lebenserwartung die Inzidenz an degenerativen Klappenvitien [9].

1.1.2.2. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose

Trotz steigender Prävalenz im hohen Alter weisen 25-45 % aller über 80-Jährigen keine Anzeichen einer Aortenklappensklerose auf [10]. Die CHS beschrieb klinische Risikofaktoren, die den Prozess fibrotischer Ablagerungen und damit das Fortschreiten der Aortenklappensklerose beschleunigen [11]. Als Prädiktoren zeigten sich neben dem steigenden Alter das männliche Geschlecht (zweifach erhöhtes Risiko), Rauchen (35 % Risikosteigerung) sowie Bluthochdruck (20 % Risikosteigerung) [8]. In weiteren Studien wurden erhöhte CRP-Werte, Niereninsuffizienz und Hyperkalzämie mit einer Aortenklappenstenose in Verbindung gebracht [12, 13]. Anhand der genannten Risikofaktoren wird ersichtlich, dass der Entstehungsprozess der AS starke Ähnlichkeiten zur Ätiologie der Arteriosklerose aufweist [14].

1.1.2.3. Kongenitale Aortenklappenstenose

Mit einer Inzidenz von ein bis zwei Prozent in der Gesamtbevölkerung ist die bikuspidale Aortenklappe die häufigste Form der kongenitalen Anomalien des Herzens [15]. Eine bikuspidale Aortenklappe ist dadurch charakterisiert, dass sie nur zwei, oft unterschiedlich große Taschenklappen aufweist [16]. Die bikuspidale Aortenklappe kann isoliert oder mit anderen angeborenen Herzfehlern, wie insbesondere einer Aortenisthmusstenose, einem Ventrikelseptumdefekt oder auch einem offenen Ductus arteriosus Botalli einhergehen. Die Taschenklappen der bikuspidalen Aortenklappe sind zunächst sehr mobil, verkalken allerdings im Laufe der Jahre fortschreitend. Eine zunehmende mechanische Belastung begünstigt inflammatorische Prozesse, Fibrose und Lipidablagerungen an den Taschenrändern. 30-40 %

der Patienten mit bikuspider Aortenklappe entwickeln eine hämodynamisch relevante Aortenklappenstenose. Erste Veränderungen an der Klappe beginnen in der Regel im 2. Lebensjahrzehnt. Kalzifikationen sind im 4. Lebensjahrzehnt nachweisbar und erste Symptome treten meist zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auf [17].

Passik et al. untersuchten 646 Patienten, die an der Mayo Clinic im Zeitraum von 1981 bis 1985 eine konventionelle Aortenklappenprothese erhielten. 50 % der Patienten unter 70 Jahren wiesen präoperativ eine verkalkte bikuspidale Aortenklappe auf. Bei den über 70-Jährigen hingegen lag präoperativ am häufigsten eine degenerativ veränderte Aortenklappe vor (Abb. 2).

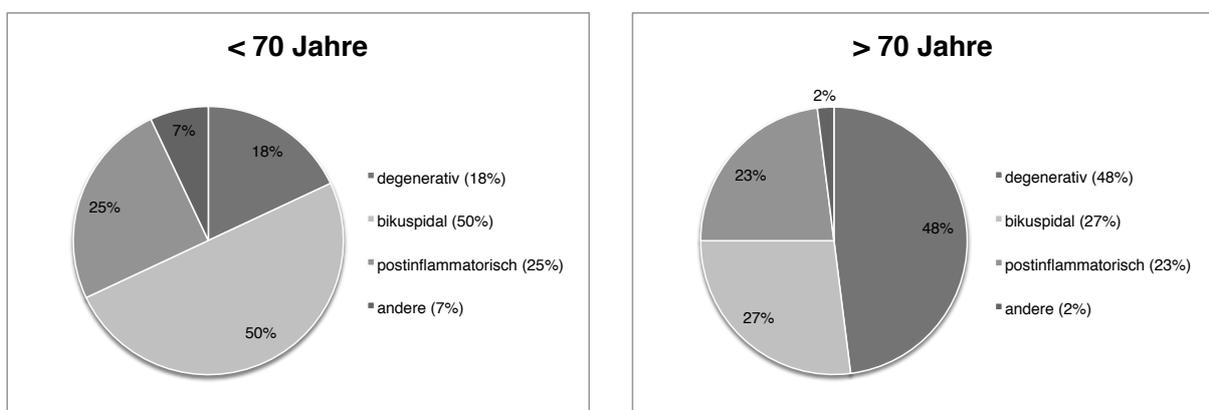


Abb. 2: Prozentuale Aufteilung der Ätiologie der Aortenklappenstenose eingeteilt in zwei Altersgruppen. Modifiziert nach Passik et al. [18]

1.1.3. Pathophysiologie der Aortenklappenstenose

Ursächlich für die pathophysiologischen Veränderungen bei der Aortenklappenstenose sind zunächst eine zunehmende Kalzifikation und eine dadurch eingeschränkte Mobilität der Klappe. Daraus resultiert eine Verkleinerung der Klappenöffnungsfläche mit einem konsekutiv erhöhten Strömungswiderstand und Druckgradienten an der Aortenklappe. Dies führt zu einer Vergrößerung der systolischen Druckdifferenz zwischen linker Kammer und Aorta. Als Kompensationsmechanismus wird die gesteigerte Nachlast durch eine verstärkte Kammerkontraktion und damit einem erhöhten systolischen Druck überwunden. Aufgrund der Druckbelastung des linken Ventrikels entwickelt sich eine konzentrische Hypertrophie des Myokards, wodurch noch über Jahre ein ausreichendes Herzzeitvolumen ausgeworfen werden kann [19]. Symptome einer Aortenklappenstenose sind hierbei erst bei einer Öffnungsfläche von weniger als 1 cm^2 zu erwarten [20]. Im Verlauf resultiert der zunehmende intrakavitäre Druck in einer Linksherzdilatation mit abnehmendem Schlagvolumen. Die

Kompensationsmechanismen versagen und die Patienten werden symptomatisch. Die intrakardiale Bindegewebsvermehrung hat eine diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels zur Folge mit konsekutivem Rückstau in den Lungenkreislauf. Die betroffenen Patienten leiden an Dyspnoe sowie einer allgemeinen Leistungsminderung. Bei steigendem linksventrikulärem Druck und zunehmender Myokardhypertrophie entwickelt sich ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch des Myokards. Ebenso können pektanginöse Beschwerden auftreten und es kann zu Synkopen kommen. Diese sind zum einen dadurch zu erklären, dass das Herzzeitvolumen bei Anstrengung nicht ausreichend gesteigert werden kann, was in einer Minderperfusion des Gehirns resultiert. Zum anderen führt die Aktivierung linksventrikulärer Barorezeptoren zu einer peripheren Vasodilatation mit daraus resultierendem Blutdruckabfall [21].

1.1.4. Einteilung der Aortenklappenstenose

Die gesunde Aortenklappe hat eine Öffnungsfläche zwischen 2 und 4 cm² [22]. Bei einer Reduktion der Klappenöffnungsfläche von über 50 % entsteht ein manifester Druckgradient mit relevanter Flussbeschleunigung. Man spricht von einer hämodynamisch relevanten Stenose. Die Klassifikation des Schweregrades der AS erfolgt anhand der Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) [3, 23] sowie des American College of Cardiology (ACC) [24] in leicht-, mittel- und hochgradig. Hierbei liegt nach der Einteilung der europäischen Gesellschaft eine hochgradige AS bei einer KÖF von < 1,0 cm² und einem mittleren Gradienten von > 50 mmHg vor, wohingegen nach der amerikanischen Gesellschaft eine hochgradige AS ab einem mittleren Gradienten von > 40 mmHg besteht.

	KÖF (cm ²)	Mittelgradient (mmHg)	V _{max} (m/s)
leichte AS	>1,5	<30	2,6-2,9
mittelgradige AS	1,0-1,5	30-50	3,0-4,0
schwere AS	<1,0	>50	>4,0

Tab. 1: Graduierung der Aortenklappenstenose nach der European Society of Cardiology (ESC). AS (Aortenklappenstenose), KÖF (Klappenöffnungsfläche), V_{max} (maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit)

	KÖF (cm ²)	Mittelgradient (mmHg)	V _{max} (m/s)
leichte AS	>1,5	<20	2,6-2,9
mittelgradige AS	1,0-1,5	20-40	3,0-4,0
schwere AS	<1,0	>40	>4,0

Tab. 2: Graduierung der Aortenklappenstenose nach dem American College of Cardiology (ACC).
AS (Aortenklappenstenose), KÖF (Klappenöffnungsfläche), V_{max} (maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit)

1.1.5. Low-Gradient-Aortenklappenstenose

An dieser Stelle ist differentialdiagnostisch noch die Low-Gradient-Aortenklappenstenose zu nennen. Sie ist charakterisiert als hochgradig eingeschränkte KÖF von $< 1 \text{ cm}^2$, einem transvalvulären Gradienten von unter 30 mmHg sowie einer eingeschränkten Ejektionsfraktion (EF) von unter 40 % [25].

1.1.6. Paradoxe low-flow, low-gradient Aortenstenose

Als neu beschriebene Form grenzt sich hier die sogenannte paradoxe low-flow, low-gradient Aortenklappenstenose ab, charakterisiert durch eine hochgradig eingeschränkte KÖF, einem mittleren Druckgradienten von unter 40 mmHg sowie einem reduziertem Schlagvolumen bei normwertiger EF [26].

1.2. Aortenklappeninsuffizienz

Die Aortenklappeninsuffizienz ist als unzureichende Koaptation der Taschenklappen und daraus resultierend einer Regurgitation von Blut aus der Aorta in den linken Ventrikel definiert. Die dadurch entstehende Volumenbelastung kann zunächst über ein erhöhtes enddiastolisches Volumen kompensiert werden. Im Verlauf kommt es nach jahrelangem, durch den linksventrikulären Funktionserhalt bedingten asymptomatischen Stadium zu einer exzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels [27]. Eine Aortenstenose ist in bis zu 75 % der Fälle mit einer Aorteninsuffizienz vergesellschaftet. Dies wird als kombiniertes Aortenklappenvitium bezeichnet.

1.3. Diagnostik der Aortenklappenstenose

Die Erkrankung der Aortenklappenstenose verläuft meist über Jahre asymptomatisch [23]. Bei fortschreitender Erkrankung werden die Patienten symptomatisch: Angina pectoris, Schwindel, Synkopen und Zeichen der Herzinsuffizienz treten auf, alleine oder in Kombination. Diverse Studien konnten zeigen, dass sich die Präsenz dieser Symptome, vor allem in Kombination, ungünstig auf Prognose und Mortalität auswirkt [28]. Ein Jahr nach Symptombeginn ist die Mortalität mit 38 % beschrieben, nach 5 Jahren mit 68 % [29].

In der körperlichen Untersuchung kann sich in der Palpation der Pulse ein sog. Pulsus parvus et tardus zeigen, welcher einen weichen Puls mit niedriger Anstiegssteilheit und verspätetem Maximum beschreibt. In der Auskultation imponiert in der Regel ein spindelförmiges, raues Systolikum mit punctum maximum im 2. Interkostalraum rechts parasternal mit Fortleitung in Arteria carotis communis. Im EKG können sich bei fortgeschrittener Stenose Linksherzhypertrophiezeichen als Ausdruck der Druckbelastung zeigen [25].

1.3.1. Diagnostik der Aortenklappeninsuffizienz

Bei der Aortenklappeninsuffizienz ist das führende Symptom die Dyspnoe. Charakteristisch sind in der körperlichen Untersuchung große Blutdruckamplituden. Daraus resultiert eine schnelle, steil ansteigende Pulsqualität, ein sog. Pulsus celer et altus. In der Auskultation findet sich ein frühes, unmittelbar auf den 2. Herzton folgendes Diastolikum mit Decrescendogeräusch. Die apparative Diagnostik gleicht der bei der Aortenklappenstenose. Im EKG können sich ebenfalls Linksherzhypertrophiezeichen mit betonten Q-Zacken, als Ausdruck der Volumenhypertrophie zeigen [25].

1.3.2. Die Echokardiographie als diagnostischer Goldstandard

Die zweidimensionale Echokardiographie etablierte sich als Schlüsseltechnik sowohl bei der Diagnose als auch zur Prognose und Bestimmung des Schweregrades von Herzklappenerkrankungen. Die ESC empfiehlt die Durchführung bei jedem Patienten mit Herzgeräusch, wenn eine Herzklappenerkrankung vermutet wird [23]. Anhand der echokardiographisch bestimmten Klappenöffnungsfläche und des Druckgradienten lässt sich der Schweregrad der Stenose quantifizieren. Die Quantifizierung von Herzklappeninsuffizienzen anhand objektiver Parameter ist deutlich schwieriger.

1.4. Therapiemöglichkeiten

1.4.1. Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der Aortenklappenstenose stellt eine rein symptomatische Therapie dar und hat keinen Einfluss auf die Progression der Erkrankung. Beispielsweise konnten Cowell et al. zeigen, dass die Verabreichung von intensivierter Statintherapie bei kalzifizierender Aortenklappenstenose weder das Fortschreiten der Erkrankung verhindern, noch seine Regression induzieren konnte [30]. Zur Verbesserung der Symptomatik eignet sich die Herzinsuffizienzmedikation: ACE-Hemmer, Diuretika, Betablocker und Angiotensin-Rezeptor-Blocker.

1.4.2. Konventioneller Aortenklappenersatz

Der operative Aortenklappenersatz ist der häufigste Eingriff in der Herzklappenchirurgie. Erstmals konnte er 1960 von Harken et al. nach Einführung der Herz-Lungen-Maschine erfolgreich durchgeführt werden [29]. Die perioperative Letalität eines isolierten chirurgischen Aortenklappenersatzes ist gering und liegt bei ein bis drei Prozent [3, 31]. Sie ist in erster Linie von Komorbiditäten abhängig. Hohes Lebensalter, Linksherzversagen, kein Sinusrhythmus, Notfallindikation und erhöhte Serumkreatininwerte finden sich als prächirurgische prädiktive Faktoren für eine erhöhte Mortalität [32, 33]. Zudem stellen sowohl die Entnahme der verkalkten Klappe als auch der Einsatz der extrakorporalen Zirkulation perioperativ ein erhöhtes Risiko für einen Apoplex und Einschränkungen kognitiver Funktionen dar. Daneben kann die extrakorporale Zirkulation zu einer Minderperfusion lebenswichtiger Organe und zu Mikroembolisationen führen [34].

1.4.2.1. Technik

Die Eröffnung des Thorax erfolgt mittels einer Sternotomie oder minimal-invasiv über eine obere Teilsternotomie oder anterolaterale Minithorakotomie. Der Eingriff wird unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Am durch Kardioplegie und Hypothermie stillgelegten Herzen wird die Aorta ascendens eröffnet und die Aortenklappe dargestellt. Anschließend werden die Taschenklappen vom Annulus abgetrennt und Verkalkungen des Klappenrings entfernt. Nach erfolgtem Debridement wird die Klappenprothese mit filzunterstützten Nähten im Klappenring fixiert.

1.4.2.2. Indikationen

Gemäß den Leitlinien stellt der operative Aortenklappenersatz eine Klasse-I-Empfehlung dar und gilt damit als Goldstandard der Behandlung der hochgradigen und symptomatischen Aortenklappenstenose. In zahlreichen Studien zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate bei Patienten mit AKE im Vergleich zur medikamentösen Therapie (87 % vs. 21 % in der 3-Jahres-Überlebensrate) [35]. Die Indikationen hierfür finden sich in den Leitlinien der European Society of Cardiology:

Indikation	Empfehlungsklasse	Evidenzgrad
Patienten mit symptomatischer, hochgradiger AS	I	B
Patienten mit hochgradiger AS und zeitgleicher Operation an den Koronararterien, der Aorta ascendens oder einer anderen Herzklappe	I	C
Asymptomatische Patienten mit hochgradiger AS und eingeschränkter systolischer LV-Funktion (LVEF < 50 %) ohne anderweitige Ursache	I	C
Asymptomatische Patienten mit hochgradiger AS und pathologischen belastungsabhängigen Symptomen, die durch die AS resultieren	I	C

Tab. 3: Indikationen für den operativen Aortenklappenersatz.

Modifiziert nach [23]

Darüber hinaus existieren weitere Indikationen mit Empfehlungsgrad II, bei denen ein AKE erwogen werden sollte, auf die hier nicht weiter eingegangen wird. Die Entscheidung zum AKE bei Patienten mit low-flow, low-gradient AS sollte anhand der klinischen Einschätzung des Patienten unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Grad der Klappenkalzifizierung, sowie Erfolgsaussichten der Revaskularisation erfolgen.

1.4.3. Ballonvalvuloplastie

An dieser Stelle ist ergänzend noch die Ballonvalvuloplastie zu nennen. Diese kommt nur als Überbrückungsmaßnahme bei kritisch kranken, hämodynamisch instabilen Patienten zum Einsatz. Ziel ist es, mittels eines Ballonkatheters die Taschen der Aortenklappe aufzudehnen, um die Aortenklappenöffnungsfläche zu vergrößern. Sie dient als kurzzeitige, symptomatische Verbesserung und geht jedoch mit einer Mortalität von bis zu 14 % [36], einer periprozeduralen Komplikationsrate von > 10 % sowie einer hohen Anzahl an Restenosen nach 6-12 Monaten einher [37], so dass von einem rein palliativen Charakter auszugehen ist. Zusammenfassend zeigten Langzeitergebnisse aufgrund der Restenose-Rate sowie periinterventioneller Mortalität keinen Überlebensvorteil der natürlichen Progression der Erkrankung gegenüber [38, 39].

1.4.4. Perkutane Aortenklappenimplantation

Trotz Progredienz und schlechter Prognose der Aortenklappenstenose erhalten 31 % der Patienten über 75 Jahre aufgrund von fortgeschrittenem Alter, Komorbiditäten oder linksventrikulärer Dysfunktion keine operative Versorgung der Erkrankung [40]. Mit dem Ziel der Entwicklung einer Alternative für Patienten, die wegen eines erhöhten perioperativen Risikos keinen konventionellen AKE durchlaufen können, führte Alain Cribier 1986 bereits die erste Ballonvalvuloplastie durch. Daraus entwickelte er die Vision, eine biologische Aortenklappenprothese an einem Stent versehen über einen Katheter bis zum Ort der Implantation, dem Aortenklappenannulus, vorzuschieben. Im Jahre 2002 führte er die perkutane Aortenklappenimplantation das erste Mal beim Menschen durch [41]. Die Klappe aus Rinderperikard wurde über einen antegraden transeptalen Zugangsweg durch die rechte Vena femoralis vorgeschoben und auf Höhe der erkrankten nativen Klappe implantiert. Der antegrade Zugangsweg wurde mit der Zeit aufgrund von gehäuften Komplikationen durch den retrograden Zugang ersetzt [42]. Seit der Erstimplantation durch Alain Cribier zeigt sich eine exponentielle Zunahme der perkutanen Aortenklappenimplantationen (Abb.3). 2013 überstieg die Anzahl an perkutanen Aortenklappenimplantationen erstmals die der konventionell durchgeführten, wobei die chirurgischen Aortenklappeneingriffe lediglich eine leichte Abnahme zeigen. Der transfemorale Zugangsweg verzeichnet hierbei den steilsten Anstieg.

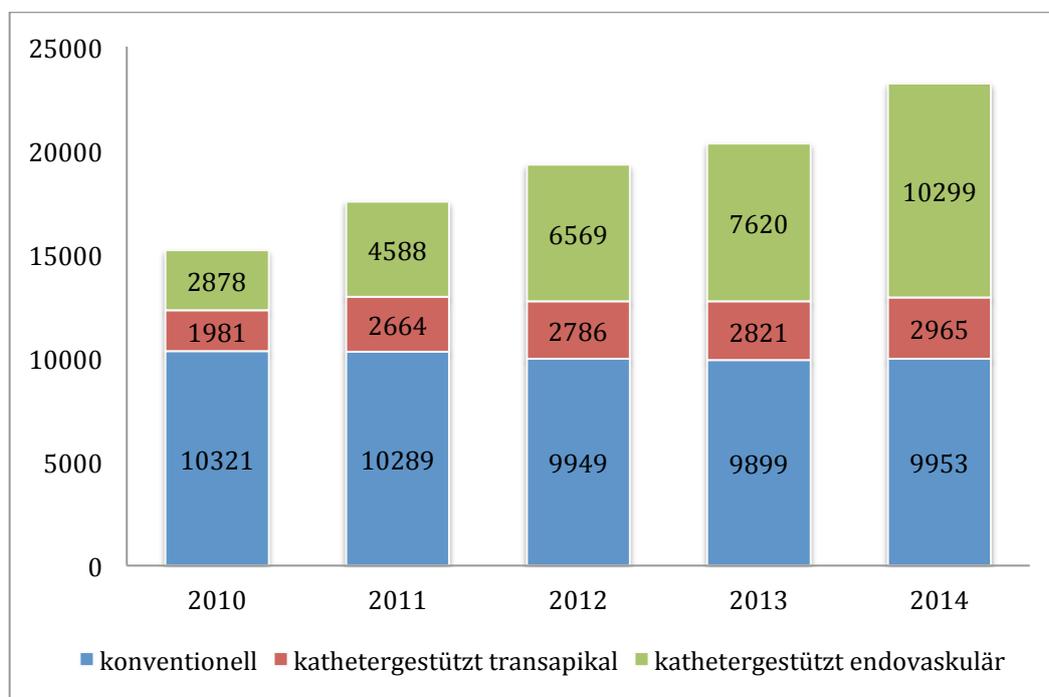


Abb. 3: Anzahl der isolierten chirurgischen, endovaskulären oder transapikalen Aortenklappeneingriffe in den Jahren 2010 bis 2014.

Modifiziert aus AQUA Qualitätsreport 2014 [43]

Die PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER valves) Studie war die erste prospektive, randomisierte Studie zur Implantation kathetergestützter perkutaner Aortenklappen. Hierbei wurden in der sog. „Kohorte B“ 358 inoperable Patienten randomisiert der symptomatischen, medikamentösen Therapie oder der TAVI zugeteilt. Primärer Endpunkt war die Gesamtmortalität nach einem Jahr. Hinsichtlich der Mortalität (30,7 % vs. 50,7 %, $p < 0,001$) und der Symptome zeigte sich die TAVI der konventionellen Therapie signifikant überlegen. Die Ergebnisse der PARTNER B Studie zeigten, dass TAVI die Therapie der Wahl ist bei Patienten, die für den chirurgischen Aortenklappenersatz nicht in Frage kommen [44].

Nichtsdestotrotz befand sich die perkutane Klappenimplantation zum Zeitpunkt der Studie in den Anfängen ihrer Etablierung. Sie wird im „Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur kathetergeführten Klappenintervention“ 2009 [45] nur für Patienten über 75 Jahren, die einen EuroSCORE > 20 bzw STS-Score > 10 aufweisen oder unter einer Thoraxdeformität sowie einer Porzellanaorta leiden, empfohlen.

1.4.4.1. Transapikaler Zugang

Nachdem sich der transfemorale Zugangsweg bereits 2002 etablierte, konnten Lichtenstein et al. 2006 die erste Aortenklappenimplantation antegrad von transapikal durchführen [46]. Hierbei erfolgt die Platzierung der Aortenklappe über eine linksseitige anterolaterale Minithorakotomie von 6-8 cm im 5. oder 6. Interkostalraum. Dieser Zugangsweg ist für Patienten geeignet, bei denen durch eine schwere pAVK, Gefäßdurchmesser der Iliakalgefäße unter 6 mm, starke Kalzifizierungen oder thrombotische Auflagerungen der Aorta ein transfemorales Zugangsweg ungeeignet ist.

Bei der transapikalen Aortenklappenimplantation erfolgt zunächst die Punktion der linken A. und V. femoralis mit Einführen eines Führungsdrahtes über die Vene bis zum rechten Vorhof und eines sog. Pigtail-Katheters bis in die Aorta ascendens. Hierüber wäre im Falle einer Komplikation das Anbringen einer extrakorporalen Zirkulation oder ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung) möglich. Anschließend wird das Perikard über eine Minithorakotomie eröffnet und am Apex des linken Ventrikels zwei Tabaksbeutel- oder U-Nähte angebracht. Zur Durchführung des sog. „Rapid-Pacing“ sowie zur postoperativen Überwachung und Schrittmacherstimulation bei AV-Blockierungen wird eine epikardiale Schrittmachersonde angebracht oder eine transvenöse Sonde platziert. Die Punktion des Apex

sowie das Einführen eines Führungsdrahtes antegrad durch die stenotische Aortenklappe erfolgt unter Durchleuchtung. Mittels Seldinger-Technik wird eine Schleuse sowie ein steifer Führungsdraht eingeführt. Zur Erleichterung der Passage des Katheters durch die stenosierte Klappe kann in Einzelfällen vor der eigentlichen Prothesenimplantation eine Valvuloplastie durchgeführt werden. Dies erfolgt unter ventrikulärem Rapid-Pacing: die Kammerfrequenz wird auf bis zu 220 Schläge pro Minute stimuliert und damit ein Druckabfall und kurzzeitiges Erliegen des linksventrikulären Auswurfs induziert (Abb.4). Dieses Vorgehen ermöglicht eine stabile Positionierung des Ballons. Nach Zurückziehen des Ballonkatheters wird entlang des Führungsdrahtes die auf einen weiteren Katheter montierte und zusammengefaltete Klappe mit Hilfe einer großkalibrigen Schleuse eingebracht und auf Höhe des Aortenannulus positioniert. Die Prothese wird dann unter wiederholtem Rapid-Pacing und Balloninflation implantiert. Die native Klappe wird hierbei an den Rand gedrängt. Die korrekte Position der Prothese wird auch hier mittels angiographischer Darstellung der Koronararterien und der Aortenwurzel erreicht und ein TEE hilft bei der Detektion eines möglichen paravalvulären Lecks. Die Prothese kann anschließend mit Hilfe des Ballons nachjustiert oder expandiert werden. Nach erfolgreicher Positionierung der Klappe wird die apikale Schleuse entfernt und der Ventrikel mittels der vorgelegten Nähte verschlossen.

