

Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie

**Kathetergestützte Aortenklappenimplantation in der
Nachkontrolle**

**Mitralinsuffizienz als Prädiktor für Mortalität im
mittelfristigen Verlauf**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Oppermann, Tanja Simone**

2018

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. U. F. W. Franke
2. Berichterstatter:	Professor Dr. C. Schlensak
Tag der Disputation:	02.07.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	12
1.1	Die Anatomie der Aortenklappe	12
1.2	Die Aortenklappenstenose	13
1.2.1	Epidemiologie und Ätiologie	13
1.2.2	Pathogenese der kalzifizierenden Aortenklappenstenose	14
1.2.3	Pathophysiologie und klinische Befunde	14
1.3	Diagnostik der Aortenklappenstenose.....	15
1.3.1	Körperliche Untersuchung	15
1.3.2	Apparative Diagnostik.....	16
1.4	Therapie der Aortenklappenstenose	18
1.4.1	Konservative Therapie und Ballonvalvuloplastie	18
1.4.2	Indikation zum chirurgischen Aortenklappenersatz.....	19
1.4.3	Ausschlusskriterien für den konventionellen AKE	21
1.5	TAVI	21
1.5.1	Entwicklung	22
1.5.2	Aktuelle Studienlage	22
1.5.3	Zugangswege und Prothesentypen	24
1.5.4	Indikationen zur TAVI	28
1.5.5	Limitationen bei TAVI.....	28
1.6	Mitralklappeninsuffizienz bei Patienten mit Aortenklappenstenose	29
1.7	Bedeutung von Risikoscores.....	31
1.8	Gesundheitsbezogene und krankheitsspezifische Lebensqualität	32
2	Ziel der Arbeit	33
3	Material und Methoden	34

3.1	Patientenkollektiv	34
3.2	OP-Technik	35
3.2.1	Transapikale Aortenklappenimplantation	35
3.2.2	Transfemorale Aortenklappenimplantation	36
3.2.3	Transaortale Aortenklappenimplantation	37
3.3	Datenerfassung- und auswertung	37
3.3.1	Präoperative klinische Parameter	37
3.3.2	Intraoperative Daten	38
3.3.3	Postoperative Daten	38
3.3.4	Follow up	40
3.3.5	Echokardiografische Daten.....	43
3.4	SF-36 Fragebogen	45
3.4.1	Aufbau des SF-36 Fragebogens.....	45
3.4.2	Erhebung der Daten des SF-36 Fragebogens.....	46
3.4.3	Auswertung des SF-36 Fragebogens	47
3.5	Statistische Auswertung	47
4	Ergebnisse	48
4.1	Vergleich der präoperativen Daten.....	48
4.2	Vergleich der intraoperativen Daten	52
4.3	Intraoperative Komplikationen.....	54
4.4	Frühpostoperativer Verlauf.....	58
4.4.1	Nachbeatmungszeit und Krankenhausverweildauer.....	58
4.4.2	Chirurgische Komplikationen	59
4.4.3	Kardiale Komplikationen	60
4.4.4	Renale Komplikationen.....	62
4.4.5	Zerebrovaskuläre Komplikationen	63

4.4.6	Frühpostoperative Mortalität	64
4.5	Follow up	65
4.5.1	Mortalität	65
4.5.2	Echokardiografische Nachuntersuchung	67
4.5.3	Transvalvuläre Gradienten im Zeitverlauf	68
4.5.4	Residuale Aortenklappeninsuffizienz im Verlauf	70
4.5.5	Verlauf von NT-proBNP	71
4.5.6	Rehospitalisation	73
4.5.7	Komplikationen im Verlauf	75
4.5.8	Lebensqualität und NYHA-Status	77
5	Diskussion	79
5.1	Präoperative Parameter	79
5.2	Intraoperativer Verlauf	82
5.3	Frühpostoperativer Verlauf	86
5.4	Follow up	90
5.5	Limitationen der Arbeit	98
6	Zusammenfassung	99
	Literatur	101

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lage der Aortenklappe im linken Herzen, Aufsicht auf eine gesunde Aortenklappe (modifiziert nach Nishimura et al ¹).....	12
Abbildung 2: Überleben asymptomatischer Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose im Vergleich zur gleichaltrigen Normalbevölkerung (modifiziert nach Pellikka et al ⁴⁵).....	19
Abbildung 3: Mechanismus der ballonexpandierbaren Edwards-Sapien-Prothese (modifiziert nach Forrest et al ⁵³).....	26
Abbildung 4: Schrittweise Freisetzung der selbst-expandierenden CoreValve-Prothese (modifiziert nach Forrest et al ⁵³).....	27
Abbildung 5: Schematische Darstellung der funktionelle Mitralinsuffizienz mit Verlagerung der Papillarmuskeln (modifiziert nach Dal-Bianco et. al. ⁹⁷).	30
Abbildung 6: Übersicht über die Gewinnung der Follow up-Daten.	40
Abbildung 7: Prozentualer Anteil an gewählten Prothesengrößen im Gruppenvergleich.	52
Abbildung 8: Darstellung der Häufigkeit von Kombinationseingriffen im gesamten Patientenkollektiv.....	53
Abbildung 9: Schematische Darstellung der Gründe für die Konversion zum konventionellen Aortenklappenersatz.....	56
Abbildung 10: Schematische Darstellung der Gründe für eine Rethorakotomie	59
Abbildung 11: Schematische Darstellung der Patienten mit postoperativer CK-MB-Erhöhung.	62
Abbildung 12: Darstellung des Gesamtüberlebens beider Gruppen als Kaplan-Meier-Kurve.....	66
Abbildung 13: Maximaler Gradient über der Aortenklappe im Zeitverlauf	68
Abbildung 14: Mittlerer Gradient über der Aortenklappe im Zeitverlauf	69
Abbildung 15: Darstellung der Häufigkeit der residualen paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz im postoperativen Verlauf.	71
Abbildung 16: NT-proBNP beider Gruppen im Verlauf	72
Abbildung 17: Freiheit von Rehospitalisation beider Gruppen als Kaplan-Meier-Kurve.	73

Abbildung 18: Freiheit von Rehospitalisation aus kardialen Gründen als Kaplan-Meier-Kurve.	74
Abbildung 19: Lebensqualität der Patienten postoperativ.....	77
Abbildung