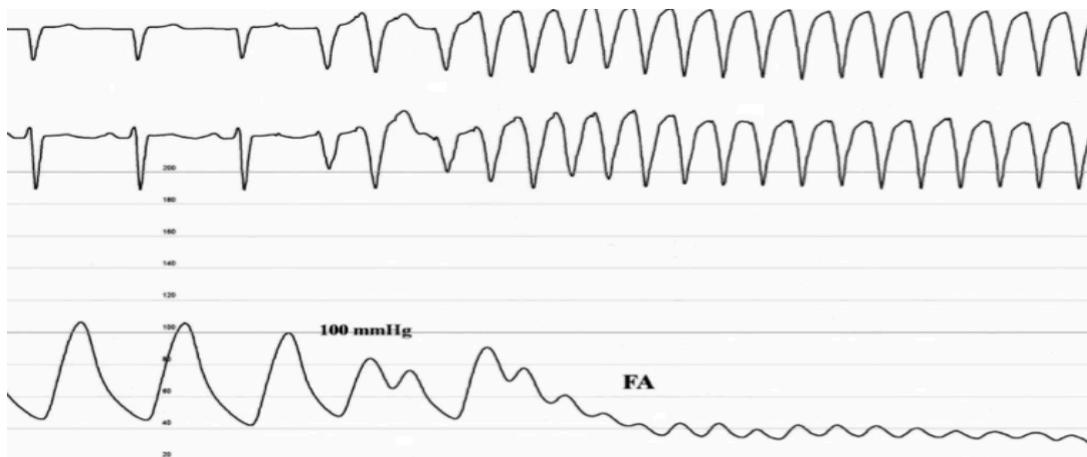


Abb. 4: Hämodynamische Auswirkungen des Rapid-Pacing.

Modifiziert nach [42]. Durch die tachykarde Schrittmacherstimulation (in der EKG-Ableitung oben sichtbar) zeigt sich unten in der arteriellen Druckkurve ein Sistieren des linksventrikulären Auswurfs, was eine Stabilisierung des Valvuloplastieballons und Positionierung der Prothese ermöglicht

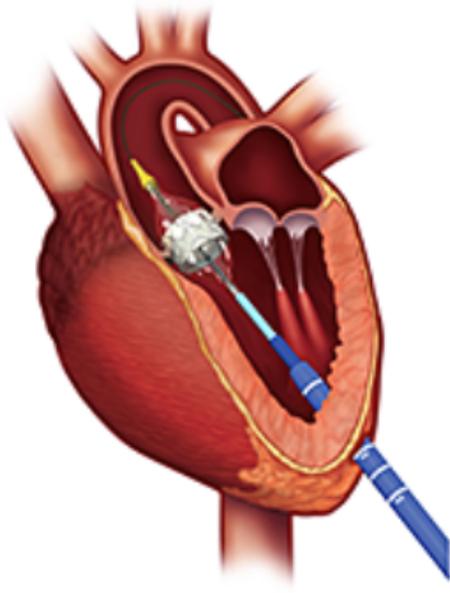


Abb. 5: Transapikale Klappenimplantation schematisch in expandiertem Zustand.
(Mit freundlicher Genehmigung von Edwards Lifesciences,USA)

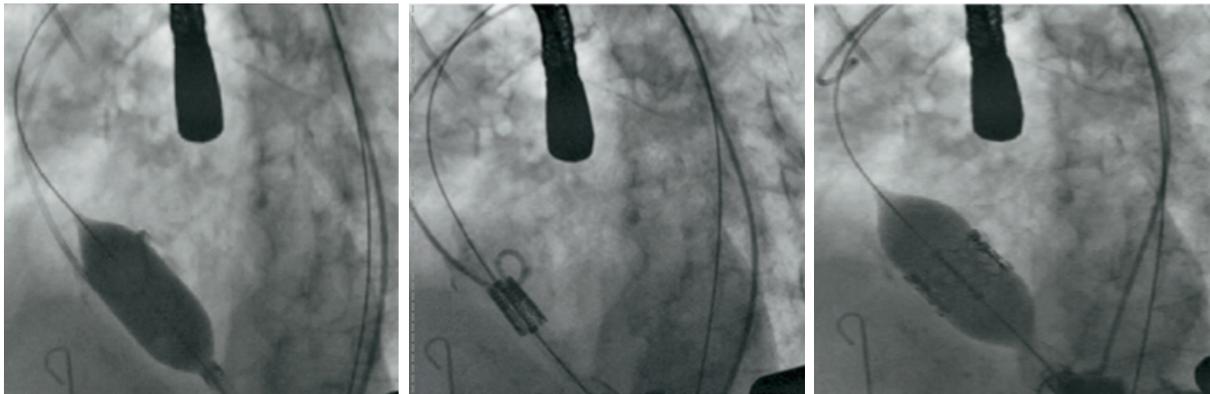


Abb. 6: Transapikale Implantation der Prothese unter fluoroskopischer Bildgebung.
Valvuloplastie, Positionierung der Prothese auf Höhe des Aortenannulus und Implantation der Prothese, modifiziert nach [47]

1.4.4.2. Transfemoraler Zugang

Beim transfemoralem Zugangsweg erfolgt die Einführung des klappentragenden Stents retrograd über die A. femoralis. Vorbereitend wird venös ein temporäres Schrittmachersystem implantiert. Ausgehend von der A. femoralis wird zunächst eine Schleuse gelegt. Hierüber wird anschließend mit einem Führungsdraht retrograd die Aortenklappe passiert und unter Rapid-Pacing durch eine Ballonvalvuloplastie dilatiert [42]. Das weitere Prozedere gestaltet sich analog zum transapikalen Verfahren.

1.4.4.3. Transaxillärer Zugang

Ein weiterer Zugangsweg für die transluminale Aortenklappenimplantation ist der transaxilläre Zugang. Voraussetzung für diesen Zugangsweg ist, wie bei der transfemorale Implantation, ein Gefäßdurchmesser von mindestens 6 mm. Nach chirurgischer Freilegung der A. axillaris erfolgt die Punktion und das weitere Vorgehen analog zur transfemorale Klappenimplantation [48].

1.4.4.4. Transaortaler Zugang

Der transaortale Zugang wird entweder über eine obere Teilsternotomie (5–6 cm Inzision vom Jugulum zur 3. Rippe) oder eine rechte Minithorakotomie (im rechten 2. Interkostalraum) durchgeführt. Es erfolgt die direkte Punktion der Aorta ascendens und Implantation der Klappe in Seldinger-Technik [49].

1.4.4.5. Klappenprothesen

Von 2008 bis 2012 wurden an unserem Zentrum drei verschiedene zugelassene und CE zertifizierte Prothesentypen verwendet.

SAPIEN-Prothese, Edwards Lifesciences, USA

Die SAPIEN-Bioprothese der Firma Edwards eignet sich für den antegraden (transapikal) und retrograden (transfemorale, transaxillär oder transaortale) Zugangsweg. Die Prothese bestand bis 2009 aus einer auf einen Stahlstent montierten Rinderperikardklappe. Mit der darauf folgenden Generation, der SAPIEN-XT, wurde der Stahlstent durch ein Kobalt-Chrom-Stentgerüst ausgetauscht. Die Prothese wird über eine Ballondilatation entfaltet. Bei der Positionierung muss eine zu hohe Implantation vermieden werden, da es sonst zur Einschränkung der Koronarperfusion kommen kann. Es wurden alle drei verfügbaren Klappengrößen implantiert: Größe 23, die sich für einen Annulusdurchmesser von 18-21 mm eignet, Größe 26 für einen 21-25 mm großen Annulusdurchmesser und die Größe 29 für einen 24-27 mm großen Annulusdurchmesser. Letztere erhielt nach einer Zulassungsstudie 2010, 2011 die CE-Kennzeichnung und stand ausschließlich für den transapikalen Zugangsweg zur Verfügung. Das aktuellste Modell von Edwards, die SAPIEN-3, kennzeichnet sich durch einen sog. outer skirt, einer Einfassung bestehend aus Polyethylenterephthalat, der den

Klappenrahmen umringt und das Auftreten paravalvulärer Insuffizienzen minimieren sowie eine einfachere Positionierung ermöglichen soll.



Abb. 7: Edwards Sapien-XT-Prothese.
(Mit freundlicher Genehmigung der Firma Edwards Lifesciences , USA)

CoreValve-Prothese, Medtronic, USA

Die CoreValve-Prothese der Firma Medtronic eignete sich zu Beginn ausschließlich für den retrograden Zugangsweg und war für den transapikalen Zugangsweg nicht gebräuchlich. Sie besteht aus einem Nitinol-Stent mit einer Klappe aus Schweineperikard. Durch die Eigenschaften des Metalls Nitinol, sich temperaturabhängig zu verformen und bei Körpertemperatur wieder seine Ausgangsform einzunehmen, hat die Prothese die Fähigkeit sich selber zu expandieren [50]. Ihr Gitternetz ermöglicht einen unbeeinträchtigten Koronarfluss.



Abb. 8: CoreValve-Prothese.
(Mit freundlicher Genehmigung der Firma Medtronic, USA)

JenaValve Prothese, JenaValve Technology, Deutschland

Bei der JenaValve Prothese handelt es sich um eine Schweine-Aortenklappe mit selbstexpandierendem Stent aus Nitinol. Der Stent weist drei Bügel auf, die sich nach der Implantation im Sinus der nativen Aortenklappe verankern. Hierdurch wird die Kommissur der Prothese auf die Kommissur der nativen Herzklappe gebracht und so eine anatomisch korrekte Positionierung sichergestellt, ohne dass Rapid-Pacing angewandt wird. Damit wird eine Verlegung der Koronarostien oder eine Dislokation der Prothese in den linken Ventrikel weitestgehend verhindert [51].



Abb. 9: JenaValve-Prothese.
(Mit freundlicher Genehmigung der Firma JenaValve Technology, Deutschland)

1.4.4.6. Komplikationen

Eine von Prateek et al. durchgeführte Metaanalyse zu Komplikationen, die im Rahmen einer perkutanen Klappenimplantation auftreten können, beinhaltet die Ergebnisse aus 49 Studien, die insgesamt 16063 Patienten repräsentieren [52]. Die hierbei genannten Komplikationen sind unter anderem:

- Permanente Schrittmacherimplantation

Die Notwendigkeit einer permanenten Schrittmacherimplantation bei AV-Blöcken stellt die häufigste Komplikation (13,1 %) dar. Aufgrund der anatomischen Lage des atrioventrikulären Reizleitungssystems an der Aortenklappe wird bei der perkutanen Implantation der Prothese häufiger eine Schrittmacherversorgung notwendig. Bei Patienten, die die CoreValve-Prothese erhielten, war die Rate der

Schrittmacherimplantationen 5-mal höher als für jene mit SAPIEN-Klappe (25,2 % vs. 5,0 %; $p < 0,001$). Dies ist damit zu erklären, dass sich die CoreValve-Prothese weiter in den linksventrikulären Ausflusstrakt erstreckt und damit auch im Ventrikelseptum Erregungsbahnen beeinträchtigen kann [53, 54].

- **Schlaganfall**

Die gesamtheitliche Inzidenz an früh aufgetretenen Schlaganfällen betrug bei 46 Studien mit 12418 Patienten 2,9 % (CI 2,4 % bis 3,4 %). Dabei gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Art der Klappenprothese oder dem Zugangsweg. Gründe für das Auftreten eines Apoplex stellen Plaqueembolisationen, Klappenthrombosen, sowie Vorhofflimmern dar [55].

- **Vaskuläre Komplikationen**

In 36 Studien mit 9977 Patienten betrug die Gesamtrate der vaskulären Komplikationen nach TAVI 10,4 %. Diese traten signifikant häufiger beim transarteriellen Zugangsweg auf als beim transapikalen (14,2 % vs. 3,4 %; $p < 0,001$). Je nach Zugangsweg entstehen unterschiedliche Verletzungsmuster: für transfemorale Eingriffe sind Femoralisgefäßkomplikationen wie klinisch relevante Hämatome, Gefäßrupturen und -verschlüsse sowie die Entwicklung von falschen Aneurysmen und Wundinfektionen beschrieben [56]. Beim transapikalen Zugang können nach der Implantation Blutungen, Wundheilungsstörungen, linksventrikuläre Aneurysmen sowie Hypo- oder Akinesien des Apex auftreten. Zur Minimierung größerer Blutungskomplikationen wurden kleinere Schleusen- und Kathetersysteme entwickelt.

- **Nierenersatzverfahren**

Die Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren bei akutem Nierenversagen war in 29 Studien mit 7215 Patienten mit 4,9 % beschrieben und signifikant häufiger beim transapikalen Zugangsweg (8,2 % vs. 2,8 %; $p < 0,001$).

- **Aorteninsuffizienz**

Die Rate an moderater bis schwerer Aortenregurgitation nach TAVI war 4,5 % (CI 3,0 % bis 6,4 %). Der transapikale Zugangsweg zeigte geringere Raten (1,4 %) als der transarterielle (4,6 %), dies erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,059$). Paravalvuläre Insuffizienzen können aufgrund von schweren Kalzifikationen der

nativen Klappe und damit unzureichender Stentexpansion, Prothesen-Annulus-Mismatch oder zu hoher bzw. zu tiefer Implantation auftreten.

- **Weitere Komplikationen**

An weiteren, selten auftretenden Komplikationen wurden beschrieben: Klappenembolisation (1,3 %), Myokardinfarkt (1,1 %), Koronararterienobstruktion (0,8 %). Valve-in-Valve-Implantationen waren bei 2,2 % vonnöten und Konversionen zur Operation am offenen Herzen bei 1,2 %.

1.5. Präoperative Risikostratifizierung

Die Wahl der Herzklappentherapie sollte individuell entschieden werden und die Risikostratifizierung gemeinsam in einer interdisziplinären Diskussion erfolgen. Hierbei können Risikoscores wie der logistische EuroSCORE oder der STS-Score zur Beurteilung des operativen Risikos nützlich sein, da sie eine validierte Vorhersagemöglichkeit zur operativen Mortalität bieten [57]. Bei der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) Studie wurden 17 Risikofaktoren berücksichtigt, welche einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tages-Letalität nach herzchirurgischen Operationen haben (Tab. 4) [57].

Risikofaktor	Definition	Score-Punkte
Alter	Ab 60. Lebensjahr pro 5 Jahre	1
Geschlecht	Weiblich	1
COPD	Langzeittherapie mit Bronchodilatoren oder Steroiden (wegen Lungenerkrankung)	1
extrakardiale Arteriopathie	Claudicatio, Karotisverschluss oder > 50 % Stenose, vorausgegangener oder geplanter Eingriff an abdominaler Aorta, Extremitätenarterien oder Karotiden	2
neurologische Dysfunktionen	Schwere Einschränkung der Beweglichkeit oder der täglichen Verrichtungen	2
Reoperation (frühere Herzoperation)	Jede frühere Herzoperation, die mit einer Perikarderöffnung einhergegangen ist, ausgenommen Eingriffe während desselben stationären Aufenthalts	3
Serum Kreatinin	> 200 µmol/l präoperativ	2
aktive Endokarditis	Noch unter Antibiotikatherapie zum OP-Zeitpunkt	3
kritischer präoperativer Status	präoperativer Status: Zustand nach Kammertachykardie-flimmern, Defibrillation, Wiederbelebung, Herzdruckmassage, Beatmung, Katecholamingabe, Einsatz der IABP oder akutes Nierenversagen (Anurie, Oligurie > 10 ml/h)	3
instabile Angina	Gabe von intravenösen Nitraten bis zur Operation	2
LV-Dysfunktion	mittelgradig eingeschränkte LVEF 30-50 %	1
	schlechte LVEF < 30 %	3
kürzlicher Myokardinfarkt	< 90 Tage	2
pulmonale Hypertonie	systolischer Pulmonaldruck > 60 mmHg	2
Notfall	OP vor Beginn des nächsten Werktages	2
Zusatzeingriffe zur Bypassoperation	Größerer kardialer Eingriff anderer Art oder als Zusatz zur Bypassoperation	2
Eingriff an der thorakalen Aorta	Ascendens, Bogen oder Descendens	3
Post-Infarkt-VSD	Ja	4

Tab. 4: Risikofaktoren mit Scorewert bei der Berechnung des EuroSCOREs nach [57].

COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), IABP (intraaortale Ballonpumpe), LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion), VSD (Ventrikelseptumdefekt)

Der numerische EuroSCORE beinhaltet ein Punktesystem für Risikofaktoren, die addiert werden, um daraus das Mortalitätsrisiko bei herzchirurgischen Eingriffen zu berechnen. Er hat die Schwäche, dass bei Hochrisikopatienten die tatsächliche Mortalität unterschätzt wird [58]. Vor dem Hintergrund wurde das logistische EuroSCORE-Modell entwickelt, welches auf Grundlage der logistischen Regression berechnet wird.

1.6. Fragestellung

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation befindet sich in einem Stadium der rasanten Entwicklung und wird aktuell für Patienten mit zu hoch erachtetem perioperativen Risiko für einen konventionellen, operativen AKE, eingesetzt. Studien zur Operationsfähigkeit von Patienten mit Hochrisikoprofil zeigen, dass die TAVI der AKE mindestens ebenbürtig ist [59]. Trotz des rasanten Aufkommens der TAVI mangelt es insbesondere dem transapikalen Zugangsweg an Langzeitergebnissen [60, 61]. Gerade diese Langzeitergebnisse sind von großer Bedeutung, vor allem bei der Gegenüberstellung der Katheter-implantierten Prothese mit der offen-chirurgischen Aortenklappenprothese, deren Haltbarkeit, Komplikationsrate, Art des Versagens und Re-Implantationsraten anhand großer Patientenkollektive und multizentrischer Studien beschrieben ist. Bei der möglichen Ausweitung der Durchführung von TAVI-Eingriffen auf Patienten mit mittelgradig erhöhtem OP-Risiko und damit auch auf ein jüngeres Patientenkollektiv sind Langzeitergebnisse essentiell, bevor auch diesen Patienten die TAVI als Vorzug vor einem AKE ermöglicht werden kann.

Nach den Empfehlungen der American Society of Cardiology stellt die Echokardiographie nicht nur den diagnostischen Goldstandard bei Klappenvitien dar, sondern eignet sich zudem auch als Methode der Wahl zur Evaluierung der Funktion von Klappenprothesen [62].

Die hier vorliegende prospektive, monozentrische, nicht-randomisierte Studie befasst sich mit Langzeitergebnissen von bis zu fünf Jahren nach transapikaler TAVI mit dem Schwerpunkt auf der echokardiographisch evaluierten Klappenfunktion. Die hämodynamische Effizienz der transvaskulären Prothese im Verlauf von bis zu fünf Jahren postoperativ wird dargestellt und diskutiert.

Fragestellung:

1. Wie zeigen sich die hämodynamische Funktion und die Entwicklung der Klappe im zeitlichen Verlauf von bis zu fünf Jahren nach Implantation?
2. Gibt es Hinweise auf eine Verschlechterung der Klappenfunktion und wann tritt diese auf?
3. Wie hoch ist die Inzidenz an paravalvulären Lecks?
4. Gibt es Parameter, die eine Auswirkung auf die perioperative Mortalität nach TAVI haben?
5. Wie ist die Langzeit-Mortalität? Profitiert das ältere Patientenkollektiv hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität?

2. Material und Methodik

2.1. Studiendesign und Durchführung

Alle Patienten, die im Zeitraum von April 2008 bis Mai 2012 in der Herzchirurgischen Klinik am Klinikum Großhadern einen kathetergestützten transapikalen oder transaxillären Aortenklappenersatz zur Behandlung einer Aortenklappenstenose, einer Aortenklappeninsuffizienz oder eines kombinierten Aortenklappenvitiums erhielten, wurden in die Studie eingeschlossen. Es handelt sich hierbei um die ersten Patienten, die an unserem Zentrum mit dem Verfahren behandelt wurden und beinhaltet demnach auch die frühe Lernkurve. Im Zeitraum von Mai 2013 bis September 2015 erfolgte die Datenakquise des prä-, peri- und postoperativen Verlaufs. Zudem wurde im Rahmen einer Nachuntersuchung jeder noch lebende und einwilligende Patient echokardiographisch untersucht. Das Follow-up war zu 99 % vollständig.

2.2. Patientenkollektiv

Die prospektive Kohortenstudie beinhaltet 165 Patienten, davon 79 Männer und 86 Frauen. 161 Patienten erhielten eine transapikale perkutane, drei eine transaxilläre und einer eine transaortale Aortenklappenimplantation.

2.3. Indikation zur transapikalen TAVI

Die Indikationsstellung erfolgte in multidisziplinärer Zusammenarbeit im sogenannten Heart-Team, das sich aus einem Kardiologen, einem Herzchirurgen, einem Radiologen und einem Anästhesisten zusammensetzte. Bei Kontraindikationen für einen chirurgischen AKE wurde jeder Patient individuell hinsichtlich einer TAVI evaluiert. Hierbei wurden der Allgemeinzustand des Patienten, Komorbiditäten, der logistische EuroSCORE und der STS-Score sowie anatomische Variationen berücksichtigt.

Daraus ergab sich zusammengefasst eine Indikationsstellung zur TAVI bei Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose und erhöhtem Operationsrisiko. Dies war häufig bei einem EuroSCORE von über 20 % gegeben.

Für den transapikalen Zugangsweg wurden neben Patienten mit einem hohen EuroSCORE Patienten mit folgenden Eigenschaften berücksichtigt:

1. Porzellanaorta
2. Zustand nach aorto-femoralem Bypass
3. Durchmesser der Iliakalgefäße von unter 6 mm
3. schwere Verkalkungen sowie Angulationen der peripheren Gefäße
4. Aortenisthmusstenose
5. starke Plaques oder Angulationen der Aorta

2.3.1. Kontraindikationen der transapikalen TAVI

Als Kontraindikationen ergaben sich neben individuellen Eigenschaften folgende Punkte:

1. Aortenannulus < 18 und > 29 mm
2. Sepsis oder akute Infektion
3. aktive Endokarditis
4. palliativ behandelte Tumorerkrankung
5. linksventrikuläre Thromben
6. bikuspide Aortenklappe (mit Einschränkung)
7. kalzifiziertes Perikard

2.4. Präinterventionelle Diagnostik

Folgende Untersuchungen wurden standardisiert vor TAVI durchgeführt:

1. Anamnese mit Schwerpunkt auf der Erfassung von Risikofaktoren, kardiovaskulären Erkrankungen und sonstigen Komorbiditäten sowie frühere herzchirurgische Eingriffe.
2. körperliche Untersuchung

3. Laborparameter: zum kontinuierlichen Monitoring wurden Laborparameter präoperativ, postoperativ und im Verlauf des stationären Aufenthalts bestimmt.
4. 12-Kanal-EKG mit den Ableitungen nach Wilson, Einthoven und Goldberger
5. transthorakale und ggf. transösophageale Echokardiographie
6. CT-Angiographie der Iliakalgefäße sowie der abdominellen und thorakalen Aorta

Weitere Untersuchungen wurden bei spezifischen Risikofaktoren oder Komorbiditäten durchgeführt:

1. Linksherzkatheter
2. Lungenfunktionstests
3. Röntgen-Thorax oder CT-Thorax
4. farbkodierte Duplexsonographie der Karotiden

2.5. Die transthorakale Echokardiographie

Die Echokardiographie wurde präoperativ, zum Zeitpunkt der Entlassung und im Rahmen der Nachuntersuchung durchgeführt. Die Nachuntersuchungen wurden zwischen 2013 und 2015 durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich die Patienten mindestens 12 und maximal 72 Monate nach TAVI. Die echokardiographische Untersuchung im Follow-up wurde gemäß den Richtlinien der europäischen und amerikanischen Gesellschaft für Kardiologie durchgeführt [23, 62]. Die Ultraschallgeräte, die zum Einsatz kamen, waren das iE33 der Firma Philips (Eindhoven, Niederlande) sowie das Vivid Q von GE (Boston, USA).

Die transthorakale Echokardiographie hat sich als Methode der Wahl zur Diagnose und Evaluierung von Krankheitsbildern in der Kardiologie etabliert. Die 2-D-Echokardiographie ermöglicht die Beurteilung der Klappenmorphologie sowie Ventrikelfunktion in der Systole und Diastole. Mit der Integration der Doppler-Echokardiographie in den Untersuchungsgang kann zusätzlich die Blutflussgeschwindigkeit bestimmt werden und anhand von Flussbeschleunigungen und Turbulenzen die Hämodynamik auf Klappenebene beurteilt werden [63].

2.5.1. Bestimmung der Ejektionsfraktion

Zunächst wurde im apikalen 4-Kammerblick die globale systolische Pumpfunktion des Herzens anhand der Ejektionsfraktion beurteilt. Diese ergibt sich aus der Differenz des enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Volumens geteilt durch das enddiastolische Volumen in Prozent und ist ab > 55 % im Normbereich. Die Messung im Echogerät anhand der Scheibchen-Summationsmethode nach Simpson [64] erfordert lediglich die Umfahrung der enddiastolischen und endsystolischen Ventrikelkonturen. Zu beachten ist bei der Bestimmung der EF, dass diese auf Veränderungen der Vor- und Nachlast reagiert. Eine Aortenstenose beispielsweise senkt durch die erhöhte Nachlast die Ejektionsfraktion. Zudem wurde im apikalen 4-Kammerblick auf etwaige Wandbewegungsstörungen, pathologische Veränderungen oder Zusatzstrukturen der Ventrikel geachtet.

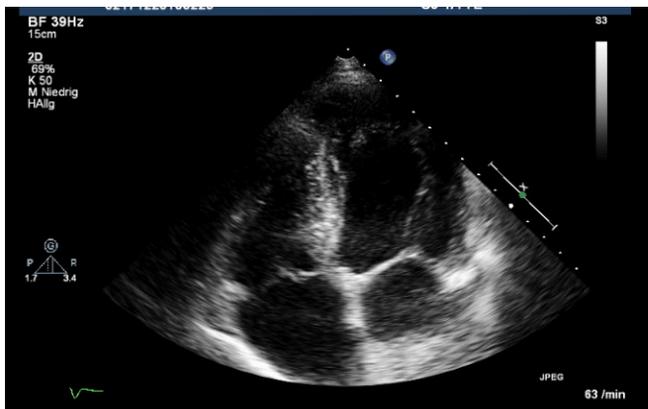


Abb. 10: Apikaler 4-Kammerblick, Beispiel aus der Studie

Scheibchensummations - Methode

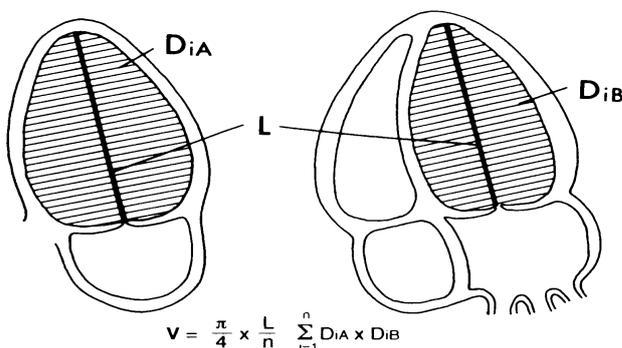


Abb. 11: Schematische Darstellung der Scheibchensummationsmethode nach Simpson.

Angegeben ist die Formel zur Berechnung der enddiastolischen und endsystolischen Volumina.

V (Volumen), DiA (Durchmesser des Ventrikels im 2 Kammerblick), DiB (Durchmesser des Ventrikels im 4 Kammerblick,) L (Hauptachse des linken Ventrikels), n (Anzahl der Scheibchen), modifiziert nach [65]

2.5.2. Beurteilung der Aortenklappe

Die Aortenklappe ist im parasternalen und apikalen Längsachsenschnitt sowie im basalen parasternalen Kurzachsenschnitt darstellbar. Zur Beurteilung der Morphologie und Öffnungsbewegung der Aortenklappe eignet sich der M-Mode, ein Impulseechoverfahren, das zur Darstellung bewegter Strukturen verwendet wird. Hiermit können die Öffnung des rechtskoronaren und akoronaren Segels dargestellt und etwaige Veränderungen, wie ein diastolisches Flattern bei Aorteninsuffizienz oder eine verminderte Öffnungsamplitude bei Aortenstenose erfasst werden. In der parasternal kurzen Achse lässt sich die Klappenöffnungsfläche planimetrisch bestimmen, jedoch erreicht diese oft nicht die ausreichende Bildqualität und würde eine transösophageale Echokardiographie erfordern. Zur Funktionsbeurteilung der Aortenklappe eignet sich die Doppleruntersuchung. Mit dem kontinuierlichen Doppler (continuous wave, cw) wird die maximale Flussgeschwindigkeit (P_{\max}) über der Aortenklappe gemessen. Der gepulste Doppler (pulsed wave, pw) hat im Gegensatz zum cw-Doppler ein begrenztes Auflösungsvermögen. Die höchste von ihm identifizierbare Geschwindigkeit nennt sich Nyquist-Geschwindigkeit. Oberhalb von 2 MHz Grundfrequenz, ab > 2 m/s, treten die Signale falsch auf. Daher eignet sich der pw-Doppler nicht zur Bestimmung höherer transvalvulärer Geschwindigkeiten, jedoch zur Messung der Blutgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt. Die Integration der Geschwindigkeit, die über ein Zeitintervall, z.B. eine Systole, berechnet wird, liefert das Geschwindigkeit-Zeit-Intervall (Velocity time Integral, VTI).

2.5.2.1. Aortenklappenstenose

Bei der Aortenklappenstenose kommt es in der Systole zu einem Druckgefälle zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta. Der maximal entstehende Druckgradient (P_{\max}) bezeichnet den höchsten Gradienten in der Systole und der mittlere Gradient (P_{mean}) den Druckunterschied im Zeitraum der gesamten Systole. Im apikalen 5- und 3-Kammer Blick erfolgte die Bestimmung von P_{\max} , P_{mean} , V_{\max} und VTI über der Aortenklappe und dem linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT). Die Graduierung erfolgte gemäß den Empfehlungen der ECS in drei Schweregraden: gering-, mittel- und hochgradig (Tab. 1).

2.5.2.2. Aortenklappenöffnungsfläche

Die Aortenklappenöffnungsfläche dient der Evaluierung des Schweregrades der Aortenklappenstenose und wird anhand der Kontinuitätsgleichung (Bernoulli-Gleichung) berechnet (Abb.12). Folgende Werte wurden hierfür bestimmt:

1. maximale Flussgeschwindigkeit auf Höhe der Aortenklappe
2. maximale Flussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt
3. Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) im parasternalen Langachschnitt

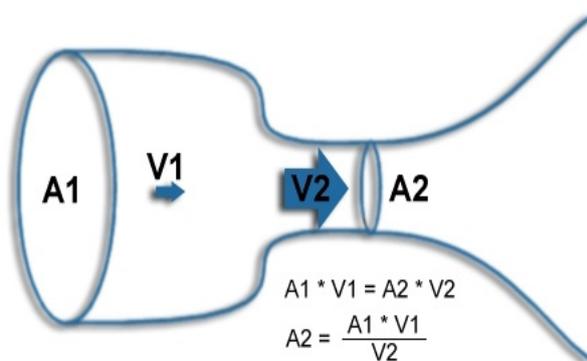


Abb. 12: Berechnung von Gradienten aus Strömungsgeschwindigkeiten.
Die Bernoulli-Gleichung (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Derliz Mereles)

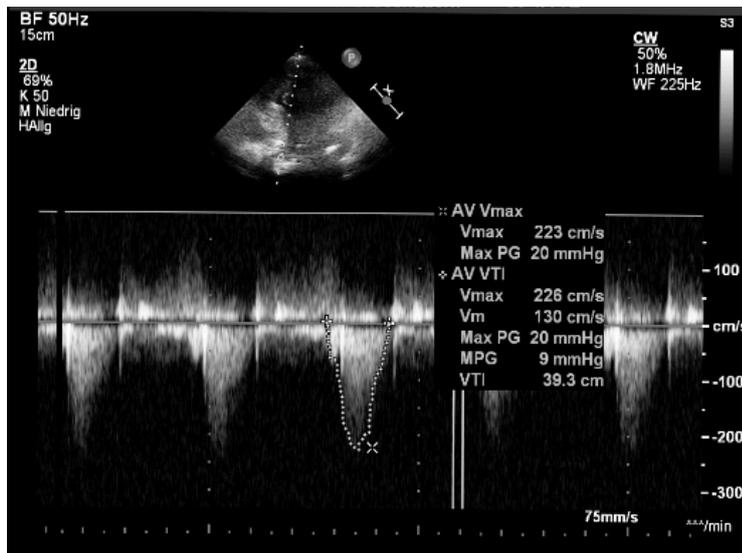


Abb. 13a: Bestimmung des Druckgradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt mit dem pw-Doppler.
Apikaler 5-Kammerblick, Beispiel aus der Studie

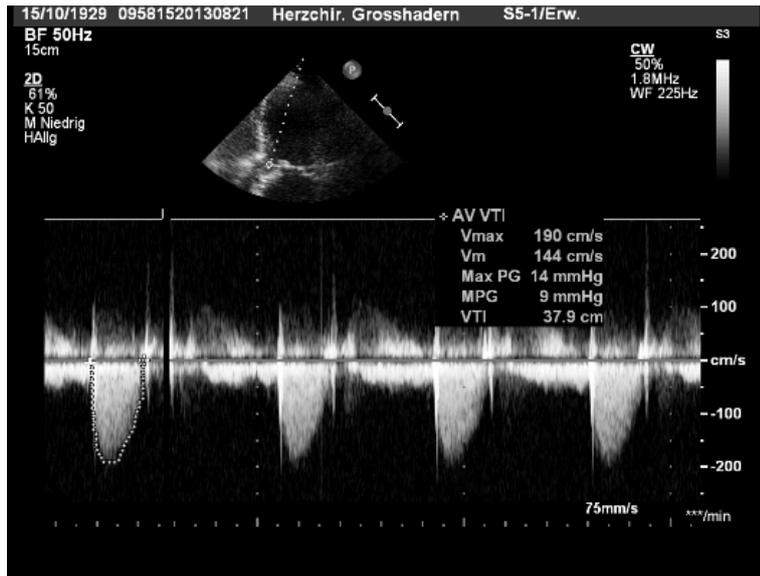


Abb. 13b: Bestimmung des Druckgradienten über der Aortenklappe mit dem cw-Doppler.
Beispiel aus der Studie

2.5.2.3. Aortenklappeninsuffizienz

Die Farbdoppleruntersuchung im apikalen 5-Kammerblick ermöglicht die Detektion einer Aortenklappeninsuffizienz. Diese wird anhand des Insuffizienzjets in zentral und paravalvulär eingeteilt. Die echokardiographische Quantifizierung des Schweregrades einer Aorteninsuffizienz gestaltet sich als eine Herausforderung und ist durch das vermehrte Aufkommen bei perkutanen Klappen von besonderer Bedeutung. Wir richteten uns nach den Leitlinien der ASE zur Evaluation von Herzklappenprothesen. Hierbei wird empfohlen, bei dem Auftreten einer paravalvulären Regurgitation eine Kombination aus qualitativen und semiquantitativen Parametern zur Quantifizierung der Insuffizienz anzuwenden (Tab. 5) [62]. Beim Auftreten einer Regurgitation erfolgte die Bestimmung der pressure half time (PHT). Diese gibt die Druckhalbwertszeit des kontinuierlichen Dopplerprofils der AI in Millisekunden an. Bei unter 200 ms geht man von einer hochgradigen AI aus, bei 200-500 ms von einer mittelgradigen und bei über 500 ms von einer leichtgradigen. Allerdings ist hierbei anzumerken, dass Zwischenbereiche der PHT (200-500 ms) als weniger spezifisch angesehen werden [66].

Die Graduierung der Aortenklappeninsuffizienz erfolgte in: keine (0), minimale (0-1), leichtgradige (1), leicht-mittelgradige (1-2), mittelgradige (2), mittel-bis hochgradige (2-3) und hochgradige (3).

Parameter	Leichtgradig	Mittelgradig	Hochgradig
Qualitativ			
Morphologie der Aortenklappe			sichtbare Läsionen
Jetbreite im Farbdoppler	schmal, zentral		breit
Semiquantitativ			
Vena-contracta-Breite	< 3 mm	3-6 mm	> 6 mm
Pressure half time	> 500 ms	500-200 ms	< 200 ms
Diastolischer Rückfluss in die Aorta descendens	keine oder kurz frühdiastolisch	intermediär	prominent, holodiastolisch

Tab. 5: Schweregradeinteilung der Aortenklappeninsuffizienz.

Modifiziert und zusammengefasst nach [23], [67]

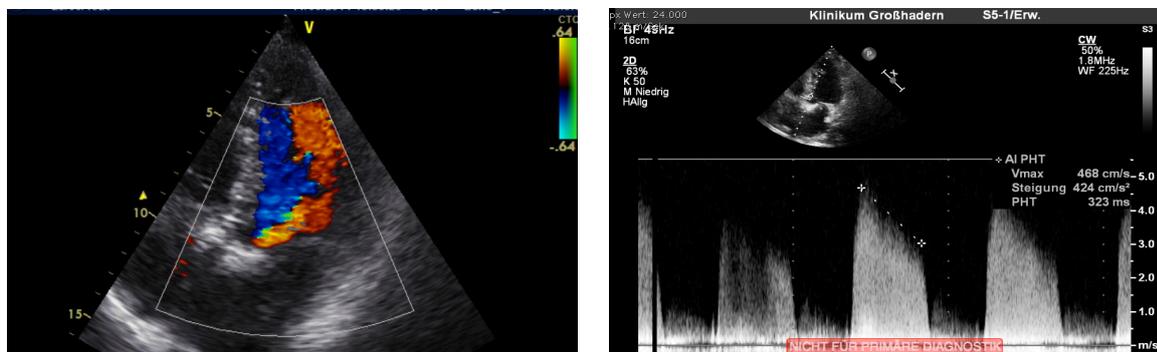


Abb. 14: Aortenklappeninsuffizienzbeurteilung anhand der Jetbreite (links) und anhand der pressure half time (rechts).

Beispiel aus der Studie

2.5.3. Beurteilung der Mitralklappe

In der parasternal langen und kurzen Achse sowie im 4-Kammerblick erfolgte die Beurteilung der Morphologie der Mitralklappe. Die Quantifizierung einer Regurgitation erfolgte mittels Farbdopplertechnik im 4-Kammerblick. Der Druckgradient über der Mitralklappe zur Detektion einer möglichen Stenose wurde mittels pw-Doppler im apikalen 4-Kammerblick erfasst.

2.5.4. Beurteilung der Trikuspidalklappe

Die Morphologie der Trikuspidalklappe wurde im apikalen 4-Kammerblick und bei guter Bildqualität in der parasternal kurzen Achse erfasst. Bei einer Trikuspidalklappeninsuffizienz erfolgte die Darstellung der Regurgitation mittels Farbdopplertechnik.

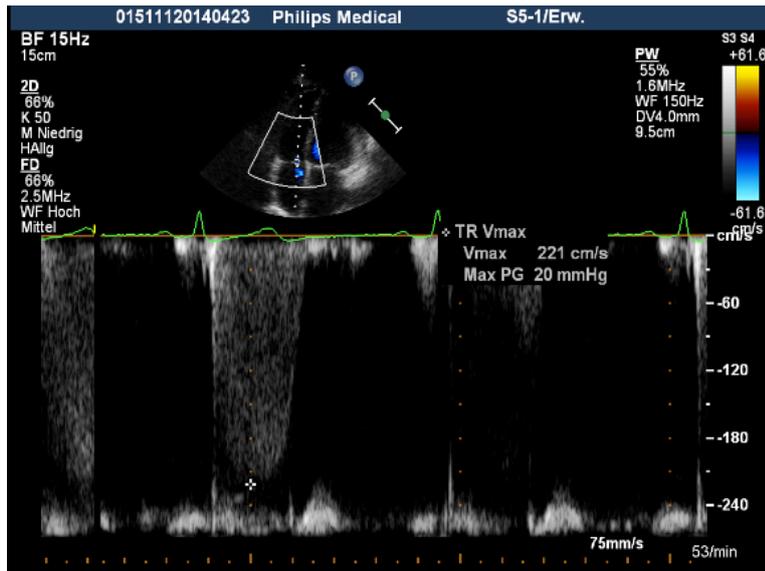


Abb. 15: Trikuspidalklappenbeurteilung, apikaler 4-Kammerblick. Beispiel aus der Studie

2.5.5. Perikarderguss

Das Vorliegen eines Perikardergusses konnte in der apikalen, parasternalen und subcostalen Darstellung beurteilt werden.

2.5.6. Besonderheiten der Echokardiographie bei Klappenprothesen

Die echokardiographische Beurteilung prothetischer Herzklappen stellt den Untersucher vor eine besondere Herausforderung. Durch ihre Konstruktion sind fast alle Klappenprothesen von Grund auf obstruktiver als native Klappen. Das Ausmaß der Obstruktion variiert mit Art und Größe der Prothese. Die Schwierigkeit besteht darin, eine aufgrund der Prothesenkonstruktion gegebene Obstruktion von einer milden Obstruktion, die mit pathologischen Prozessen einhergeht, zu differenzieren [62].

2.6. Operative Daten

Operationszeit, Prothesenart und -größe, Durchleuchtungszeit, Kontrastmitteldosis sowie die intraoperativ mittels TEE erfassten Aortenklappeninsuffizienzen wurden dem Operationsbericht entnommen. Bei allen Patienten wurde intraoperativ ein Angiogramm zur Sicherstellung der korrekten Positionierung der Prothese, Ausschluss von höhergradigen Insuffizienzen sowie Ausschluss einer Verlegung der Koronarostien durchgeführt.

2.7. Postoperative Daten

Alle Patienten wurden postinterventionell für mindestens 24 Stunden auf unserer herzchirurgischen Intensivstation betreut. Hierbei wurden neben Vitalparametern und Laborparametern regelmäßig der neurologische Status evaluiert und bei dem Verdacht auf eine TIA/Apoplex ein Angio-CT durchgeführt.

Folgende postoperative Daten wurden den Akten entnommen:

1. postoperative Dauer des Intensivaufenthaltes
2. aufgetretene Komplikationen und Morbidität
3. Dauer der invasiven Beatmung in Tagen
4. Laborwerte
5. 12- Kanal-EKG
6. Echokardiographie bei Entlassung

2.8. Follow-up

Im Rahmen einer Nachuntersuchung wurden der klinische Zustand des Patienten, unerwartete Ereignisse sowie Daten der echokardiographischen Untersuchung ermittelt. Von den Verstorbenen gab es über den Hausarzt, die Krankenversicherung oder Angehörige via Telefoninterviews Auskunft. Durch Immobilität, Krankheit oder Entfernung des Wohnorts konnten nicht alle Patienten eine Nachuntersuchung am Klinikum Großhadern wahrnehmen. Diese Patienten besuchten wir mit Hilfe des mobilen Echokardiographiegerätes der Firma GE, Vivid Q, an ihrem Wohnort. Insgesamt konnten echokardiographische Daten von 59 Patienten erhoben werden (97 % der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch lebenden Patienten). Die Echokardiographie erfolgte mindestens 12 Monate und maximal 72 Monate nach TAVI. Durch teilweise erschwerte Schallbedingungen waren nicht bei jeder Untersuchung alle echokardiographischen Parameter zu erheben. 3 % der Patienten lehnten eine echokardiographische Nachuntersuchung ab.

2.9. Klinischer Zustand der Patienten

Die NYHA-Klassifikation zur Schweregradeinteilung einer Herzinsuffizienz wurde 1928 erstmals von der New York Heart Assoziation publiziert und in unserer Studie, angepasst an die Überarbeitung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, angewandt. Im Rahmen der Nachuntersuchungen erfolgte die Einschätzung der kardialen Belastbarkeit nach NYHA (Tab. 6).

Stadium	Definition
NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

Tab. 6: New York Heart Association (NYHA) Klassifikation [68]

2.10. Ethikkommission

Die Durchführung der Implantation sowie die darauffolgenden Nachuntersuchungen erfolgten nach den Empfehlungen der Deklaration von Helsinki der World Medical Association zur Durchführung medizinischer Forschung. Die Zustimmung aller Patienten wurde vor Implantation der Prothese erfragt und die Patienten ausführlich über mögliche Komplikationen sowie über den Ablauf der Prozedur aufgeklärt.

2.11. Statistische Auswertung

Sämtliche vorhandenen Daten wurden mittels Microsoft Excel (Microsoft Inc., Seattle, WA, USA) erfasst und gespeichert. Für die statistische Auswertung wurde eine anonymisierte Datenbank verwendet. Die Ergebnisse wurden mit Excel sowie mit R (R Core Team (2017); R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) graphisch dargestellt. Für kontinuierliche Werte wurde der Mittelwert sowie die Standardabweichung ermittelt und angegeben. Kategorische Daten wurden als Prozentangabe bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv angegeben. Normalverteilte Variablen wurden mit Hilfe des ungepaarten t-test verglichen. Die Identifikation von Faktoren, die die Mortalität beeinflussen, erfolgte mittels der univariaten und multivariaten Regressionsanalyse nach Cox. Jene Faktoren, die in der univariaten Analyse ein Signifikanzniveau von $p = < 0,1$ zeigten, wurden in die multivariate Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen. Die kumulativen Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Vergleiche der Überlebenskurven wurden mit dem Log-Rank-Test durchgeführt. Die Gesamtüberlebensraten wurden mit 95 % Konfidenzintervall berechnet. Das klinikinterne Softwareprogramm "Kardiosoft", Firma Kardiomed GmbH, München, diente als Datenbank. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Tabellen, Kreis- und Balkendiagrammen sowie Boxplots. Es wurde ein Konfidenzintervall von 95 % gewählt und ein Wahrscheinlichkeitswert von $p < 0,05$ als statistisch signifikant angenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv und präoperativ erfasste Daten

Insgesamt erhielten zwischen April 2008 und Mai 2012 165 Patienten eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation. 161 Patienten erhielten einen transapikalen Zugang über eine anterolaterale Minithorakotomie, drei einen transaxillären Zugang via A. subclavia und einer einen transaortalen über direkten Zugang zur Aorta ascendens. Die Eingriffe wurden in der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Von sämtlichen Patienten konnte ein vollständiger Datensatz der prä- und postoperativen Parameter aus den Patientenakten erfasst werden. Die Patientencharakteristika und echokardiographischen Basischarakteristika sind in Tabelle 7 dargestellt.

3.1.1. Patientendemographie

Das mittlere Alter in dem Patientenkollektiv betrug zum Zeitpunkt der Implantation 79 ± 7 Jahre. Der jüngste Patient war 49 und der älteste 94 Jahre alt. Insgesamt waren 52 % (n = 86) der Patienten weiblich und 48 % (n = 79) männlich.

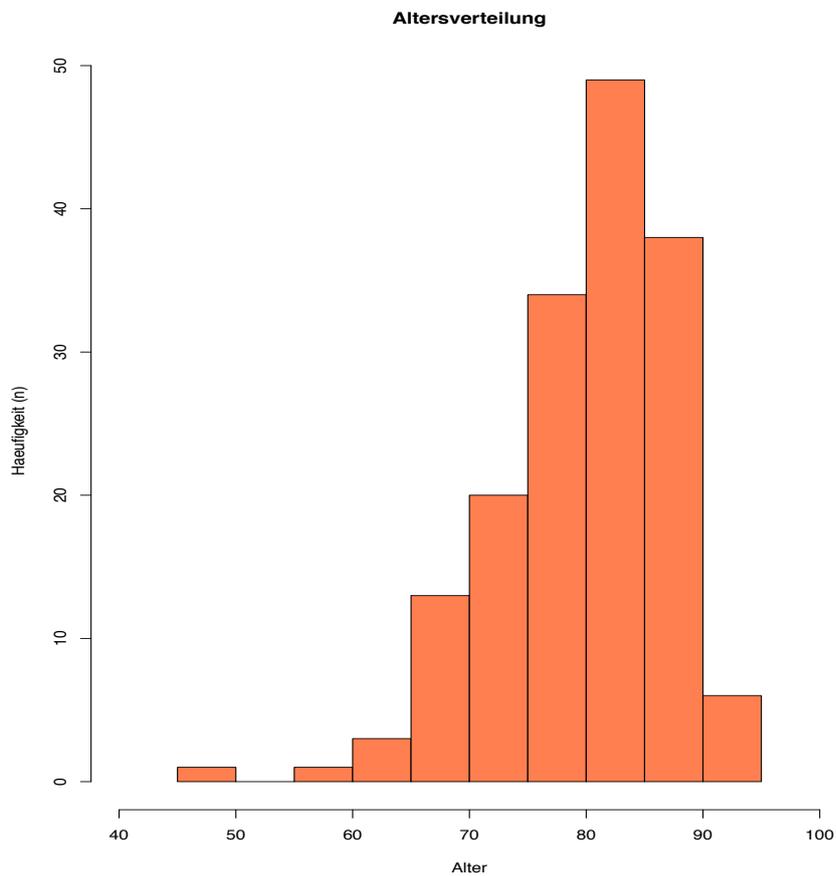


Abb. 16: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Operation

präoperative Charakteristika	n = 165
Alter - MW ± SD	79 ± 7
Größe (cm) - MW ± SD	166 ± 9
Gewicht (kg) - MW ± SD	71 ± 15
BMI - MW ± SD	26 ± 4,4
weibliches Geschlecht - n (%)	86 (52)
additiver EuroSCORE I - MW ± SD	11,1 ± 3,5
logistischer EuroSCORE I - MW ± SD	26,0 ± 15,8
maximaler Druckgradient (mmHg) - MW ± SD	66,2 ± 22,7
mittlerer Druckgradient (mmHg) - MW ± SD	52,4 ± 18,1
linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%) - MW ± SD	51,8 ± 16,1
Aortenklappenstenose - n (%)	125 (75,8)
kombiniertes Aortenklappenvitium - n (%)	37 (22,4)
Aortenklappeninsuffizienz - n (%)	3 (1,8)
Aortenklappenöffnungsfläche [cm ²] - MW ± SD	0,68 ± 0,21
Vorhofflimmern - n (%)	53 (32)
Porzellanaorta - n (%)	17 (10,3)
Pulmonaler Hypertonus - n (%)	12 (7)
COPD - n (%)	29 (18)
VC-MW ± SD	2,3 ± 1,0
FEV1-MW ± SD	1,7 ± 0,7
Niereninsuffizienz - n (%)	70 (42)
Kreatinin (mg/dl) - MW ± SD	1,61 ± 1,32
GFR > 60 mL/min - n (%)	70 (42)
permanent Dialysepflichtig - n (%)	17 (10)
Diabetes mellitus - n (%)	21 (13)

Tab. 7: Basisdaten und präoperative Charakteristika des Patientenkollektivs.

MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), n (Anzahl), BMI (Body-Mass-Index), COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), VC (Vitalkapazität), FEV1 (forcierte expiratorische Einsekundenkapazität), GFR (Glomeruläre Filtrationsrate)

3.1.2. Herzrhythmusstörungen

Der Großteil der Patienten, 104 (63 %), befand sich im Sinusrhythmus (SR). 53 (32 %) Patienten wiesen ein chronisches Vorhofflimmern (VHF) auf und bei 8 (5%) zeigte sich ein Schrittmacherrhythmus (SM).

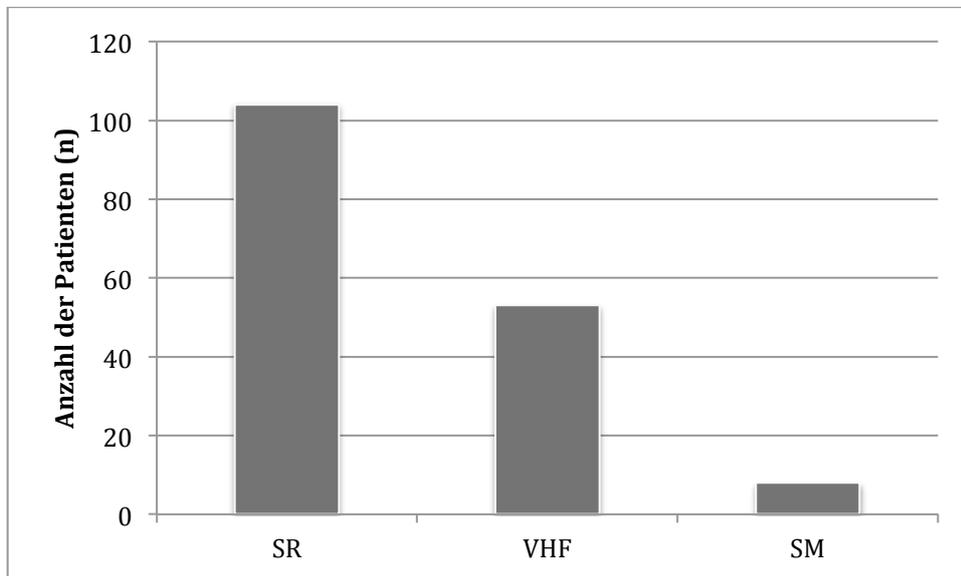


Abb. 17: Präoperativer Rhythmus von Patienten vor kathetergestütztem Aortenklappenersatz.
SR (Sinusrhythmus), VHF (Vorhofflimmern), SM (Schrittmacherrhythmus)

3.1.3. Relevante Vorerkrankungen

Bei 71 (43 %) Patienten wurde eine PTCA präinterventionell durchgeführt. An pulmonalen Vorerkrankungen zeigte sich bei 29 (18 %) Patienten eine COPD und bei 12 (7 %) ein pulmonaler Hypertonus. 21 (13 %) Patienten waren an Diabetes mellitus erkrankt. 70 (42 %) Patienten waren chronisch niereninsuffizient, 17 (10 %) permanent dialysepflichtig. Die chronische Niereninsuffizienz wurde ab einer GFR > 60 mL/min definiert.

3.1.4. Frühere herzchirurgische Eingriffe und kardiologische Interventionen

Vor der stationären Aufnahme wurden an insgesamt 51 (31 %) Patienten 55 herzchirurgische Eingriffe vollzogen. An 47 Patienten wurden isolierte herzchirurgische Eingriffe durchgeführt: 38 erhielten einen aortokoronaren Bypass, fünf einen chirurgischen Aortenklappenersatz, zwei einen Mitralklappenersatz und zwei eine Herztransplantation. Vier Patienten erhielten einen kombinierten Eingriff, bestehend aus einem ACB und einem Aortenklappenersatz (Tab. 8). Bei zwei weiteren Patienten wurde in der Vorgeschichte eine

perkutane transfemorale Aortenklappenimplantation durchgeführt. Der Zweiteingriff erfolgte bei diesen Patienten wegen höhergradiger Aortenklappeninsuffizienz.

	Anzahl (n)	Anteil (%)
ACB	38	60,8
AKE	5	9,8
MKE	2	3,9
ACB + AKE	4	7,8
HTx	2	3,9

Tab. 8: Kardiale Voroperationen der Patienten vor kathetergestütztem Aortenklappenersatz.
ACB (Aortokoronarer Bypass), AKE (Aortenklappenersatz), MKE (Mitralklappenersatz), HTx (Herztransplantation)

3.1.5. Risikostratifizierung

3.1.5.1. Beurteilung des Operationsrisikos

Wie aus Tabelle 7 ersichtlich, präsentierte sich das Patientenkollektiv mit hoher Multimorbidität. Hierunter ist das hohe Alter zu erwähnen, zahlreiche Komorbiditäten sowie herzchirurgische Voroperationen. Das Mortalitätsrisiko und damit zusammenhängend erhöhte Operationsrisiko wurde präoperativ mittels des logistischen und additiven EuroSCOREs ermittelt [57, 69]. Anschließend wurde, je nach Befund, die Empfehlung für einen kathetergestützten Aortenklappenersatz ausgesprochen. Patienten mit einem EuroSCORE von unter 20 wiesen oft Begleiterkrankungen und Risikofaktoren auf, die sich nicht signifikant auf den EuroSCORE auswirkten, wie beispielsweise Leberinsuffizienz oder Fragilität, welche allerdings im Heart-Team konsensuell als zu hohes Risiko für eine konventionelle Aortenklappenchirurgie erachtet wurden. Daher wurde stets der klinische Eindruck des Patienten in die Entscheidungsfindung miteinbezogen.

3.1.5.2. Logistischer EuroSCORE

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein mittlerer logistischer EuroSCORE von $26,00 \pm 15,76$ %. Der minimale logistische EuroSCORE lag präoperativ bei 1,95 % und der maximale bei 82,76 %. Diese Spannweite repräsentiert die Bedeutung des individuellen Entschlusses zur TAVI im Heart-Team. Die Verteilung ist in Abbildung 18 graphisch dargestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p = 0,11$).

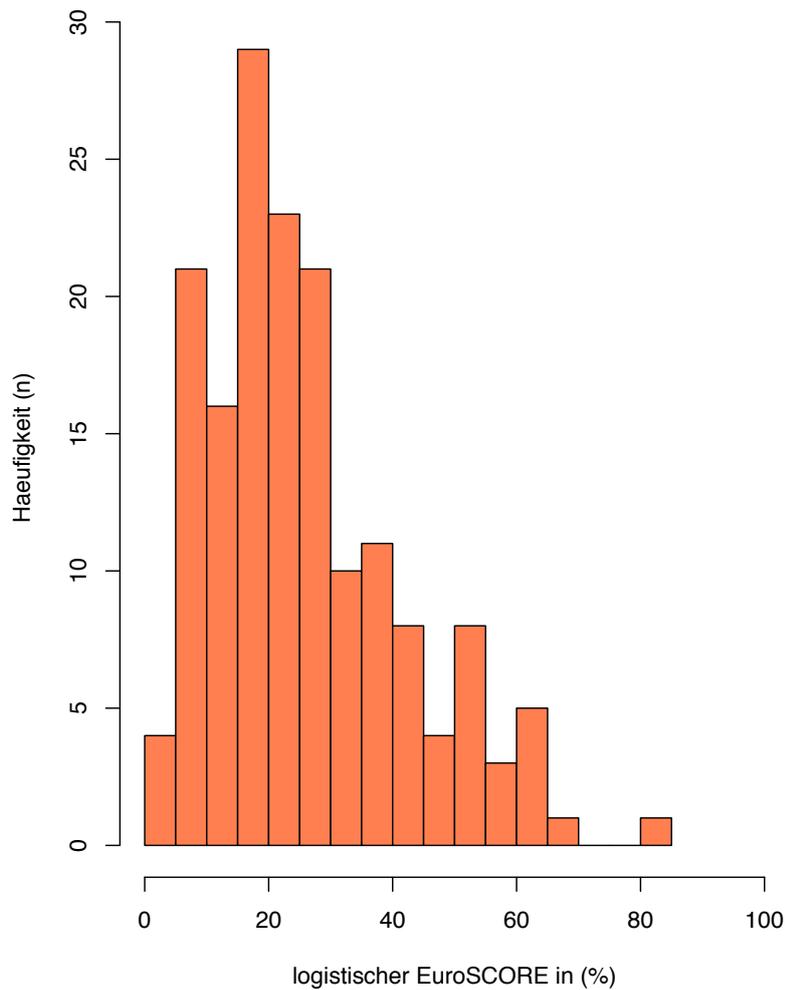


Abb. 18: Logistischer EuroSCORE von Patienten vor kathetergestüttem Aortenklappenersatz

3.1.5.3. Numerischer EuroSCORE

Es ergibt sich ein mittlerer numerischer EuroSCORE von $11,10 \pm 3,46$ %. Ein Patient zeigte ein niedriges Risiko im additiven EuroSCORE, entsprechend einem Wert zwischen 0 und 2. Der maximale additive EuroSCORE lag bei 40 %. Die graphische Verteilung ist in Abbildung 19 dargestellt.

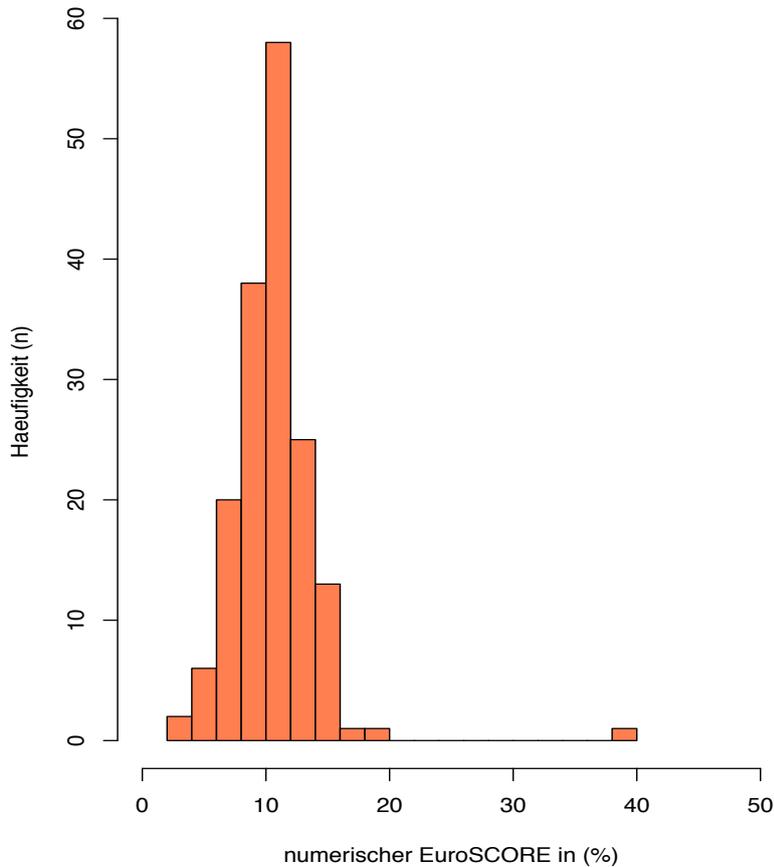


Abb. 19: Numerischer EuroSCORE von Patienten vor kathetergestütztem Aortenklappenersatz

3.2. Präoperative echokardiographische Daten

3.2.1. Aortenklappenvitium

Bei 135 (82 %) Patienten konnte in der präoperativen transthorakalen Echokardiographie eine relevante, reine Aortenklappenstenose diagnostiziert werden. Bei einer Patientin lag sowohl eine hochgradige Aortenklappen- als auch Mitralklappenstenose vor. Bei 25 (15 %) Patienten zeigte sich ein kombiniertes Aortenklappenvitium, wobei die Stenose führend war. Fünf (3 %) weitere Patienten litten an einer reinen, hämodynamisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz, bei zwei von ihnen bestand aufgrund einer akuten Dekompensation eine notfallmäßige Operationsindikation.

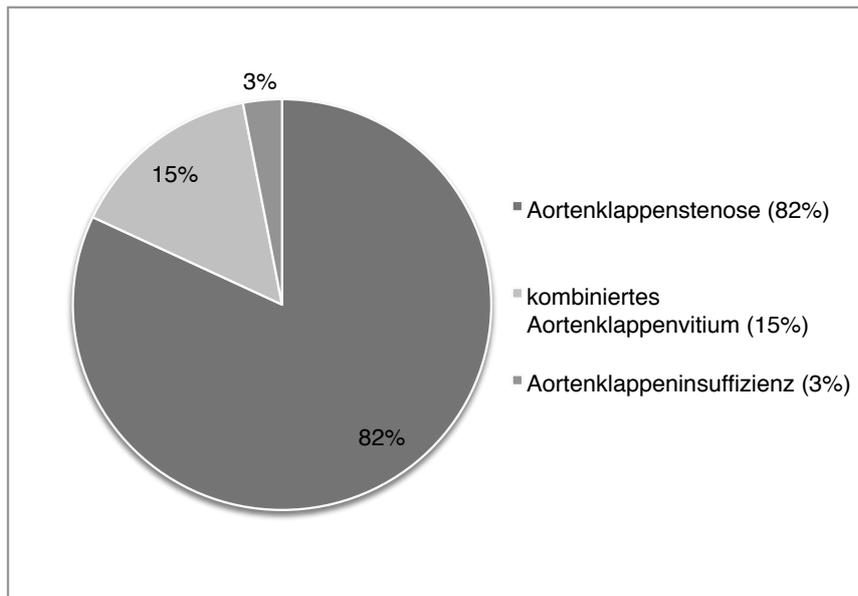


Abb. 20: Verteilung der Aortenklappenvitien von Patienten vor kathetergestütztem Aortenklappenersatz.

Insgesamt wurden sieben (4,2 %) Patienten aufgrund eines Versagens einer bereits implantierten mechanischen oder biologischen Aortenklappe vorstellig und zwei weitere aufgrund einer hochgradigen Insuffizienz bei Zustand nach perkutaner, transfemoraler Aortenklappenimplantation.

3.2.2. Präoperative echokardiographische Untersuchungsergebnisse

Daten zur Hämodynamik lagen präoperativ bei sämtlichen Patienten vor. Der maximale transvalvuläre Druckgradient über der Aortenklappe betrug präoperativ $66,2 \pm 22,7$ mmHg und der mittlere Druckgradient betrug $52,4 \pm 18,1$ mmHg. Die Aortenklappenöffnungsfläche stellte sich präoperativ mit $0,68 \pm 0,21$ cm² deutlich eingeschränkt dar. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war mit $51,8 \pm 16,1$ % hingegen nur leicht eingeschränkt.

3.3. Operationsdaten

Für den Eingriff erhielten sämtliche Patienten eine Allgemeinanästhesie mit Intubation. Die durchschnittliche Operationszeit, von Hautschnitt bis Hautnaht, betrug 97 ± 48 Minuten mit einer minimalen Operationszeit von 50 Minuten und einer maximalen Operationszeit von 387 Minuten. Die Klappenimplantation wurde bei 153 (93 %) Patienten erfolgreich durchgeführt. Sämtliche Patienten wurden initial auf der herzchirurgischen Intensivstation überwacht und

3. Ergebnisse

anschließend auf Normalstation verlegt. Die perioperativ erfassten Daten sind in Tabelle 9 dargestellt.

Perioperative Parameter	Anzahl(n) n = 165
Prozeduraler Erfolg - n (%)	153 (93)
Prozeduraler Tod - n (%)	2 (1,2)
Prozedurale valve-in-valve - n (%)	6 (3,6)
Permanente Schrittmacherimplantation - n (%)	6 (3,6)
massiver perioperativer Schlaganfall - n (%)	7 (4,2)
intraoperative Reanimation - n (%)	3 (1,3)
Koronararterienocclusion - n (%)	2 (1,2)
Konversion zur Operation am offenen Herzen - n (%)	7 (4,2)
massive oder lebensgefährliche chirurgische Blutung	
Apex - n (%)	4 (2,4)
Brustwand - n (%)	3 (1,3)
chirurgischer Zugangsweg	
transapikal - n (%)	161 (97,6)
transaxillär - n (%)	3 (1,8)
transaortal - n (%)	1 (0,6)
Art der Klappenprothese	
Edwards Sapien / Sapien-XT - n (%)	160 (97)
Medtronic CoreValve - n (%)	4 (2,4)
JenaValve - n (%)	1 (0,6)
implantierte Klappenprothesen nach Größe (Erstversuch)	
23 mm - n (%)	56 (34)
25 mm - n (%)	1 (0,6)
26 mm - n (%)	69 (42)
27 mm - n (%)	keine
29 mm - n (%)	39 (24)
Durchleuchtungszeit [mm:ss] MW ± SD	08:19 ± 04:50
Dosis [$\mu\text{Gry}/\text{m}^2$] MW ± SD	4,182.6 ± 1,965.3

Tab. 9: Perioperative Parameter des Patientenkollektivs.
MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), n (Anzahl)

3.3.1. Implantationsverfahren

161 (97,6 %) Patienten erhielten eine transapikale Aortenklappenimplantation. Drei Patienten erhielten eine transaxilläre und einer eine transaortale Klappenimplantation.

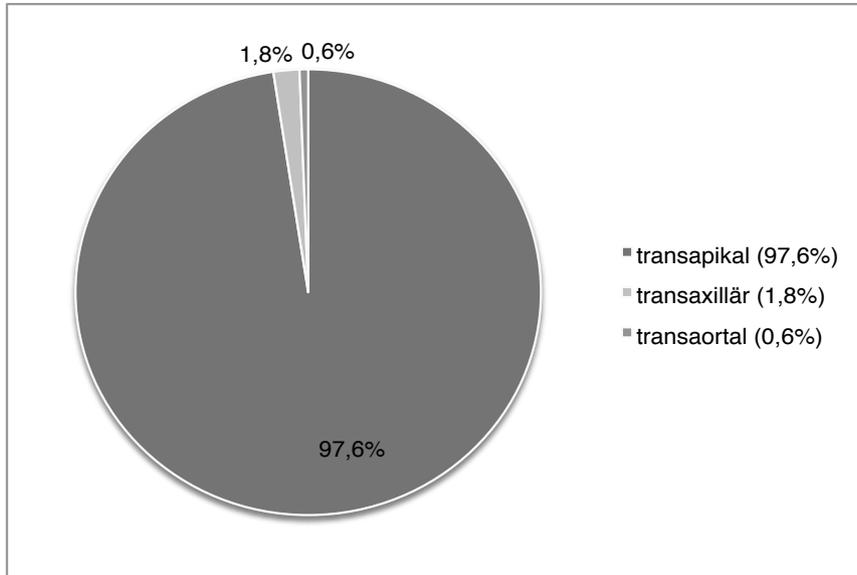


Abb. 21: Prozentuale Verteilung der Zugangswege der TAVI-Patienten

3.3.2. Prothesen

160 (97 %) Patienten erhielten die Edwards SAPIEN-Prothese bzw. das Nachfolgemodell SAPIEN-XT. 56 (34 %) Patienten erhielten eine Prothese der Größe 23, 69 (42 %) der Größe 26 und 39 (24 %) der Größe 29. Vier Patienten (2,4 %) erhielten die Medtronic CoreValve der Größe 29 und ein weiterer Patienten (0,6 %) die JenaValve der Größe 25.

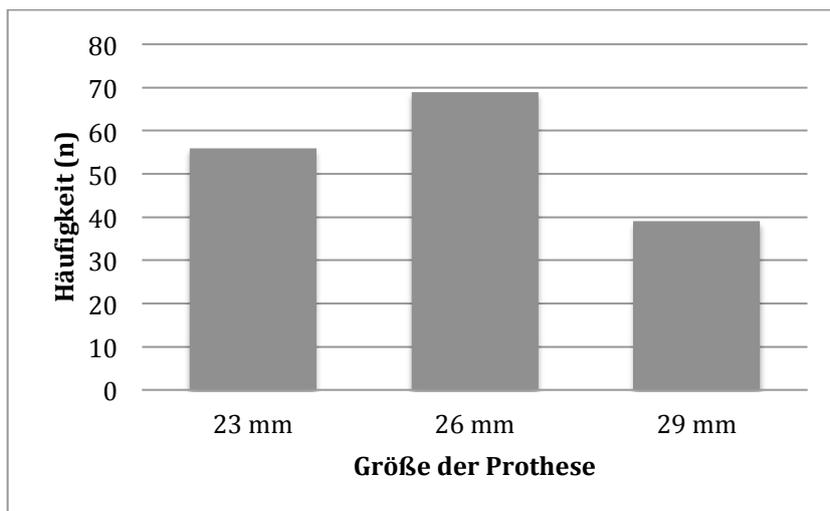


Abb. 22: Anzahl der jeweilig verwendeten Größen der Edwards Prothesen

3.3.3. Intraoperative Komplikationen

Die Aortenklappenimplantation wurde bei 153 (93 %) Patienten erfolgreich durchgeführt. Bei 19 (7,2 %) Patienten traten intraprozedural relevante Komplikationen auf.

- Die Implantation einer zweiten Klappe in die erste, sogenannte "Valve-in-Valve"-Prozedur (ViV) war in sechs Fällen notwendig. Ursächlich waren eine falsche Positionierung der Klappe (n = 2) sowie schwere zentrale Regurgitationen nach mehrmaligem Nachdilatieren mit größeren Ballonvolumina (n = 2). Bei zwei weiteren Patienten bestand nach perkutaner transfemorale Implantation einer CoreValve-Prothese und hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz mit hämodynamischer Instabilität die Indikation zur Durchführung einer ViV.
- Fünf Patienten mussten zum konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz konvertiert werden. Bei einem Patienten ursächlich durch eine schwere zentrale und paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz, die auch durch eine Veränderung der Prothesengröße nicht behabbar war. In zwei weiteren Fällen kam es zur Migration der Prothese in den Ventrikel und bei zwei Patienten zur Ruptur des Annulus.
- Sieben Patienten mussten aufgrund einer schweren Blutung operativ revidiert werden. Bei zwei Patienten war bei schwerer Blutung des Apex eine Sternotomie mit Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine notwendig.
- Bei drei Patienten kam es zur intraoperativen Reanimation.
- Bei einem Patienten wurde aufgrund einer intraoperativen hämodynamischen Instabilität die Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe über die rechte A. femoralis durchgeführt, mit dem Ziel der Nachlastverringern und Verbesserung der Koronarperfusion.

3.4. Perioperative Komplikationen

Wie bereits in der Einleitung unter 1.4.4.6. erläutert, sind die am häufigsten vorkommenden periprozeduralen Komplikationen bei der transapikalen TAVI: atrioventrikuläre Überleitungsstörungen mit der Notwendigkeit einer permanenten Schrittmacherversorgung, neurologische Komplikationen, sowie schwergradige paravalvuläre Insuffizienzen. Insgesamt wiesen 23 (13,9 %) Patienten im Rahmen des stationären Aufenthalts schwerwiegende

Komplikationen auf. Die am häufigsten auftretende Komplikation im Verlauf von 30 Tagen war der AV-Block. Elf Patienten entwickelten einen AV-Block III° mit der Notwendigkeit einer permanenten Schrittmacherimplantation bei acht Patienten. Des Weiteren kam es bei vier Patienten zu einer perioperativen Reanimation und bei zwei weiteren zu einer relevanten Nachblutung, die interveniert werden musste.

3.5. Schlaganfall

Sieben Patienten (4,2 %) erlitten während ihres stationären Aufenthalts einen Schlaganfall, drei davon waren fatal.

3.6. Mortalität

Die Einteilung der Patientensterblichkeit erfolgte in Frühmortalität, welche die ersten 30 Tage postoperativ umfasste, sowie Spätmortalität - jeweils vom Zeitpunkt der Klappenimplantation ausgehend.

3.6.1. Frühmortalität

15 Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes und innerhalb von 30 Tagen nach Prothesenimplantation. Die 30-Tages-Letalität lag bei 9 %. Bei sechs Patienten war die Todesursache kardial bedingt: Rechtsherzversagen (n = 2), akute Dissektion der Aorta ascendens (n = 1), Linksherzversagen (n = 1), hämodynamische Dekompensation (n = 1) und AV-Block III° (n = 1). Die weiteren Todesursachen waren u.a. Multiorganversagen (n = 2), Apoplex (n = 3), respiratorische Insuffizienz (n = 1), Sepsis (n = 1) und akute Blutung (n = 1).

3.6.2. Spätmortalität

Im Beobachtungszeitraum von März 2012 bis April 2015 verstarben insgesamt 101 (61 %) Patienten. Zusammengefasst zeigte das Patientenkollektiv eine 30-Tages-Letalität von 9 %, 1-Jahres-Letalität von 28 %, 2-Jahres-Letalität von 39 %, 3-Jahres-Letalität von 44 %, 4-Jahres-Letalität von 56 % und 5-Jahres-Letalität von 61%. In Abbildung 23 ist das kumulative

3. Ergebnisse

Überleben anhand der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Nach dem initialen Krankenhausaufenthalt waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch 64 der 150 Patienten am Leben. Die Todesursache war bei 24 Patienten kardiovaskulärer Natur, darunter fielen Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, kongestive Herzinsuffizienz und Apoplex (Tab. 10).

	Frühmortalität	Spätmortalität
Kardiovaskulär	6	10
Respiratorisch	1	1
Sepsis	1	9
Malignität	0	3
Schlaganfall	3	7
Andere	1	12
Multiorganversagen	2	5
Blutung	1	0
OP	0	0
Nierenversagen	0	4

Tab. 10: Ermitteltbare Todesursachen eingeteilt in Früh- und Spätmortalität der Patienten nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz.
Dargestellt ist die Anzahl (n)

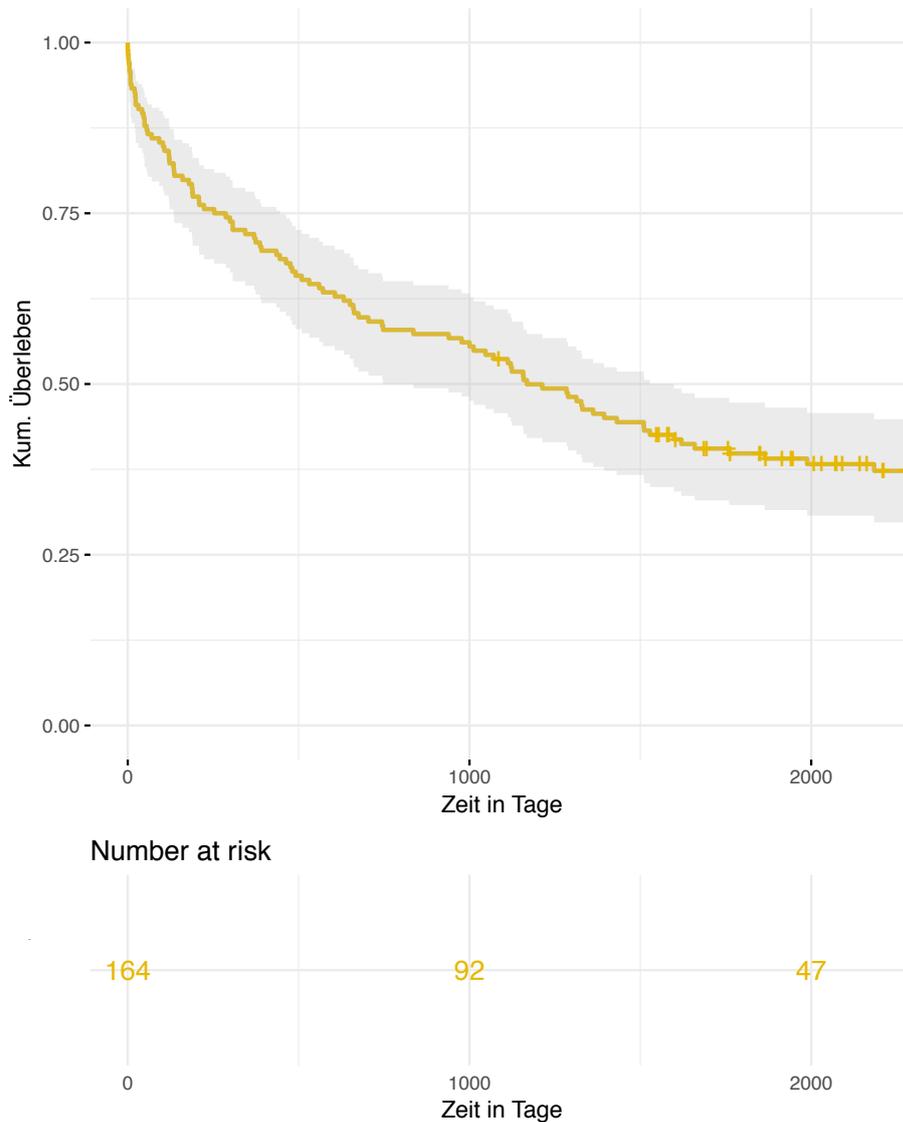


Abb. 23: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben des Patientenkollektivs während des gesamten Zeitraums der Nachbeobachtung.

Die Schattierung in grau beschreibt das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall

3.6.2.1. Geschlechtsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit

Teilt man das Patientenkollektiv in zwei Gruppen auf, getrennt nach männlichem und weiblichem Geschlecht, so zeigt sich in der Überlebenskurve für den gesamten Zeitraum der Nachuntersuchungen kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (**Log-Rank, $p = 0,411$**). Dies ist auch anhand der sich überlappenden Konfidenzintervalle darstellbar (Abb. 24).

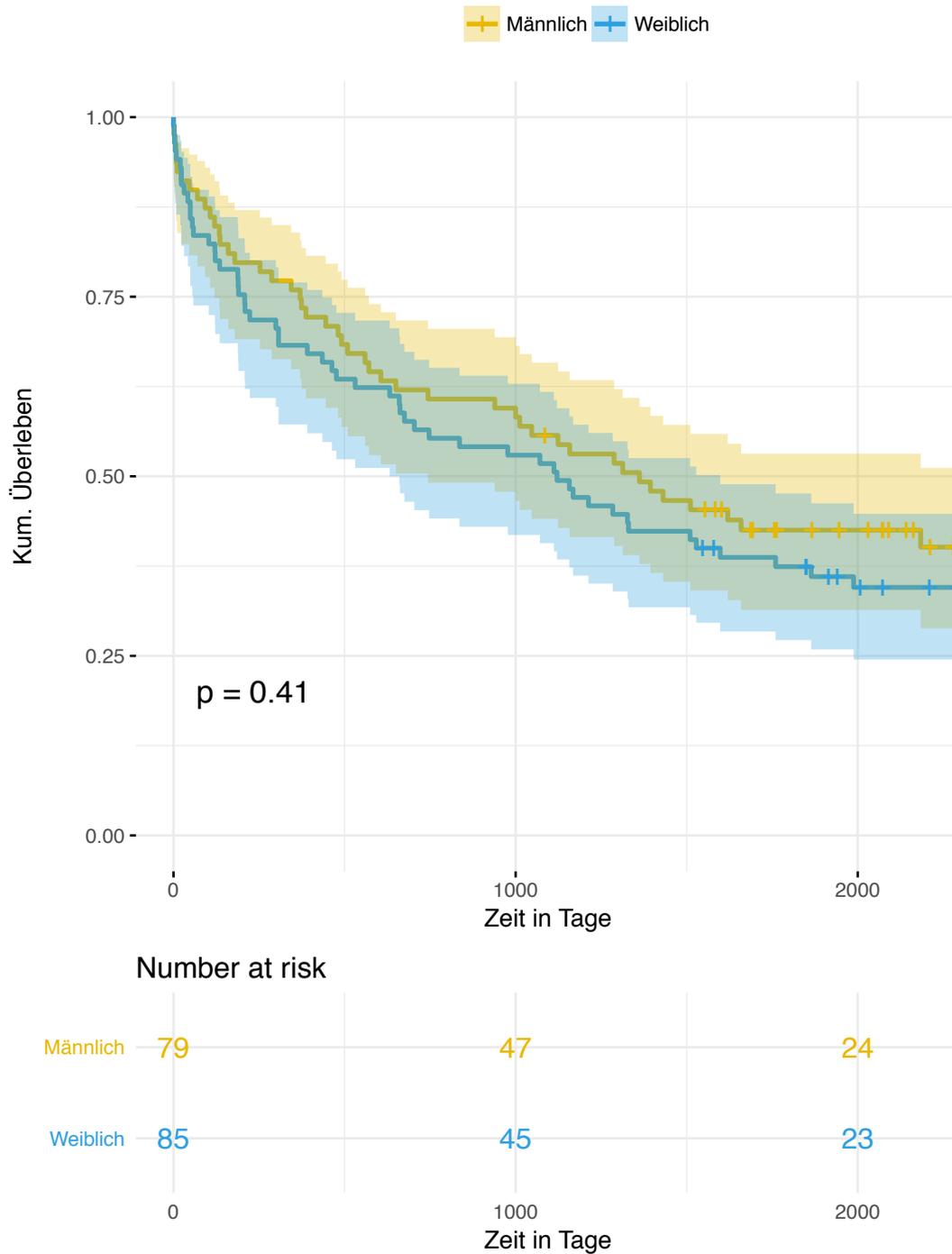


Abb. 24: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit getrennt nach Geschlecht.

Die Kaplan-Meier-Kurve des weiblichen Geschlechts ist in blau gekennzeichnet und die des männlichen in gelb. Die Schattierungen beschreiben das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall

3.6.2.2. Überlebenswahrscheinlichkeit getrennt nach Klappengröße

Abbildung 25 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit im zeitlichen Verlauf getrennt nach Klappengröße. In der statistischen Auswertung mittels Log-Rank-Test konnte man keinen

3. Ergebnisse

statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Überlebens innerhalb der Patientengruppen, aufgeteilt nach Klappengröße, feststellen ($p = 0,111$).

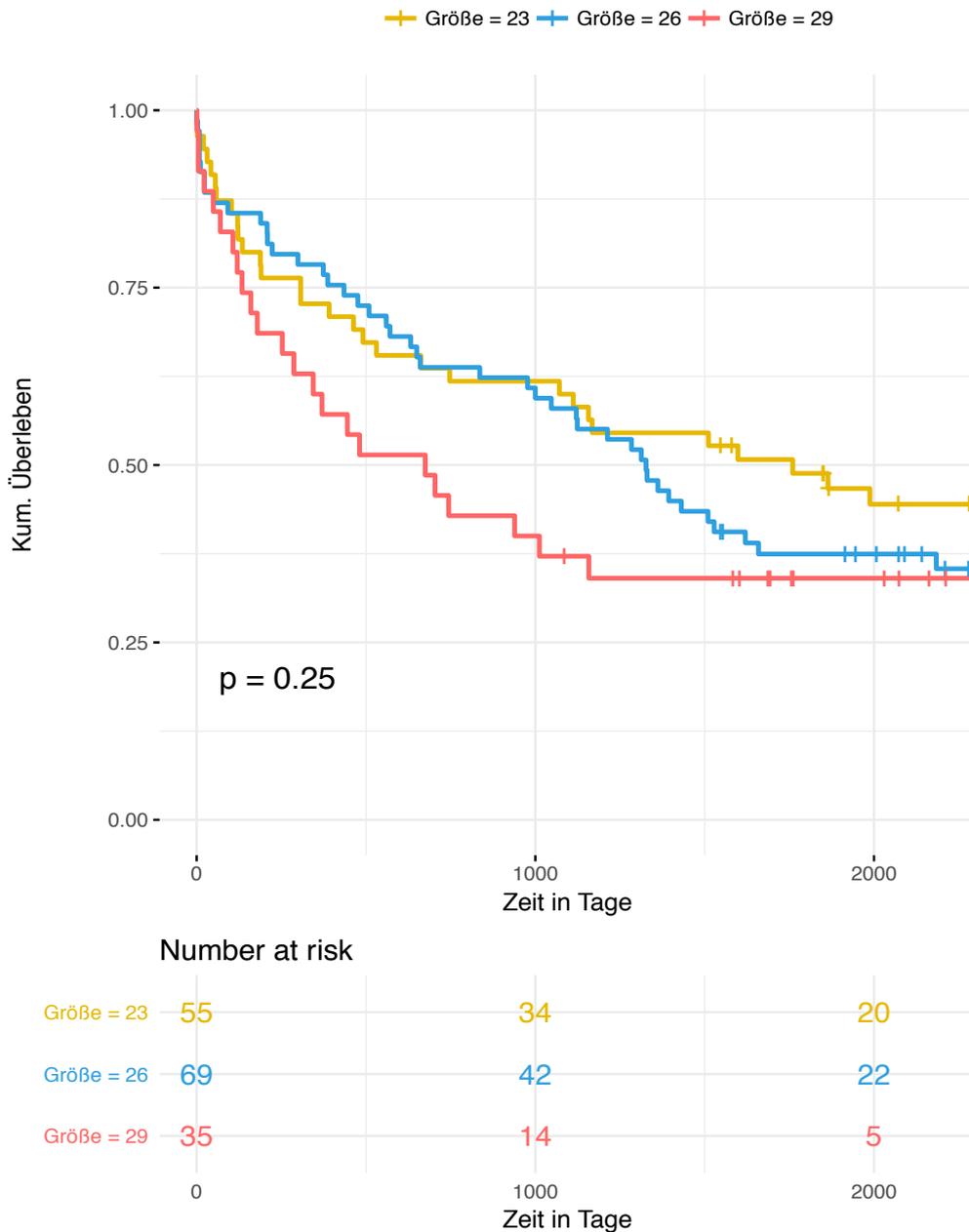


Abb. 25: Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt nach Klappengröße in drei Gruppen.

Die Kaplan-Meier-Kurve der Patienten, die eine Klappe der Größe 29 erhielten, wurde rot dargestellt, die der Größe 26 blau und die der Größe 23 gelb

3.6.2.3. Überlebenswahrscheinlichkeit voroperierter Patienten

Teilt man das gesamte Patientenkollektiv in zwei Gruppen auf, in voroperierte und nicht-voroperierte Patienten, dargestellt in Abbildung 26, so zeigt sich bei der Überlebenswahrscheinlichkeit voroperierter Patienten kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den nicht-voroperierten ($p = 0,138$). Dies geht auch aus der in 3.6.3. dargestellten univariaten Analyse hervor. Ein Jahr nach Intervention ist die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Kaplan-Meier-Analyse mit 69 % sogar höher als die der nicht-voroperierten Patienten, die bei 78 % liegt. Dies ist jedoch nicht statistisch signifikant zu werten, da sich die Konfidenzintervalle überlappen. Insgesamt betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit zum Studienende bei den voroperierten Patienten 45,8 %.

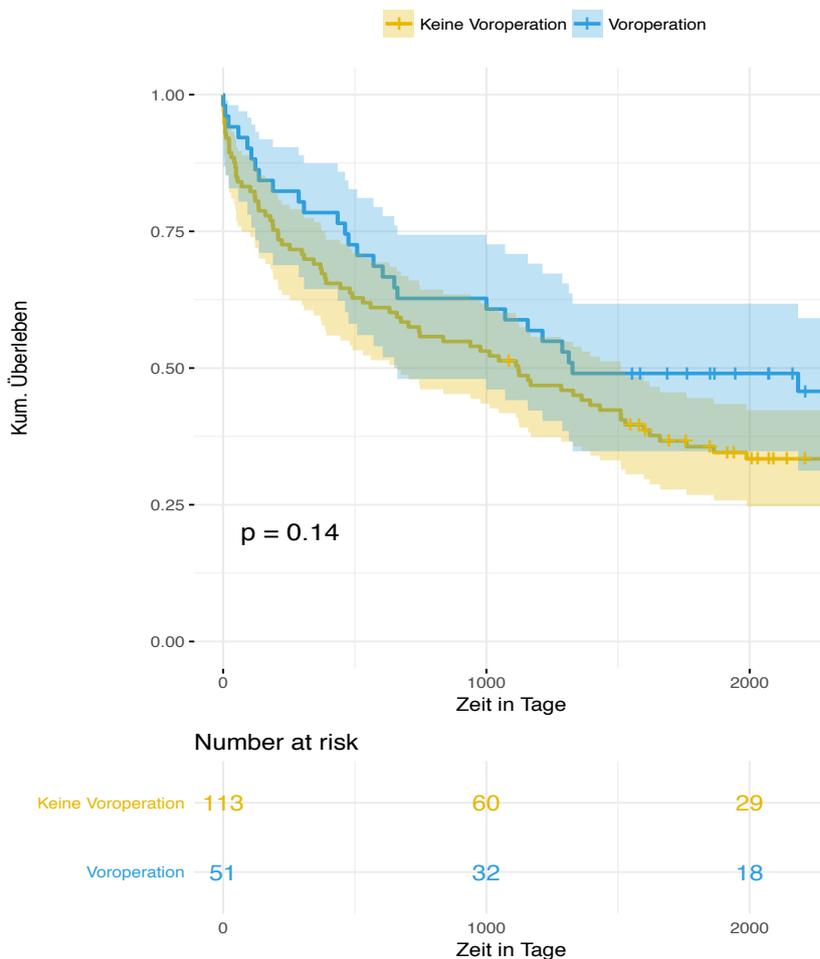


Abb. 26: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgeteilt in voroperierte und nicht-voroperierte Patienten.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der voroperierten Patienten ist blau markiert und die der nicht-voroperierten gelb markiert dargestellt. Die Schattierungen beschreiben das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall

3.6.3. Relevante Vorerkrankungen und deren mögliche Auswirkung auf die Letalität in der univariaten Analyse

Unter Einbeziehung der in Tabelle 11 aufgeführten relevanten Vorerkrankungen und perioperativer Parameter wurde zur Erfassung von unabhängigen Parametern, die mit einer erhöhten Langzeitmortalität zusammenhängen, eine univariate Cox Regressionsanalyse durchgeführt. Folgende Faktoren zeigten sich von keiner prognostischen Relevanz bezüglich des Langzeitüberlebens nach TAVI: Alter, Geschlecht, Gewicht, Vorhofflimmern, Porzellanaorta, Dauer der Operation sowie Ejektionsfraktion $\leq 30\%$.

Drei präoperative Variablen konnten in der univariaten Analyse identifiziert werden, mit statistisch signifikantem Einfluss auf die Letalität der Patienten nach perkutanem Aortenklappenersatz bei p-Werten von $< 0,05$:

1. Logistischer EuroSCORE (**p = 0,0077**).
2. Chronische Niereninsuffizienz (**p = 0,0300**).
3. Dialysenotwendigkeit (**p = 0,0029**).

Variable	HR	CI 95 %	p
Alter (Jahre)	1.027	0.998 - 1.057	0,0720
Geschlecht	1.182	0.799-1.748	0,4000
Gewicht (kg)	0.985	0.970-1.001	0,0680
Vorhofflimmern	1.539	0.292-1.445	0,2900
Porzellan Aorta	0.751	0.411-1.373	0,3500
Dialyse	0.432	0.249-0.750	0,0029
Niereninsuffizienz	0.648	0.438-0.958	0,0300
Log. EuroSCORE	1.015	1.004-1.027	0,0077
OP-Dauer (min)	1.001	0.997 - 1.005	0,3800
EF < 30	0.993	0.982-1.006	0,2900

Tab. 11: Univariate Cox Regressionsanalyse des Patientenkollektivs.
HR (hazard ratio), CI 95 % (Konfidenzintervall 95 %), EF (Ejektionsfraktion)

3.6.4. Multivariate Analyse

In die multivariate Analyse wurden alle Parameter der univariaten Analyse mit einem p-Wert von $< 0,10$ eingeschlossen (Tab.12). Es zeigte sich in der multivariaten Regressionsanalyse nur die präoperativ bestehende Dialysenotwendigkeit als Prädiktor für eine verminderte Überlebensrate.

Variable	HR	CI 95 %	p
Alter(Jahre)	1.023	0.988-1.059	0,1850
Gewicht (kg)	0.985	0.967-1.002	0,0853
Niereninsuffizienz	0.804	0.512-1.263	0,3438
Dialyse	0.374	0.191-0.733	0,0041
Log. EuroSCORE	1.010	0.997-1.023	0,1280

Tab.12 Multivariate Cox-Regressionsanalyse des Patientenkollektivs.
 HR (hazard ratio), CI 95 % (Konfidenzintervall 95 %)

3.7. Ereignisfreiheit von Reinterventionen

Als Reintervention wurde jeder Eingriff definiert, der die Prothese repariert oder ersetzt. Postoperativ nach dem initialen Krankenhausaufenthalt lag die Ereignisfreiheit von Reinterventionen bei 98,7 %. Nur ein Patient wurde im Verlauf reinterveniert. Er entwickelte eine schwergradige, hämodynamisch relevante AI mit sofortiger Notwendigkeit zur Reintervention. Endokarditis als Ursache für eine Reoperation konnte bei keinem unserer Patienten gefunden werden.

3.8. Häodynamik

Postinterventionelle Echos zum Zeitpunkt der Entlassung lagen von sämtlichen Patienten vor. Im Rahmen der Nachuntersuchung konnten von insgesamt 59 Patienten echokardiographische Parameter erhoben werden.

3.8.1. Maximaler Druckgradient

Nach Implantation der Prothese zeigte sich echokardiographisch eine signifikante Verbesserung der gemessenen hämodynamischen Parameter. Der maximale Druckgradient verringerte sich von präoperativ $66,2 \pm 22,7$ mmHg auf $17,04 \pm 7,4$ mmHg postoperativ hoch signifikant ($p = < 0,001$) (Abb.27).

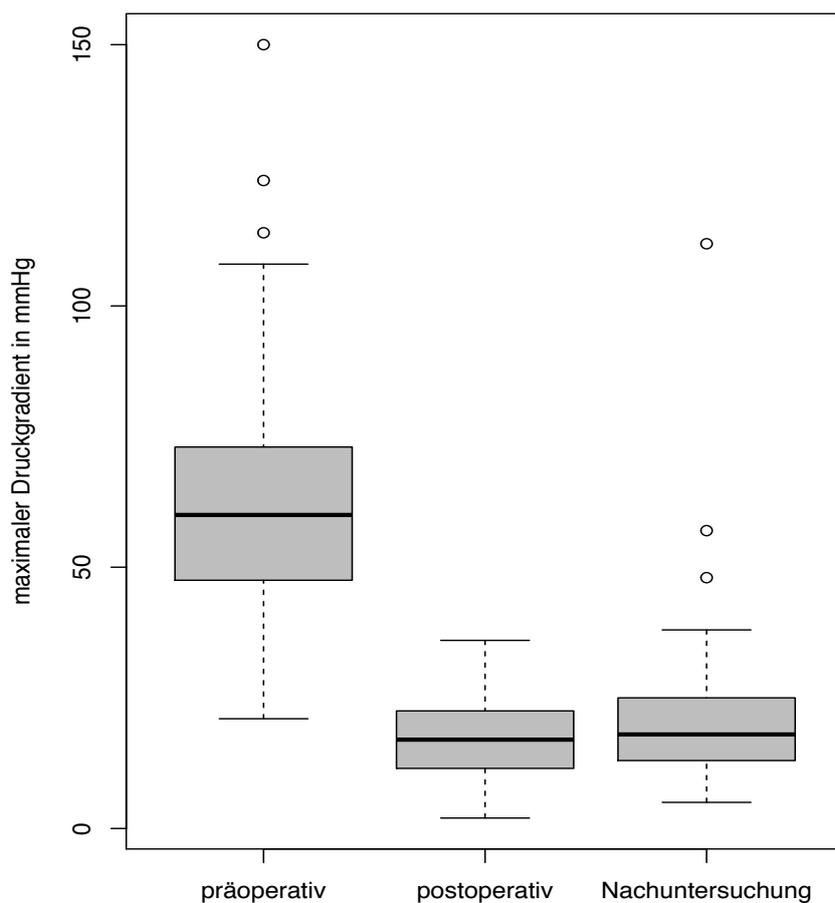


Abb. 27: Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe präoperativ, postoperativ und in der Nachuntersuchung in Boxplot-Darstellung.

Die Kreise symbolisieren Ausreißer

Die niedrigen Gradienten zum Zeitpunkt der Entlassung ließen sich in der Nachuntersuchung reproduzieren. Die maximalen Druckgradienten waren im Mittelwert $23,1 \pm 9,4$ mmHg ein Jahr, $22 \pm 8,7$ mmHg zwei Jahre ($p = 0,75$), $15,0 \pm 6,2$ mmHg drei Jahre ($p = 0,032$), $21,0 \pm 16,7$ mmHg vier Jahre ($p = 0,35$) und $28,0 \pm 32,2$ mmHg fünf Jahre ($p = 0,56$) nach TAVI. Es zeigte sich eine Abnahme des maximalen Druckgradienten von im Mittelwert 22 mmHg nach 2 Jahren auf 15 mmHg nach 3 Jahren. Dieser Unterschied war statistisch signifikant mit $p = 0,032$. Die restlichen Jahre zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied des Druckgradienten.

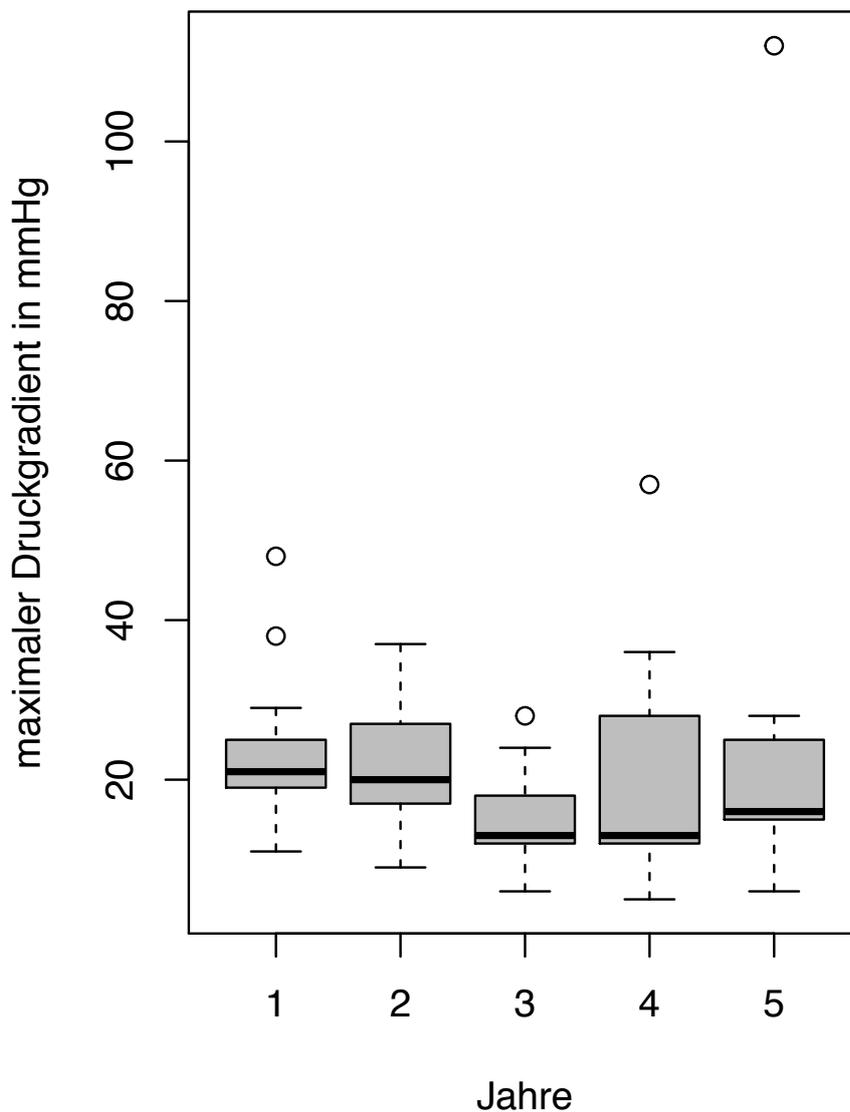


Abb. 28: Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe im zeitlichen Verlauf bis 5 Jahre postoperativ in Boxplot-Darstellung.

Die Kreise symbolisieren Ausreißer

3.8.2. Mittlerer Druckgradient im Verlauf

Wie in Abbildung 29 dargestellt, verringert sich der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe präoperativ im Vergleich zu postoperativ stark signifikant von $52,4 \pm 18,1$ mmHg auf $7,3 \pm 3,3$ mmHg ($p = < 0,001$).

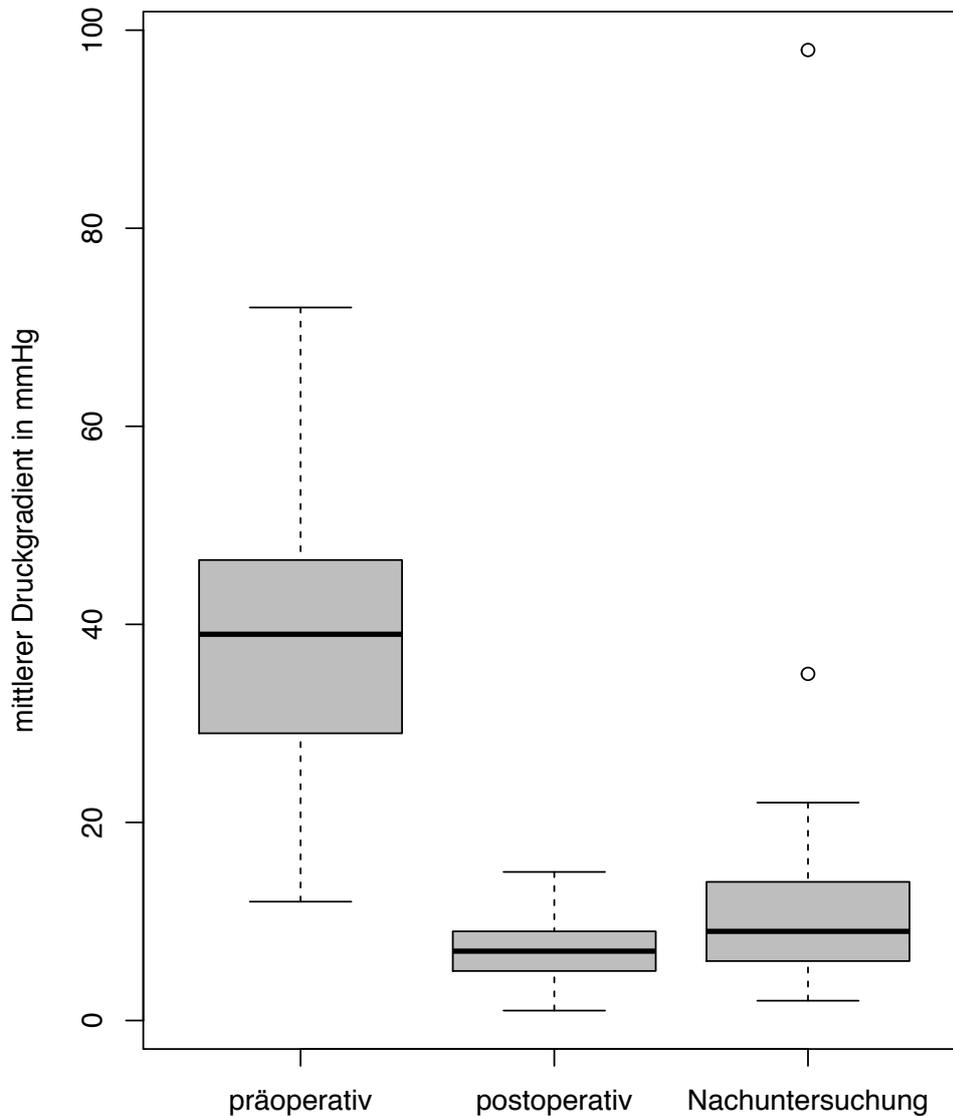


Abb. 29: Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe präoperativ, postoperativ und in der Nachuntersuchung in Boxplot-Darstellung.

Die Kreise symbolisieren Ausreißer

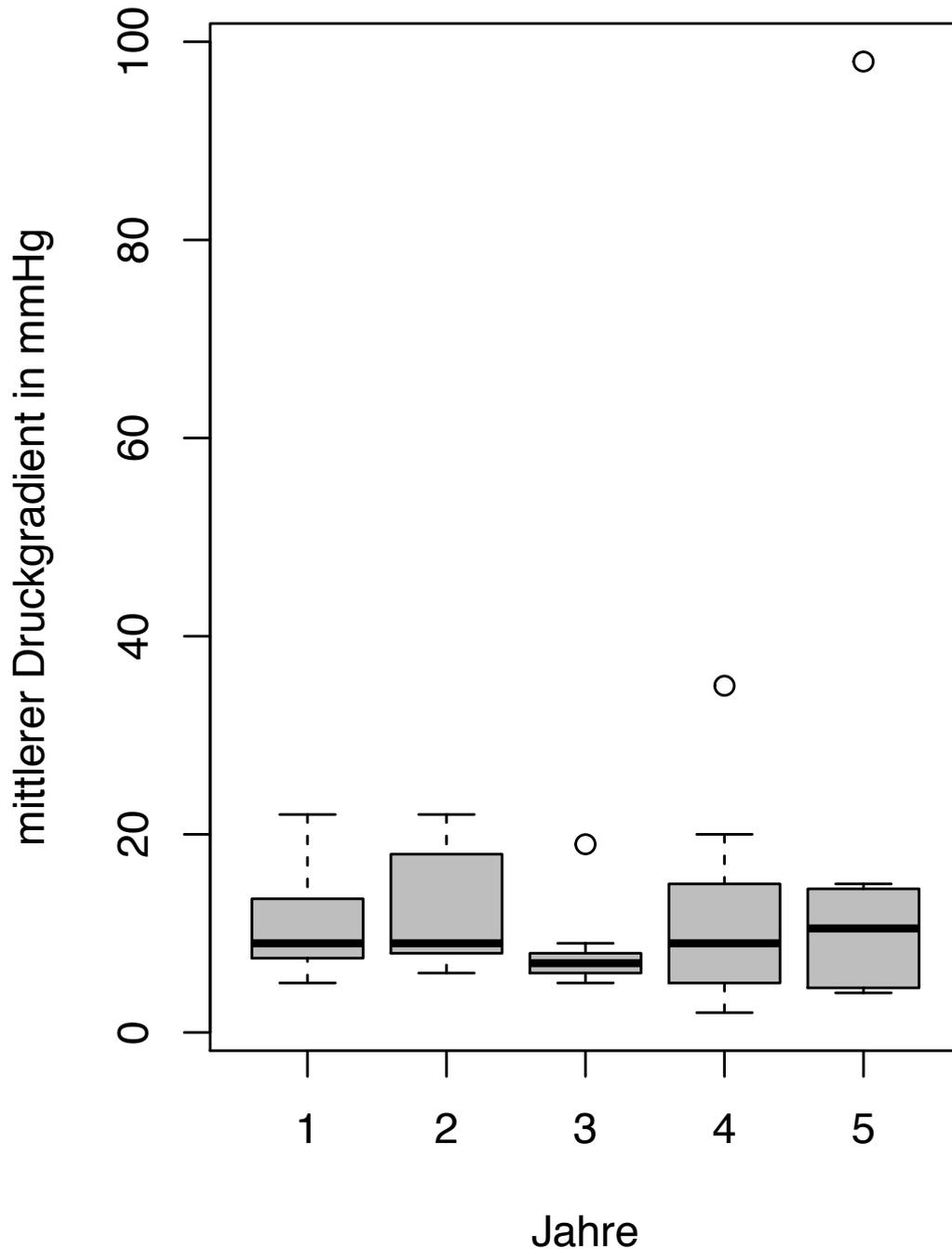


Abb. 30: Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe im zeitlichen Verlauf bis 5 Jahre postoperativ in Boxplot-Darstellung.

Die Kreise symbolisieren Ausreißer

Die mittleren Druckgradienten waren $15,0 \pm 6,2$ mmHg ein Jahr, $12,3 \pm 6,4$ mmHg zwei Jahre ($p = 0,65$), $8,11 \pm 4,3$ mmHg drei Jahre ($p = 0,12$), $11,9 \pm 10,3$ mmHg ($p = 0,33$) vier Jahre und $20,1 \pm 31,8$ mmHg ($p = 0,5$) fünf Jahre nach TAVI. Hierbei ergab sich demnach kein statistisch signifikanter Unterschied im Verlauf der Jahre (Abb. 30).

3.8.3. Klappenöffnungsfläche im zeitlichen Verlauf

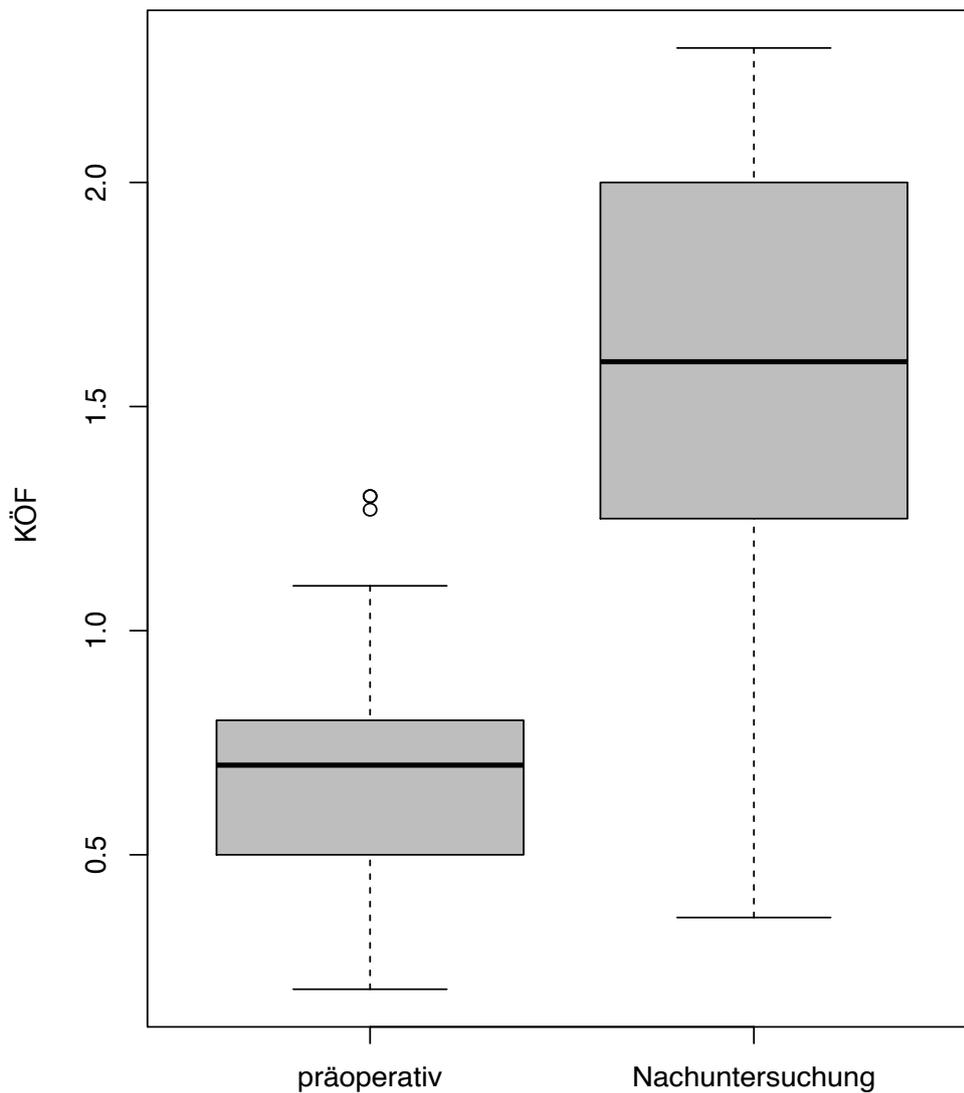


Abb. 31: Klappenöffnungsfläche (KÖF) in cm² präoperativ, und in der Nachuntersuchung in Boxplot-Darstellung.

Die Kreise symbolisieren Ausreißer

Wie in Abbildung 31 dargestellt, vergrößerte sich die Klappenöffnungsfläche präoperativ im Vergleich zur Nachuntersuchung stark signifikant von $0,69 \pm 0,2 \text{ cm}^2$ auf $1,24 \pm 0,82 \text{ cm}^2$ ($p = < 0,001$).

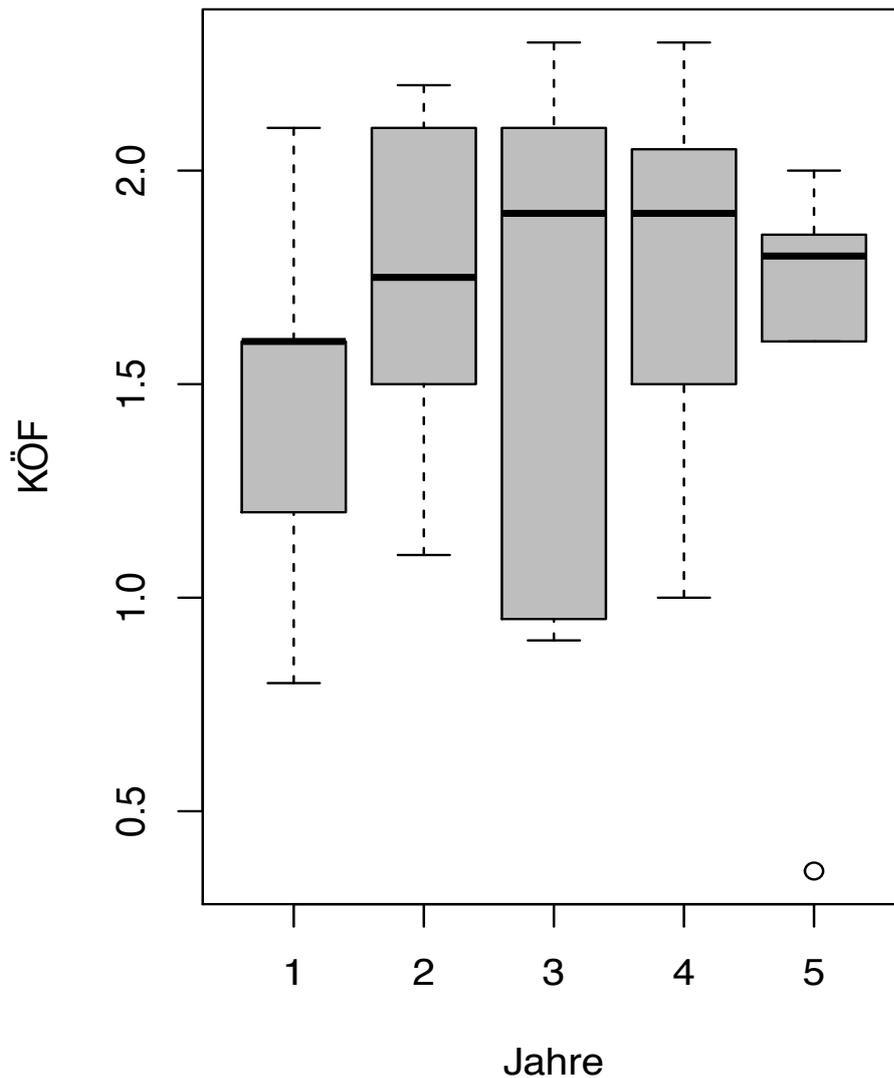


Abb. 32: Klappenöffnungsfläche (KÖF) in cm² im zeitlichen Verlauf bis 5 Jahre postoperativ in Boxplot-Darstellung.

Die Kreise symbolisieren Ausreißer

Im Verlauf von 1 bis 5 Jahren postoperativ zeigte sich die KÖF konstant: Nach einem Jahr lag sie bei $1,6 \pm 0,35$ cm², nach zwei Jahren bei $1,75 \pm 0,36$ (**p = 0,048**), nach drei Jahren bei $1,64 \pm 0,6$ (**p = 0,65**), nach vier Jahren bei $1,76 \pm 0,48$ (**p = 0,68**), nach fünf Jahren bei $1,58 \pm 0,56$ (**p = 0,54**). Innerhalb der Jahre zeigte sich anhand der p-Werte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Größe der Klappenöffnungsfläche (Abb. 32).

3.8.4. Ejektionsfraktion

Die echokardiographischen Ergebnisse der Ejektionsfraktion präoperativ, zum Zeitpunkt der Entlassung und der Nachuntersuchung zeigten sich weitestgehend konstant. Der Mittelwert sinkt leicht von präoperativ zum Zeitpunkt der Entlassung, jedoch ist dies nicht statistisch

signifikant ($p = 0,14$). In der Nachuntersuchung zeigte sich die EF leicht steigend, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,24$).

	präoperativ	postoperativ	Nachuntersuchung
Ejektionsfraktion (%)	52,4 ± 18,1	48 ± 13,2	51 ± 8,8

Tab. 12: Ejektionsfraktion präoperativ, postoperativ und in der Nachuntersuchung

3.8.5. Prävalenz der Aortenklappeninsuffizienz

Intraoperativ erhobene Daten zur Klappeninsuffizienz lagen bei sämtlichen Patienten vor. Wie in Abbildung 33 dargestellt, konnte bei 87 (52 %) Patienten intraoperativ keine Insuffizienz festgestellt werden. Bei 19 (11,5 %) Patienten stellte sich eine minimale AI dar, bei 45 (27 %) eine leichtgradige, bei 3 (1,8 %) eine leicht- bis mittelgradige, bei 8 (4,8 %) eine mittelgradige und bei einem weiteren Patienten eine hochgradige AI. Zwei Patienten erhielten aufgrund des Schweregrades der Regurgitation intraoperativ eine ViV und ein weiterer wurde zum konventionellen Aortenklappenersatz konvertiert.

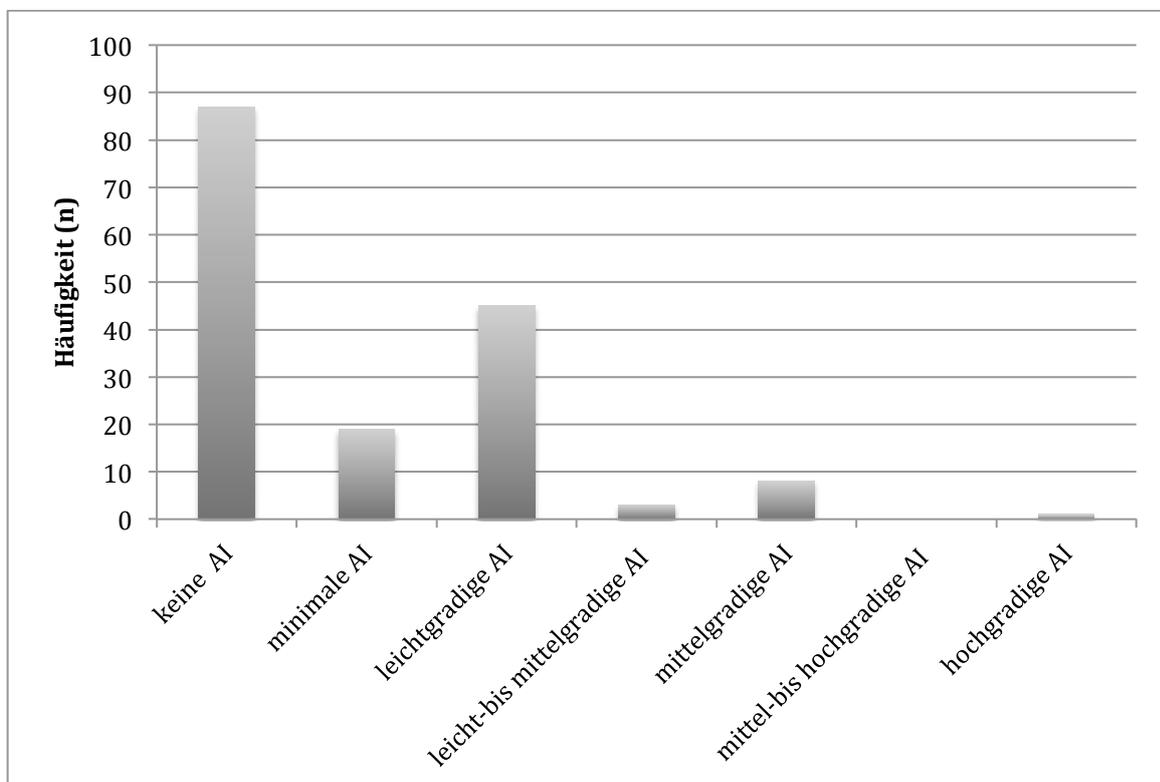


Abb. 33: Intraoperative Graduierung der AI mittels TEE

Abbildung 34 stellt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten dar, aufgeteilt nach intraoperativer Graduierung der Aortenklappeninsuffizienz. Die Darstellung beinhaltet Patienten mit nur geringer oder keiner AI nach TAVI sowie Patienten mit weiterhin bestehender, relevanter AI trotz intraoperativer Nachdilatation. Ein Patient mit AI III°, sowie je zwei Patienten mit der Graduierung leicht-mittelgradig und mittel-hochgradig wurden aufgrund der niedrigen Fallzahlen herausgenommen. Im Verlauf von zwei Jahren ist erkennbar, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeit je nach Schwere der Insuffizienz unterschiedlich verhält. Vergleicht man die Überlebenskurven 476 Tage nach Implantation der Prothese, so beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ohne Insuffizienz 64 % und der Patienten mit mittelgradiger Insuffizienz 44 %. Im Log-Rank-Test wurde jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen festgestellt ($p = 0,278$), am ehesten aufgrund der geringen Fallzahlen.

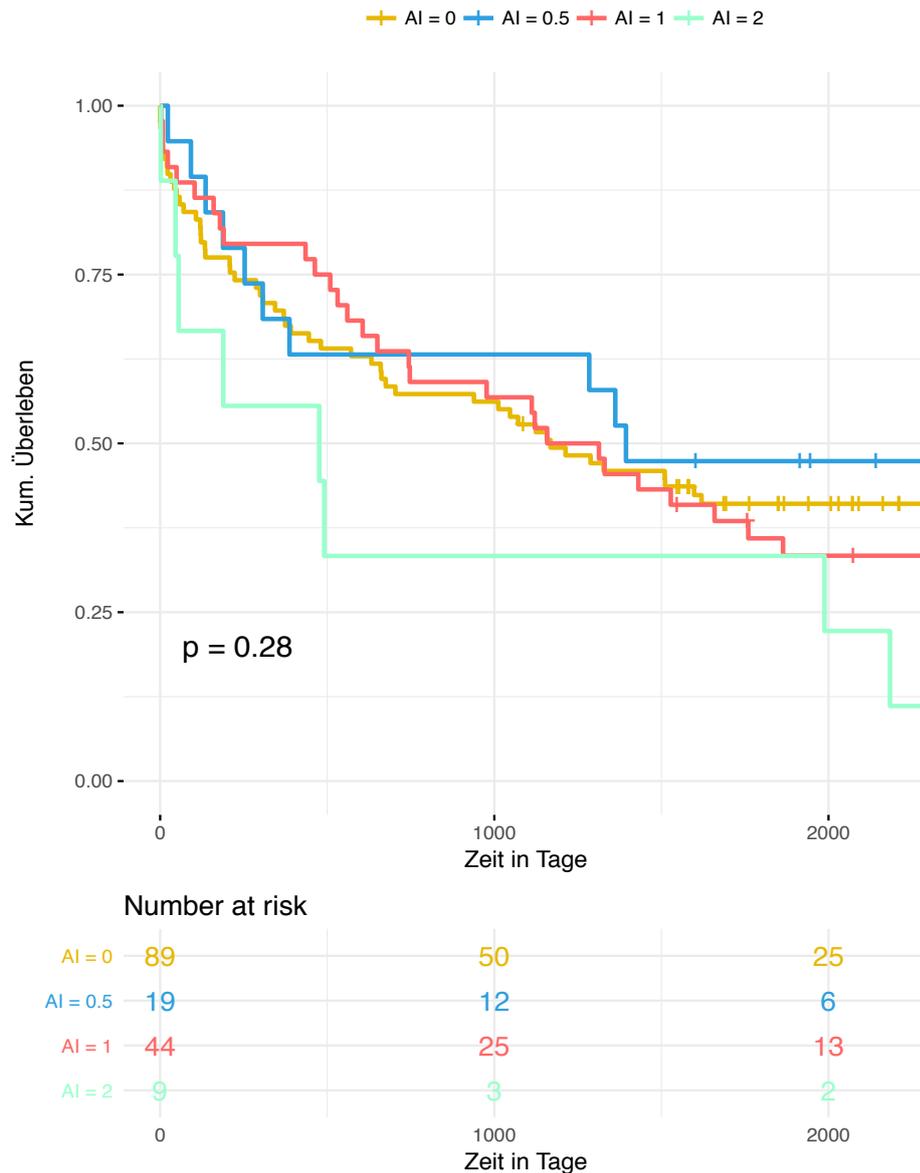


Abb. 34: Kaplan-Meier-Analyse, aufgeteilt nach intraoperativer Graduierung der Aortenklappeninsuffizienz.

In der Gruppe mit AI II° zeigt sich eine deutlich verminderte Überlebenschance, aufgrund der geringen Fallzahl (n = 9) konnte jedoch kein statistisches Signifikanzniveau erreicht werden

Die Lokalisation der Insuffizienz wurde im TEE intraoperativ bestimmt. Wie in Abb. 35 dargestellt, wiesen 68 (41 %) Patienten eine paravalvuläre Insuffizienz auf. Bei acht (4,8 %) Patienten konnte eine zentrale und bei einem Patienten eine kombinierte paravalvuläre und zentrale Insuffizienz festgestellt werden.

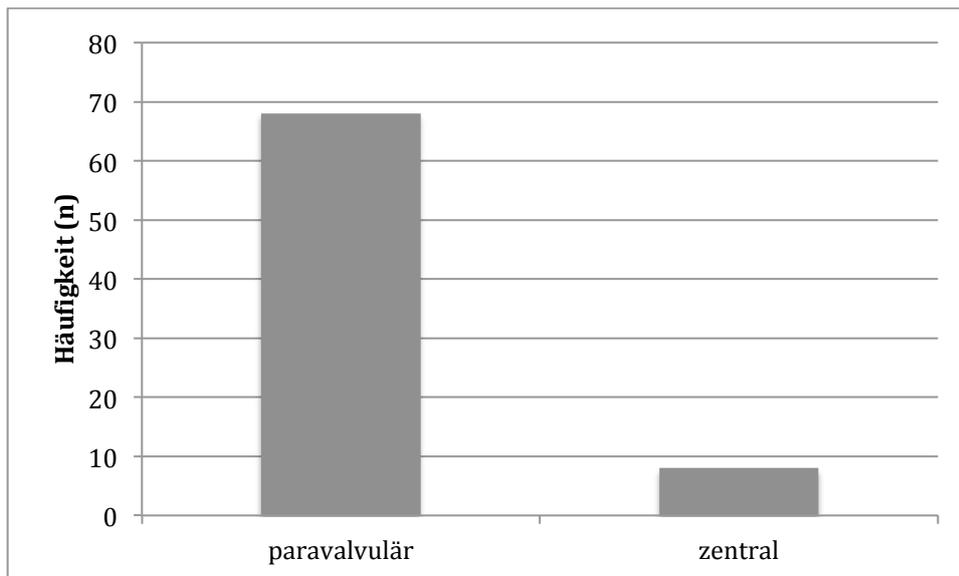


Abb. 35: Intraoperative Lokalisation der Aorteninsuffizienz

Im Rahmen der Nachuntersuchungen wurde eine mögliche Insuffizienz mittels TTE detektiert (Abb. 36). Hierbei lag bei 18 (31 %) Patienten eine leichtgradige und bei jeweils einem Patienten eine leicht-bis mittelgradige sowie eine mittelgradige AI vor. Bei 38 (65 %) Patienten war keine Insuffizienz der Klappenprothese feststellbar. Im gesamten Patientenkollektiv konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Schweregrades der Insuffizienzen von prä- zu postoperativ und im zeitlichen Verlauf festgestellt werden.

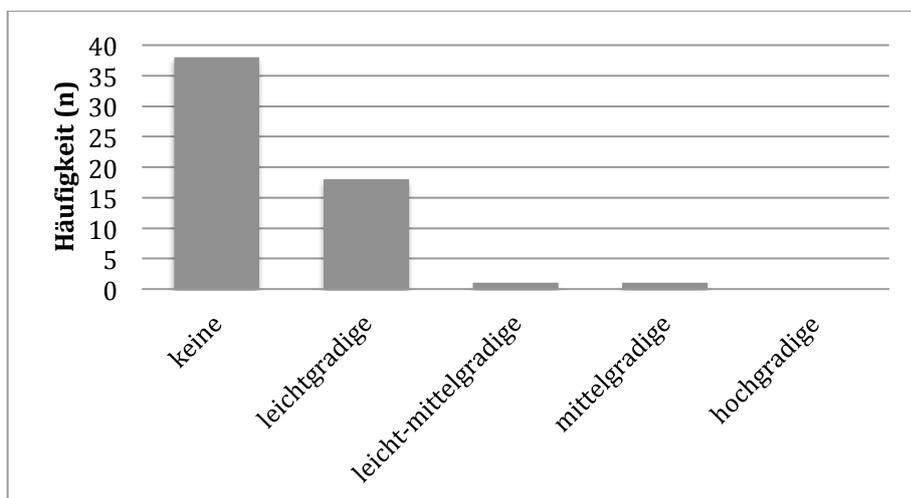


Abb. 36: Postoperative Graduierung der AI mittels TTE

3.9. Kardiale Belastbarkeit eingeteilt nach NYHA-Klassifikation

Postoperative Daten zur Herzinsuffizienz-Symptomatik konnten von 88 Patienten erfasst werden. Abbildung 37 zeigt die Einteilung nach NYHA-Klassifikation. 32 (36 %) der

Patienten zeigten sich komplett asymptomatisch und verzeichneten keine Einschränkungen im Alltag. 32 (36 %) weitere Patienten gaben an, unter leichter Belastung symptomatisch zu sein, aber ohne relevante Einschränkungen des Alltags. 19 (21,6 %) Patienten waren unter leichter Belastung symptomatisch und fünf (5,7 %) zeigten bereits in Ruhe Beschwerden nach NYHA Stadium IV. Von den letztgenannten litten drei Patienten an einer schweren COPD und benötigten permanente Sauerstofftherapie.

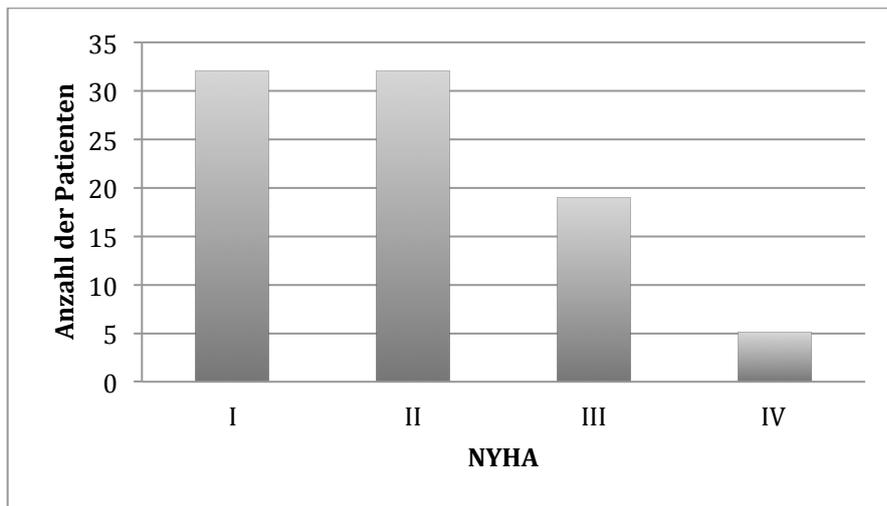


Abb. 37: Einteilung der postoperativen Belastbarkeit nach NYHA-Klassifikation

4. Diskussion

Alain Cribier setzte 2002 einen Meilenstein bei den Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose [41]. Er ermöglichte gerade jenem Drittel des Patientenkollektivs mit hochgradiger Aortenklappenstenose, dem aufgrund eines zu hohen Operationsrisikos keine Alternative zum konventionellen, chirurgischen AKE geboten werden konnte eine neue Perspektive. Seither erfuhr diese Therapieoption eine große Weiterentwicklung und hat sich mit über 100.000 weltweit durchgeführten TAVI-Prozeduren im letzten Jahrzehnt zu einem Standardverfahren etabliert. Ein Schwerpunkt bei der Durchführung der Prozeduren konnte innerhalb Europas vor allem in Deutschland festgestellt werden [70].

Die transapikale Aortenklappenimplantation wurde an unserer Klinik mit dem Ziel durchgeführt, eine Therapieoption für inoperable Patienten mit hochgradigem Aortenklappenitium zu ermöglichen, die einerseits ein erhöhtes Operationsrisiko haben und andererseits Gefäßveränderungen zeigen, die keinen transfemorale Zugang zulassen. Dies war in der Anfangszeit mit der Erwartung an zwar gute initiale hämodynamische Eigenschaften, jedoch fragliche Langzeithaltbarkeiten gekoppelt.

Ziel dieser Arbeit war es in erster Linie, anhand der echokardiographischen Ergebnisse die Funktion der perkutanen, kathetergestützten, transapikalen Aortenklappenprothese im Verlauf von bis zu fünf Jahren zu beurteilen und dadurch eine Evaluation der Langzeithaltbarkeit der Prothese zu ermöglichen. Die Schwerpunkte der echokardiographischen Nachuntersuchungen lagen auf der Veränderung der Druckgradienten über die Jahre und der Erfassung sowie Beurteilung der paravalvulären Aortenregurgitation. Die Echokardiographie hat sich nicht nur in der präoperativen Diagnostik, sondern auch in der nicht-invasiven Verlaufskontrolle nach Klappenprothesenimplantation als Goldstandard etabliert [62].

Auf invasive Messungen zur Beurteilung der Hämodynamik wurde verzichtet, da gezeigt werden konnte, dass echokardiographisch bestimmte Parameter mit Katheter-bestimmten Werten gut korrelieren [71]. Außerdem kann eine radiologische Untersuchung heutzutage zu rein wissenschaftlichen Zwecken aufgrund ethischer Bedenken nicht mehr durchgeführt werden.

Es handelt sich bei unseren Ergebnissen um die ersten klinischen Erfahrungen mit der transapikalen perkutanen Aortenklappenimplantation an unserem Zentrum.

4.1. Periprozedurale Ergebnisse sowie Morbidität und Mortalität

Die Aortenklappenimplantation wurde bei 153 (93 %) Patienten erfolgreich durchgeführt. Unser Patientenkollektiv umfasst Patienten höheren Alters mit multiplen Komorbiditäten und unter Einschluss der ersten frühen Lernerfahrungen mit der transapikalen TAVI.

Wir beobachteten eine 30-Tages-Mortalität von 9 %, eine 1-Jahres-Mortalität von 28 %, eine 2-Jahres-Mortalität von 39 %, eine 3-Jahres-Mortalität von 44 %, eine 4-Jahres-Mortalität von 56 % sowie eine 5-Jahres-Mortalität von 61 %. Die von uns beschriebenen Daten stimmen hinsichtlich der Mortalität und periprozeduralen Komplikationsrate mit anderen monozentrischen Studien überein. Rodes-Cabau et al. [60] berichten eine 30-Tages-Mortalität von 10,4 % bei einem Kollektiv von 339 Patienten, wovon 177 Prozeduren transapikal durchgeführt wurden. Die Mortalität ein Jahr nach Implantation der Prothese ist dort mit 24 %, nach zwei Jahren mit 33 %, nach drei Jahren mit 49 % und nach vier Jahren mit 57 % angegeben. Unbehaun et al. [61] publizierten 2015 die ersten Langzeitergebnisse zur transapikalen Aortenklappenimplantation an einem großen Kollektiv von 730 Patienten. Die Mortalitätsraten nach 30 Tagen sowie nach einem, drei und fünf Jahren werden mit 4,5 %, 20,4 %, 39,7 % und 58,6 % angegeben und zeigen damit insgesamt ein besseres Überleben als unsere Patienten. Bei einem medianen logistischen EuroSCORE von 28,8 % ist ihr Patientenkollektiv zudem einem etwas höheren perioperativen Risiko ausgesetzt als unser Patientenkollektiv bei einem medianen logistischen EuroSCORE von 22,8 %.

Auch im Vergleich zu großen multizentrischen Studien zeigen sich übereinstimmende Ergebnisse hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität: Die PARTNER-A Studie berichtete eine 30-Tages-Mortalität von 5,2 % [72], die FRANCE2-Studie eine von 13,9 % [73].

Eine häufig beschriebene Komplikation der perkutanen Aortenklappenimplantation stellt der AV-Block mit der Notwendigkeit einer permanenten Schrittmacher-Implantation dar. Bei elf (3,6 %) unserer Patienten trat ein schrittmacherpflichtiger AV-Block auf. Diese Ergebnisse stimmen mit den o.g. Studien überein. Die Häufigkeit einer Schrittmacherimplantation wird hier mit 4,9 bis 7 % angegeben [61, 74].

Zusammengefasst lässt sich im Vergleich mit anderen Zentren für unser Kollektiv ein gutes periprozedurales Ergebnis verzeichnen.

	Unbehaun et al. [61]	Rodes-Cabau et al. [74]	Toggweiler et al. [75]	unsere Ergebnisse
Patienten (n)	730	339	88	165
transapikale TAVI (n)	730	177	24	161
transfemorale TAVI (n)	0	162	64	0
Implantationszeitraum	2008-13	2005-09	2005-07	2008-12
30-Tages-Mortalität (%)	4,5	10,4	13	9
1-Jahres-Mortalität (%)	20,4	24	17	28
2-Jahres-Mortalität (%)	29,5	33	26	39
3-Jahres-Mortalität (%)	39,7	49	47	44
4-Jahres-Mortalität (%)	48,4	57	58	56
5-Jahres-Mortalität (%)	58,6	-	65	61
prozeduraler Erfolg (%)	94,5	94,9	92,8	93
schwere Blutung (%)	9,8		15	3
Schrittmacher (%)	5,9	4,9	7	3,6
Konversion zur offenen Herz-OP (%)	1,1	1,7	-	4,2

Tab. 13: Vergleich von Mortalität und periprozeduralen Ergebnissen nach TAVI bei verschiedenen monozentrischen Studien

4.2. Vorhersage des perioperativen Risikos

Die Vorhersage des perioperativen Risikos ist bei der Patientenselektion für den perkutanen Aortenklappenersatz, vor allem in der Gegenüberstellung zum konventionellen AKE essentiell. Zur präoperativen Risikoabschätzung benutzten wir den logistischen EuroSCORE, der 17 Risikofaktoren in seine Berechnung miteinbezieht, die patientenbezogene, operationsbezogene sowie kardiale Daten beinhalten. Relevante, das perioperative Risiko erhöhende Vorerkrankungen, wie beispielsweise Leberversagen und Porzellanaorta, sind im EuroSCORE I nicht integriert [23]. Außerdem ist der EuroSCORE bereits einige Jahre alt und berücksichtigt nicht die Ergebnisse aktueller Erfahrungen. Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass der EuroSCORE für konventionelle Operationen entwickelt wurde. Die beste Aussagekraft hat er aufgrund der seinerzeit eingeschlossenen Patienten für die aortokoronare Bypassoperation.

Der 2011 eingeführte EuroSCORE II, welcher zusätzlich u.a. Diabetes mellitus, Immobilität, Herzfunktion miteinbezieht, hat sich bis dato an unserer Klinik nicht etabliert.

Ein Vergleich der tatsächlichen 30-Tages-Mortalität mit dem durch den EuroSCORE berechneten Mortalitätsrisiko unseres Patientenkollektivs zeigt eine deutliche Differenz: die tatsächliche Mortalität unseres Kollektivs lag mit 9 % erheblich unter der im logistischen EuroSCORE mit im Mittelwert 26 % vorhergesagten. Dies deutet darauf hin, dass der EuroSCORE alleine als unzureichend bei der Patientenselektion eingeschätzt werden sollte. Diese Ergebnisse finden sich vergleichbar in anderen Studien, die allesamt auf eine Diskrepanz zwischen präoperativ durch den EuroSCORE vorhergesagter und beobachteter Mortalität hinweisen [76, 77].

Bei unserem Patientenkollektiv zeigte sich eine Spannweite des EuroSCOREs von 1,95 % bis 82,76 %, was auf eine erfolgreiche, multidisziplinäre und individuell auf den Patienten abgestimmte Zusammenarbeit schließen lässt. Der EuroSCORE sollte bei der Patientenselektion zur TAVI lediglich zur Orientierung und nicht als alleiniger Prädiktor der perioperativen Mortalität bei der Entscheidungsfindung herangezogen werden. Das Fehlen eines akkuraten, prädiktiven Scores zur perioperativen Risikoeinschätzung verdeutlicht die Notwendigkeit der Indikationsstellung zur TAVI anhand der klinischen Gesamtsituation des Patienten in multidisziplinärer Zusammenarbeit.

Beispielhaft dafür kann die Gebrechlichkeit herangezogen werden, welche nicht im EuroSCORE berücksichtigt wird. Gebrechlichkeit ist ein geriatrisches Syndrom, das anhand verschiedener objektiver Scores bestimmt werden kann und als Ausdruck eines reduzierten Allgemeinzustandes des Patienten zu sehen ist. Diverse Studien haben einen Zusammenhang zwischen Gebrechlichkeit (engl.: frailty) und erhöhter Morbidität sowie Mortalität bei TAVI Patienten beschrieben [78, 79]: in einer Metaanalyse von Anand et al. wird eine Mortalität bei gebrechlichen Patienten von 34 pro 100 Patientenjahren angegeben, im Vergleich zu nicht-gebrechlichen, bei denen sich die Mortalität auf 19 pro 100 Patientenjahren beläuft [80]. Assmann et al. beschreiben in ihrer Studie zusätzlich einen Zusammenhang zwischen Gebrechlichkeit und postoperativem Delirium bei TAVI-Patienten mit einer Inzidenz von 28 % [81].

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass eine Notwendigkeit zur Etablierung eines eigenen Scores für TAVI-Patienten besteht. Zur Erfassung des periinterventionellen Risikos nach TAVI sollten weitere risikorelevante Grunderkrankungen sowie der funktionelle Status des Patienten miteinbezogen werden, damit eine valide Risikovorhersage getroffen werden kann.

4.3. Häodynamik und Versagen der Klappenprothese

Eines der Hauptbedenken bei der Anwendung von perkutanen Aortenklappenprothesen ist die Gefahr eines frühen Klappenversagens mit der Notwendigkeit einer Reintervention.

Langzeitergebnisse mit Evaluierung der hämodynamischen Klappenfunktion über die 10-Jahres-Grenze hinaus liegen bis dato nicht vor. Diverse Überlegungen legen eine mögliche frühere Verschlechterung der Prothesenfunktion bei perkutanen Klappen im Vergleich zu biologischen oder mechanischen Prothesen nah. Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass der Durchmesser der Prothese im Rahmen der Implantation kurzzeitig, von beispielsweise 23 mm auf $< 8,7$ mm, verringert wird, indem die Prothese mit einem sog. Crimper auf den Ballonkatheter gepresst wird. Die möglichen Auswirkungen der Krafteinwirkung des Crimping auf die Langzeithaltbarkeit werden derzeit untersucht.

Unbehaun et al. berichten von Klappenversagen bei neun der Patienten (1,5 %). Diese Patienten mussten reinterveniert werden und erhielten einen konventionellen Aortenklappenersatz aufgrund von folgenden Ursachen: Prothesenendokarditis (0,4 %), paravalvuläre Regurgitation (0,4 %), transvalvuläre Regurgitation (0,1 %) und Klappenthrombose (0,3 %). Von vergleichbaren Ergebnissen berichten Toggweiler et al. [75] mit drei Patienten (3,4 %) ihres Studienkollektivs, die Anzeichen eines moderaten Prothesenversagens zeigten. 5-Jahres-Ergebnisse der PARTNER-Studie zeigten bei keinem Patienten Anzeichen eines Prothesenversagens mit der Notwendigkeit einer Reintervention. Zudem hielten sich die KÖF und der mittlere Gradient über 5 Jahre stabil [82].

Abschließend lässt sich feststellen, dass alle oben genannten Studien positive Langzeitergebnisse für ballonexpandierende Prothesen darstellen. Diesen können wir zustimmen: bei 98,7 % unserer Patienten war nach dem initialen Krankenhausaufenthalt keine Reintervention erforderlich. Die maximalen und mittleren transvalvulären Druckgradienten zeigten keine statistisch relevanten Veränderungen über den gesamten Nachuntersuchungszeitraum von bis zu fünf Jahren. Eine klappenbezogene Reintervention außerhalb des Krankenhausaufenthaltes war nur bei einem Patienten notwendig, bei dem die Prothese akut dislozierte, mit der Folge einer hochgradigen zentralen und paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz. Der Patient erhielt umgehend einen chirurgischen, konventionellen Aortenklappenersatz. Zwei weitere Patienten entwickelten im Verlauf Zeichen eines Versagens der Klappenprothese: der erste zeigte im 5-Jahres-Follow-up eine moderate Aorteninsuffizienz bei einem Druckgradienten von 57 mmHg. Der zweite Patient

wies in der Echokardiographie bei Entlassung einen Druckgradienten von 19 mmHg und eine milde paravalvuläre Insuffizienz auf. Im 5-Jahres-Follow-up war die Insuffizienz unverändert, der Druckgradient jedoch stieg auf 112 mmHg an. Eine Reintervention wurde von beiden Patienten jedoch abgelehnt.

4.4. Aortenregurgitation

Eine der am häufigsten beschriebenen Komplikationen nach TAVI stellt das Auftreten paravalvulärer Insuffizienzen dar.

Im Vergleich zum konventionell chirurgischen AKE werden bei der TAVI die verkalkten Aortenklappensegel nicht entfernt, mit der Folge einer unvollständigen Abdichtung zwischen der Prothese und dem nativen Annulus und konsekutivem Auftreten paravalvulärer Lecks. Die Inzidenz an mindestens leichtgradiger paravalvulärer Regurgitation nach TAVI ist mit bis zu 61 % beschrieben [83]. Das häufige Auftreten von paravalvulärer Regurgitation wird bei moderater und schwerer Ausprägung mit einem schlechteren Outcome assoziiert und ist in vielen Publikationen als Prädiktor für Kurz- und Langzeitmortalität sowie -morbidity beschrieben [84]. Die 2-Jahres-Ergebnisse der PARTNER-Studie zeigen, dass auch das Auftreten einer milden paravalvulären Protheseninsuffizienz mit erhöhter Spätmortalität verbunden ist [85]. Diese Ergebnisse bestätigten sich im 5-Jahres Follow-up [82]. Gotzmann et al. beobachteten ein Auftreten von paravalvulärer Regurgitation bei 17 % der Patienten, die eine CoreValve-Prothese erhielten. Dort ist Regurgitation als der stärkste unabhängige Prädiktor für Mortalität und schlechte Behandlungsprognosen beschrieben [86].

Die Prävalenz an paravalvulären Insuffizienzen konnte in dieser Arbeit intraoperativ mittels TEE bei 48 % der Patienten nachgewiesen werden. Im Einklang mit den oben genannten Studien wurde bei dem Großteil unserer Patienten nach Implantation der Prothese lediglich eine leichtgradige paravalvuläre Insuffizienz festgestellt. In der Nachuntersuchung wiesen 35 % der Patienten eine Aortenklappenregurgitation auf. Hierbei lag bei 18 (31 %) Patienten eine leichtgradige und bei jeweils einem Patienten eine leicht- bis mittelgradige sowie eine mittelgradige AI vor. Bei 38 (65 %) Patienten konnte keine Insuffizienz der Klappenprothese festgestellt werden. In der durchgeführten Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens zwischen den Patientengruppen, eingeteilt nach Grad der intraoperativ mittels TEE bestimmten Insuffizienz,

festgestellt werden ($p = 0,278$). Dies ist allerdings auf die niedrigen Fallzahlen zurückzuführen.

Es wurden neue Prothesen entwickelt, um die Inzidenz paravalvulärer Lecks zu minimieren. Beispielsweise weist die SAPIEN-3-Prothese einen äußeren Saum um den Stent herum auf, der als Abdichtung dient und auf diese Weise paravalvuläre Lecks vermindern soll. In der Folge zeigen die Ergebnisse der SAPIEN-3-Prothese eine geringere Inzidenz an paravalvulären Lecks, nämlich eine Inzidenz an schweren Insuffizienzen von 0,1 % und moderaten von 3,7 % [87].

4.5. Vorangegangener herzchirurgischer Eingriff

Reoperationen nach vorangegangenem herzchirurgischen Eingriff stellen im fortgeschrittenen Alter eine Herausforderung dar, nicht zuletzt aufgrund von Veränderungen der Anatomie sowie eines erhöhten Blutungsrisikos durch Verwachsungen des Sternums und der Brustwand und sind mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko im Vergleich zu primären herzchirurgischen Eingriffen assoziiert [88].

In dieser Arbeit zeigt sich im Vergleich herzchirurgisch voroperierter Patienten mit Patienten ohne vorangegangenen herzchirurgischen Eingriff kein signifikanter Unterschied in den Überlebenskurven zu jedem untersuchten Zeitpunkt ($p = 0,137$). Ein Jahr nach TAVI ist in der Kaplan-Meier-Analyse eine Überlebenswahrscheinlichkeit für nicht-voroperierte Patienten von 69 % und für voroperierte von 78 % angegeben. Dies ist vor dem Hintergrund hervorzuheben, dass herzchirurgisch voroperierte Patienten mit einem durchschnittlichen EuroSCORE von 30 % und damit einem höheren Mortalitätsrisiko als die nicht-voroperierte Patientengruppe berücksichtigt wurden, deren durchschnittlicher EuroSCORE bei 24 % lag. Unsere Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Zahlen von D'Onofrio et al. [89], die die Daten des italienischen transapikalen TAVI-Registers analysierten. 110 von insgesamt 566 Patienten hatten bereits einen herzchirurgischen Eingriff in der Vorgeschichte nachzuweisen. Die Analyse zeigt vergleichbare Ergebnisse in der Gruppe voroperierter und nicht-voroperierter Patienten hinsichtlich Mortalität, hämodynamischem Outcome sowie klappenbezogenen Komplikationen. Stortecky et al. [90] verglichen Patienten mit vorangegangener aortokoronarer Bypassoperation, die sich entweder einer TAVI-Prozedur oder einem konventionell chirurgischen Aortenklappenersatz unterzogen. Es zeigte sich kein

Unterschied in der Mortalität, allerdings ein signifikant längerer Intensiv- und Krankenhausaufenthalt sowie eine erhöhte Inzidenz an Blutungskomplikationen bei den Patienten mit konventionell chirurgischem Aortenklappenersatz [90].

Unsere Daten verdeutlichen, dass insbesondere die voroperierte Patientengruppe für die TAVI-Prozedur geeignet ist, da hiermit ein Wiedereröffnen des Sternums und konsekutive Blutungen umgangen werden können. Des Weiteren demonstrieren diese Ergebnisse, wie unter 4.1. bereits dargestellt, die bekannte Schwäche des EuroSCOREs, die perioperative Mortalität bei Hochrisikopatienten, die eine TAVI-Prozedur durchlaufen, zu überschätzen [76, 91].

4.6. Schlaganfall

Trotz einer Verbesserung der sowohl periprozeduralen als auch langfristigen Ergebnisse nach TAVI durch Weiterentwicklungen der Prothesen, gezielterer Patientenselektion und Erweiterung des Erfahrungsschatzes der Operateure bleibt der Apoplex eine der schwerstwiegenden Komplikationen.

In der randomisierten PARTNER-IA-Studie, die TAVI mit konventionell chirurgischem AKE vergleicht, ist die Inzidenz an TIA und Schlaganfällen bei TAVI-Patienten ein Jahr nach Intervention mit 5,4 % doppelt so hoch wie bei Patienten nach AKE, bei denen die Inzidenz mit 2,4 % ($p = 0,07$) beschrieben ist [59]. Diese Ergebnisse konnten jedoch in der CoreValve-US-Pivotal-High-Risk-Studie nicht bestätigt werden, wo auch drei Jahre nach Intervention in der TAVI-Gruppe die Inzidenz an neurologischen Ereignissen signifikant niedriger war als nach AKE [92] (12,6 % vs. 19 %, $p = 0,034$).

In der hier vorliegenden Analyse beschrieben wir einen perioperativen Apoplex bei 7 (4,2 %) Patienten während des stationären Aufenthalts, drei davon waren fatal. Unsere Ergebnisse sind im Einklang mit oben genannten monozentrischen Studien. Unbehaun et al. beobachteten eine postoperative Apoplexrate von 2,2 % [61], Rodes-Cabau et al. beschreiben eine Schlaganfallrate von 2,3 % in ihrem gesamten Kollektiv und bei 1,7 % der Patienten mit transapikalem Zugangsweg [93]. Vergleiche mit Studien, die vor allem transfemorale TAVIs nachuntersuchen, sind jedoch problematisch, weil für einen transapikalen Klappenersatz vor allem Patienten mit Gefäßkomplikationen berücksichtigt werden, die per se eine erhöhte

Schlaganfallrate haben. Dies gilt insbesondere bei Eingriffen, bei denen es zu Manipulationen im Bereich der Aorta ascendens kommt.

Nur eine geringe Anzahl von Patienten wird nach der TAVI-Prozedur von einem Neurologen untersucht, sodass die Vermutung naheliegt, dass die Inzidenz an Schlaganfällen unterschätzt sein könnte. Studien, welche MRT-Untersuchungen bei Patienten nach TAVI durchführten, zeigen eine sehr hohe Rate an klinisch inapparenten Läsionen, die im MRT einem neuen ischämischen Hirninfarkt entsprechen (25-90 %)[94]. Von den im MRT detektierten Läsionen waren nur 4 % mit tatsächlich klinischen Zeichen eines Schlaganfalls assoziiert [95]. In unserer Studie lag die Inzidenz an perioperativen neurologischen Ereignissen bei 3,6 %. Hervorzuheben ist hierbei, dass die sieben Patienten mit Schlaganfällen während des initialen Krankenhausaufenthaltes ein Risikoprofil mit prädiktiven Faktoren für einen Schlaganfall aufwiesen. Drei Patienten litten unter permanentem Vorhofflimmern. Drei weitere erlitten operative Komplikationen mit durchschnittlich deutlich längeren OP-Zeiten (153 bzw. 135 bzw. 386 Minuten), während die durchschnittliche OP-Dauer in unserem Kollektiv 97 Minuten betrug. Zwei der letztgenannten mussten zum kardiopulmonalen Bypass konvertiert werden.

Haussig et al. konnte im Rahmen der randomisierten CLEAN-TAVI-Studie [96] zeigen, dass die Verwendung von Embolie-Protektionssystemen die Inzidenz an ischämischen Hirnläsionen vermindern kann. Diese werden an den Abgängen des Truncus brachiocephalicus und A. subclavia des Aortenbogens platziert und wirken als eine Art Blutfilter. Trotz vielversprechender Ergebnisse reduziert das Embolie-Protektionssystem nur das intraprozedurale Auftreten von neurologischen Läsionen. Da sich bis zu 50 % der ischämischen Läsionen im weiteren Verlauf manifestieren, ist die Handhabung der antithrombotischen Therapie mindestens ebenso Fokus aktueller Studienlagen.

4.7. Ausblick

Während die oben gezeigten Ergebnisse vielversprechende Resultate für einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren nach TAVI darstellen, sind bei den chirurgisch implantierten Bioprothesen Langzeitergebnisse, die weit über die 5-Jahresmarke hinausgehen, gut beschrieben. Mit dem chirurgischen Klappenersatz hat sich ein Verfahren etabliert, welches über ein halbes Jahrhundert perfektioniert wurde, mit ausgezeichneten Ergebnissen, niedrigen

Komplikationsraten und damit hervorragender Verfahrenssicherheit. Diese Ergebnisse sind auch auf das ältere Patientenkollektiv, das gerne als "Aushängeschild" für den perkutanen Aortenklappenersatz gesehen wird, reproduzierbar, wie Brennan et al. zeigen konnten [97]. Sie berichteten in einer Analyse von über 1000 Zentren in Nordamerika mit 150.000 eingeschlossenen Patienten, die sich im Zeitraum von 1991 bis 2007 einem chirurgischen Aortenklappenersatz unterzogen. Bei den über 80-Jährigen zeigte sich ein medianes Überleben von 6 Jahren. Diese Zahl gleicht dem medianen Überleben der altersabgestimmten allgemeinen US-Bevölkerung.

McClure et al. [98] untersuchten in ihrer monozentrischen Studie, im Zeitraum von 1991 bis 2002, 1.000 Patienten, die eine Carpentier-Edwards perikardiale Aortenklappenprothese erhielten. Nach 15 Jahren lag der Anteil an Patienten ohne strukturelles Klappenversagen bei 82,3 %. Entsprechende Ergebnisse konnten für Schweineprothesen beschrieben werden. Bei Patienten mit Hancock-II-Prothese wurde von einer Freiheit von Reoperation nach 20 Jahren von 79,3 % berichtet [99]. Bei der Zahl von 79,3 % muss allerdings berücksichtigt werden, dass nicht jeder Patient 20 Jahre überlebt hat. Patienten, die versterben, kommen nicht mehr in den Genuss einer Reoperation und zählen als nicht operiert. Das schränkt die Aussagekraft dieser Ergebnisse erheblich ein. Die mechanischen Klappen sind in den Langzeitverläufen den biologischen bezüglich Reoperationsraten nicht unterlegen. Mechanische Prothesen haben aber trotz Optimierung der Antikoagulation immer noch ein Risiko einer embolischen oder Blutungskomplikation von jeweils etwa 1 % pro Jahr [100].

Nichtsdestotrotz gilt es, wie oben beschrieben, in Langzeitergebnissen den zu erwartenden Zeitpunkt der Klappendysfunktion zu bestimmen, bevor das Spektrum der TAVI-Indikation in Richtung einer Patientenkohorte mit niedrigen oder intermediären Operationsrisiko ausgeweitet wird. Im Rahmen der PARTNER-IIa-Studien wurden Patienten mit intermediärem Risiko (STS von 4 - 8 %) randomisiert und erhielten entweder eine TAVI oder einen konventionell chirurgischen Aortenklappenersatz. Die TAVI zeigte sich hinsichtlich der Mortalität ebenbürtig zum chirurgischen AKE und signifikant überlegen hinsichtlich hämodynamischer Ergebnisse über einen Zeitraum von 2 Jahren [101].

Des Weiteren ist im April 2016 mit der PARTNER-3-Studie eine prospektive, randomisierte, multizentrische Studie angelaufen, die Patienten mit niedrigem operativen Risiko, die entweder einen chirurgischen AKE oder eine SAPIEN-3-Prothese erhalten, erfasst. Deren Ergebnisse sind zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch ausstehend [102].

Solange noch keine Langzeitergebnisse vorliegen, die mit denen einer biologischen Klappe vergleichbar sind, lässt sich zusammenfassend festhalten, dass aktuell die größte Herausforderung in der interdisziplinären Evaluation jedes Patienten hinsichtlich des Therapieverfahrens und einer etwaigen Selektion für TAVI liegt.

5. Limitationen der Studie

Die folgenden Faktoren sind bei kritischer Evaluation unserer Ergebnisse als limitierend anzusehen.

Bei einem sehr multimorbiden Patientenkollektiv sind echokardiographisch bestimmte Parameter zur Verlaufskontrolle im Hinblick auf die Langzeithaltbarkeit von TAVI-Prothesen von großer Bedeutung. In einem Beobachtungszeitraum von bis zu fünf Jahren lassen sich grundsätzlich Tendenzen über die Funktion der Klappe darstellen. Jedoch handelt es sich bei unserem Kollektiv von lediglich 65 Patienten in der Nachuntersuchung um geringe Patientenzahlen, da der Großteil des Kollektivs zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben war. Daher sind Langzeitstudien mit einem größeren Patientenkollektiv notwendig, um eine definitive Aussage über die Langzeithaltbarkeit der Prothesen zu ermöglichen.

Die transthorakale Echokardiographie unterliegt relevanten Messungenauigkeiten. Schon kleine Messungenauigkeiten, wie beispielsweise minimale Veränderungen des Schallwinkels bei der Ausmessung des LVOT, haben durch die Quadratfunktion in der Kontinuitätsgleichung bereits Auswirkungen auf das Ergebnis. Zudem wurde an unserem Zentrum in der Nachsorge routinemäßig keine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Diese weist allerdings eine höhere Sensitivität auf als das TTE, vor allem bei der Detektion paravalvulären Regurgitationen bei technisch schwierigen Fällen [62].

Des Weiteren ist zu erwähnen, dass die prä- und postoperativen Echokardiographien teilweise von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt wurden. Bei den prä- und postoperativ durchgeführten Echokardiographien wurden nicht alle Parameter komplett erfasst, beziehungsweise wurden in wenigen Fällen die durchgeführten echokardiographischen Untersuchungen nicht dokumentiert. Um diese Fehlerquelle innerhalb der Nachuntersuchung zu minimieren, wurde hier die überwiegende Mehrzahl echokardiographischen Untersuchungen von einer einzigen Person durchgeführt.

Trotz der bekannten Messungenauigkeiten in der Echokardiographie wurde bei unseren Ergebnissen auf zusätzliche invasive Diagnostik zur Bestimmung der Hämodynamik verzichtet, da gezeigt werden konnte, dass die echokardiographisch und damit nicht-invasiv bestimmten Druckgradienten über der Prothese gut mit invasiv korrespondierenden Herzkatheter bestimmten Drücken korrelieren. [71]

6. Strukturierte Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Darstellung der Klappenfunktion und des Outcomes der Patienten bis zu fünf Jahren nach TAVI.

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation hat sich als Therapieoption für inoperable Patienten mit hochgradigem Aortenklappenenvitium etabliert. Mit dem zunehmenden Aufkommen an TAVI-Verfahren und der Überlegung der Ausweitung der Eingriffe auf weniger multimorbide Patienten stellt sich die Frage nach der Langlebigkeit der Prothese. Bei der Beurteilung der Funktion bioprothetischer Klappen hat sich die Echokardiographie als Goldstandard etabliert. Wir untersuchten in dieser Arbeit echokardiographische Daten präoperativ, postoperativ und im Rahmen einer Nachuntersuchung von Patienten im Zeitraum von bis zu fünf Jahren nach Implantation der Prothese. Hierfür ermittelten wir maximale und mittlere Druckgradienten, die Klappenöffnungsflächen sowie Ejektionsfraktionen und beurteilten den Schweregrad einer vorhandenen Aortenklappeninsuffizienz.

Methoden

An unserem Zentrum erhielten 165 Patienten eine Aortenklappe über den transapikalen (n = 161), transaxillären (n = 3) und transaortalen (n = 1) Zugangsweg. Wir ermittelten perioperative, postoperative sowie Langzeitergebnisse von bis zu fünf Jahren zur hämodynamischen Funktion der Aortenklappenprothese. Alle Patienten kamen nach interdisziplinärer Besprechung im Heart-Team aufgrund eines zu hohen perioperativen Risikos für einen konventionellen AKE nicht in Frage.

Ergebnisse

Das mittlere Alter des Kollektivs betrug zum Zeitpunkt der Implantation 79 ± 7 Jahre bei einem mittleren logistischen EuroSCORE von $26,00 \pm 15,76$ %. Die Aortenklappe wurde bei 153 (93 %) Patienten erfolgreich implantiert. Wir ermittelten eine 30-Tages-Letalität von 9 %, eine 1-Jahres-Letalität von 28 %, 2-Jahres-Letalität von 39 % und 3-Jahres-Letalität von 44 %. In den echokardiographischen Nachuntersuchungen beobachteten wir eine signifikante Verbesserung der hämodynamischen Funktion der Klappenprothese im Vergleich zu präoperativ sowie konstant stabile Werte von bis zu fünf Jahren postoperativ. Der maximale

Druckgradient verringerte sich von präoperativ im Mittelwert $66,1 \pm 22,7$ mmHg auf $17,04 \pm 7,4$ mmHg postoperativ stark signifikant. In den Nachuntersuchungen zeigte sich keine signifikante Erhöhung der Druckgradienten. Die Klappenöffnungsfläche vergrößerte sich von präoperativ im Vergleich zur Nachuntersuchung stark signifikant von $0,69 \pm 0,2$ cm² auf $1,24 \pm 0,82$ cm². Die Prävalenz an paravalvulären Insuffizienzen konnte in dieser Arbeit intraoperativ mittels TEE bei 48 % der Patienten nachgewiesen werden und bei 35 % der Patienten in der Nachuntersuchung. Die durchgeführte Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Überlebens zwischen den Patientengruppen, eingeteilt nach Grad der Insuffizienz.

Schlussfolgerung

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation hat sich als Therapiealternative zum konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz etabliert und kann für diese Patientengruppe empfohlen werden.

Unsere Daten zeigen zufriedenstellende mittelfristige Ergebnisse zur Funktion der Aortenklappenprothese bei Hochrisikopatienten. Aufgrund der guten hämodynamischen Parameter im Verlauf sind weitere Langzeitstudien notwendig, um eine Empfehlung in Richtung eines jüngeren bzw. weniger multimorbiden Patientenkollektivs aussprechen zu können.

7. Literaturverzeichnis

1. Flachskampf, F.A., Daniel, W.G., *Aortic valve stenosis*. Internist (Berl), 2004. **45**(11): p. 1281-1290.
2. *Aortic Stenosis Clinical Presentation*. (24.03.2017) Verfügbar unter: <http://emedicine.medscape.com/article/150638-overview> (abgerufen am 30.03.2017).
3. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2007. **28**(2): p. 230-268.
4. Fried, L., Borhani, N., Enright, P., et al., *The Cardiovascular Health Study: design and rationale*. Annals of Epidemiology, 1991. **1**(3): p. 263-276.
5. Freeman, R.V. and C.M. Otto, *Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies*. Circulation, 2005. **111**(24): p. 3316-3326.
6. Novaro, G.M., et al., *Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(20): p. 1992-1998.
7. Carabello, B., Paulus, W., *Aortic stenosis* Lancet, 2009. **373**(9667): p. 956-966.
8. Stewart, B.F., Siscovick, D., Lind, B.K., Gardin, J.M., Gottdiener, J.S., Smith, V.E., et al., *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study*. Journal of the American College of Cardiology, 1997. **29**(3): p. 630-634.
9. Bonow, R., Mann, D., Zipes, D., Libby, P., *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th edition*. Philadelphia:Elsevier Health Sciences, 2011.
10. Pomerance, A., Darby, A.J., Hodkinson, H.M., *Valvular calcification in the elderly: possible pathogenic factors*. J Gerontol, 1978. **33**(5): p. 672-675.
11. Kamath, A.R., Pai, R.G., *Risk factors for progression of calcific aortic stenosis and potential therapeutic targets*. The International journal of angiology 2008. **17**(2): p. 63-70.
12. Gerber, I., Stewart, R., Hammett, C., et al., *Effect of Aortic Valve Replacement on C-Reactive Protein in Nonrheumatic Aortic Stenosis*. The American Journal of Cardiology 2003. **92**(9): p. 1129-1132.
13. Palta, S., Pai, A.M., Gill, K.S., Pai, R.G., *New Insights Into the Progression of Aortic Stenosis Implications for Secondary Prevention*. Circulation, 2000. **101**(21): p. 2497-2502.
14. Rajamannan, N.M., Gersh, B., Bonow, R.O., *Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside-emerging clinical and cellular concepts*. Heart, 2003. **89**(7): p. 801-805.
15. Pierpont, M.E., et al., *Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics*. Circulation, 2007. **115**(23): p. 3015-3038.
16. Waller, B.F., et al., *Bicuspid aortic valve: Comparison of congenital and acquired types*. Circulation, 1973. **48**(5): p. 1140-1150.
17. Michelena, H.I., et al., *Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon)*. Circulation, 2014. **129**(25): p. 2691-2704.

18. Passik, C.S., et al., *Temporal Changes in the Causes of Aortic Stenosis: A Surgical Pathologic Study of 646 Cases*. Mayo Clinic Proceedings, 1987. **62**(2): p. 119-123.
19. Steffel, J., Lüscher, T.F., *Erkrankungen der Herzklappen*. Herz-Kreislauf. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg, 2011: p. 82-97.
20. Silbernagl, S., Lang, F., *Taschenatlas Pathophysiologie* Stuttgart. Thieme-Verlag, 2013. **4. Aufl.**
21. Siegenthaler, W., Blum, H., *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart. Thieme-Verlag, 2006. **9. Aufl.**
22. Frömke, J., *Standardoperationen in der Herzchirurgie*. Heidelberg. Steinkopff-Verlag, 2003. **1. Aufl.**
23. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)*. Eur Heart J, 2012. **33**(19): p. 2451-2496.
24. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(22): p. 57-185.
25. Herold, G., *Innere Medizin*. Gerd Herold (Verlag), 2015.
26. ten Freyhaus, H., Baldus, S., *Paradoxe Low-flow-low-gradient-Aortenstenose*. Internist, 2016. **57**(4): p. 317-322.
27. Bonow, R.O., et al., *Serial long term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function*. Circulation, 1991. **84**(4): p. 1625-1635.
28. Frank, S., Johnson, A., Ross, J., *Natural history of valvular aortic stenosis*. British Heart Journal, 1973. **35**(1): p. 41-46.
29. Varadarajan, P., et al., *Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis*. Ann Thorac Surg, 2006. **82**(6): p. 2111-2115.
30. Cowell, S.J., et al., *A Randomized Trial of Intensive Lipid-Lowering Therapy in Calcific Aortic Stenosis*. N Engl J Med, 2005. **352**(23): p. 2389-2397.
31. Walther, T., et al., *Transcatheter aortic valve implantation: surgical perspectives*. Arch Cardiovasc Dis, 2012. **105**(3): p. 174-180.
32. Pereira, J.J., et al., *Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **39**(8): p. 1356-1363.
33. Logeais, Y., et al., *Surgery for Aortic Stenosis in Elderly Patients. A Study of Surgical Risk and Predictive Factors*. Circulation, 1994. **90**(6): p. 2891-2898.
34. Motalebzadeh, R., et al., *Neurocognitive function and cerebral emboli: randomized study of on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery*. Ann Thorac Surg, 2007. **83**(2): p. 475-482.
35. Schwarz, F., et al., *The effect of aortic valve replacement on survival*. Circulation, 1982. **66**(5): p. 1105-1110.
36. Bashore, T.M., et al., *Percutaneous Balloon Aortic Valvuloplasty. Acute and 30-Day Follow-up Results in 674 Patients From the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry*. Circulation, 1991. **84**(6): p. 2383-2397.
37. Vahanian, A. and I.F. Palacios, *Percutaneous approaches to valvular disease*. Circulation, 2004. **109**(13): p. 1572-1579.
38. Lieberman, E.B., et al., *Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival*. J Am Coll Cardiol, 1995. **26**(6): p. 1522-1528.

39. Otto, C.M., Mickel, M.C., Kennedy, J.W., et al., *Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis.* Circulation, 1994. **89**(2): p. 642-650.
40. Lung, B., et al., *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease.* European Heart Journal, 2003. **24**(13): p. 1231-1243.
41. Cribier, A., *Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description.* Circulation, 2002. **106**(24): p. 3006-3008.
42. Webb, J.G., et al., *Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery.* Circulation, 2006. **113**(6): p. 842-850.
43. *AQUA Qualitätsreport 2014. (Stand 1.08.2015) Verfügbar unter: https://www.aqua-institut.de/fileadmin/aqua_de/Projekte/404_Qualitaetsreport/Qualitaetsreport_2014.pdf (abgerufen am 20.04.2016).* 2014: p. 69-74.
44. Leon, M., et al., *Transcatheter Aortic-valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients who cannot undergo surgery* N Engl J Med, 2010. **363**(17): p. 1597-1607.
45. Figulla, H.R., Cremer, J., Walther, T., et al., *Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention.* Kardiologie, 2009. **3**: p. 199-206.
46. Lichtenstein, S.V., et al., *Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience.* Circulation, 2006. **114**(6): p. 591-596.
47. Walther, T., et al., *Transapical aortic valve implantation: step by step.* Ann Thorac Surg, 2009. **87**(1): p. 276-283.
48. Cioni, M., et al., *Transaxillary approach: short- and mid-term results in a single-center experience.* Innovations, 2011. **6**(6): p. 361-365.
49. Dahle, G., Rein, K.A., *Direct Aorta Ascending Approach in Transcatheter Aortic Valve Implantation.* Innovations, 2014. **9**: p. 1-9.
50. Grube, E., et al., *First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis.* Catheter Cardiovasc Interv., 2005. **66**(4): p. 465-469.
51. Treede, H., et al., *Transapical transcatheter aortic valve implantation using the JenaValve system: acute and 30-day results of the multicentre CE-mark study.* Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(6): p. 131-138.
52. Khatri, P.J., et al., *Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of contemporary studies.* Annals of Internal Medicine, 2013. **158**: p. 35-46.
53. Webb, J. and A. Cribier, *Percutaneous transarterial aortic valve implantation: what do we know?* Eur Heart J, 2011. **32**(2): p. 140-147.
54. Coeytaux, R.R., Williams, J.W. Jr., Gray, R.N., and Wang, A., *Percutaneous Heart Valve Replacement for Aortic Stenosis: State of the Evidence.* Annals of Internal Medicine, 2010. **153**: p. 314-324.
55. Eltchaninoff, H., et al., *Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry.* Eur Heart J, 2011. **32**(2): p. 191-197.
56. Bleiziffer, S., et al., *Survival after transapical and transfemoral aortic valve implantation: talking about two different patient populations.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **138**(5): p. 1073-1080.
57. Nashef, S.A., Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S., Salamon, R., *European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE).* European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 1999. **16**: p. 9-13.

58. Gogbashian, A., A. Sedrakyan, and T. Treasure, *EuroSCORE: a systematic review of international performance*. Eur J Cardiothorac Surg, 2004. **25**(5): p. 695-700.
59. Smith, C.R., Leon, M.B., Mack, M.J., et al., *Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients*. N Engl J Med 2011. **364**: p. 2187-2198.
60. Walther, T., et al., *Transapical aortic valve implantation at 3 years*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **143**(2): p. 326-331.
61. Unbehaun, A., et al., *Transapical aortic valve implantation: predictors of survival up to 5 years in 730 patients. An updated dagger*. Eur J Cardiothorac Surg, 2015. **47**(2): p. 281-290.
62. Zoghbi, W.A., et al., *Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2009. **22**(9): p. 975-1014.
63. Flachskampf, F.A., *Kursbuch Echokardiografie: Unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie*. Thieme, Stuttgart, 2011. **5.Aufl.**
64. Gudmundsson, P., et al., *Visually estimated left ventricular ejection fraction by echocardiography is closely correlated with formal quantitative methods*. Int J Cardiol, 2005. **101**: p. 209-212.
65. Wittlich, N., et al., *Quantitative versus qualitative Beurteilung der linksventrikulären Funktion — Praktikabilität und Limitationen*. Echokardiographische Diagnostik bei koronarer Herzkrankheit, Steinkopff, Darmstadt, 1998. **2.Aufl.**: p. 5-15.
66. Zoghbi, W., *American Society of Echocardiography: recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography A report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and The Task Force on Valvular Regurgitation, developed in conjunction with the American College of Cardiology Echocardiography Committee, The Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, The American Heart Association, and the European Society of Cardiology Working Group on Echocardiography, represented by*. European Journal of Echocardiography, 2003. **4**(4): p. 237-261.
67. Leon, M.B., 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. 205-217.
68. *The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9th ed. 1994, Boston, Mass: Little, Brown & Co.
69. Roques, F., *The logistic EuroSCORE*. European Heart Journal, 2003. **24**(9): p. 882.

70. Osnabrugge, R.L., Kappetein, A.P., Reynolds, M.R., et al., *Cost-effectiveness of transcatheter valvular interventions economic challenges*. EuroIntervention, 2013. **9**: p. 48-54.
71. Burstow, D.J., et al., *Continuous wave Doppler echocardiographic measurement of prosthetic valve gradients. A simultaneous Doppler-catheter correlative study*. Circulation, 1989. **80**: p. 504-514.
72. Leon, M.B., Smith, C.R., Mack, M., et al., PARTNER Trial Investigators, *Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery*. NEJM, 2010. **363**(2010): p. 1597-1607.
73. Van Belle, E., et al., *Postprocedural aortic regurgitation in balloon-expandable and self-expandable transcatheter aortic valve replacement procedures: analysis of predictors and impact on long-term mortality: insights from the FRANCE2 Registry*. Circulation, 2014. **129**(13): p. 1415-1427.
74. Rodes-Cabau, J., 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. 1080-1090.
75. Toggweiler, S., et al., *5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(4): p. 413-419.
76. Sedaghat, A., et al., *The revised EuroSCORE II for the prediction of mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. Clin Res Cardiol, 2013. **102**(11): p. 821-829.
77. Piazza, N., et al., *Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving system-a Bern-Rotterdam Study*. Am Heart J, 2010. **159**(2): p. 323-329.
78. Sundermann, S.H., et al., *Frailty is a predictor of short- and mid-term mortality after elective cardiac surgery independently of age*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2014. **18**(5): p. 580-585.
79. Finn, M. and P. Green, *The Influence of Frailty on Outcomes in Cardiovascular Disease*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2015. **68**(8): p. 653-656.
80. Anand, A., et al., *The relationship between preoperative frailty and outcomes following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis*. European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes, 2016. **3**: p. 123-132.
81. Assmann, P., et al., *Frailty is associated with delirium and mortality after transcatheter aortic valve implantation*. Open Heart, 2016. **3**(2).
82. Mack, M.J., et al., *5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial*. The Lancet, 2015. **385**(9986): p. 2477-2484.
83. Moat, N.E., et al., *Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(20): p. 2130-2138.
84. Athappan, G., et al., *Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(15): p. 1585-1595.

85. Kodali, S.K., Williams, M.R., Smith, C.R., Svensson, L.G., Webb, J.G., Makkar, R.R., et al., *Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement*. NEJM, 2012. **366**(18): p. 1686-1695.
86. Gotzmann, M., et al., *Long-term outcome of patients with moderate and severe prosthetic aortic valve regurgitation after transcatheter aortic valve implantation*. Am J Cardiol, 2012. **110**(10): p. 1500-1506.
87. Amat-Santos, I.J., et al., *Comparison of hemodynamic performance of the balloon-expandable SAPIEN 3 versus SAPIEN XT transcatheter valve*. Am J Cardiol, 2014. **114**(7): p. 1075-1082.
88. Londe, S., Sugg, W.L., *The challenge of reoperation in cardiac surgery*. Ann Thorac Surg, 1974. **17**(2): p. 157-162.
89. D'Onofrio, A., et al., *Impact of previous cardiac operations on patients undergoing transapical aortic valve implantation: results from the Italian Registry of Transapical Aortic Valve Implantation*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **42**(3): p. 480-485.
90. Stortecky, S., et al., *Transcatheter aortic valve implantation or surgical aortic valve replacement as redo procedure after prior coronary artery bypass grafting*. Ann Thorac Surg, 2011. **92**(4): p. 1324-1330.
91. Durand, E., et al., *Performance analysis of EuroSCORE II compared to the original logistic EuroSCORE and STS scores for predicting 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement*. Am J Cardiol, 2013. **111**(6): p. 891-897.
92. Deeb, G.M., et al., *3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(22): p. 2565-2574.
93. Rodes-Cabau, J., 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. 1864-1875.
94. Kahlert, P., 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. 870-878.
95. Daneault, B., et al., *Stroke associated with surgical and transcatheter treatment of aortic stenosis: a comprehensive review*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(21): p. 2143-2150.
96. Haussig, S., et al., *Effect of a Cerebral Protection Device on Brain Lesions Following Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis: The CLEAN-TAVI Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2016. **316**(6): p. 592-601.
97. Brennan, J.M., et al., *Long-term survival after aortic valve replacement among high-risk elderly patients in the United States: insights from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database, 1991 to 2007*. Circulation, 2012. **126**(13): p. 1621-1629.
98. McClure, R.S., et al., *Late outcomes for aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: up to 17-year follow-up in 1,000 patients*. Ann Thorac Surg, 2010. **89**(5): p. 1410-1416.
99. Valfre, C., et al., *The fate of Hancock II porcine valve recipients 25 years after implant*. Eur J Cardiothorac Surg, 2010. **38**(2): p. 141-146.
100. Puskas, J., et al., *Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: interim results from the prospective randomized on-X valve anticoagulation clinical trial randomized Food and Drug Administration*

- investigational device exemption trial*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **147**(4): p. 1202-1210.
101. Leon, M.B., et al., *Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients*. N Engl J Med, 2016. **374**(17): p. 1609-1620.
102. *The PARTNER 3 - Trial - The Safety and Effectiveness of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve in Low Risk Patients With Aortic Stenosis*. (Stand: 5.02.2016) Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02675114> (abgerufen am 30.03.2016).

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Echokardiographisches Follow-up zur Klappenfunktion bei Patienten mit transapikaler, kathetergestützter Aortenklappenimplantation“

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, 13.12.2018

Barbara Schuba

Danksagung

Aus Gründen des Datenschutzes wurde die Danksagung entfernt.

Lebenslauf

Aus Gründen des Datenschutzes wurde der Lebenslauf entfernt.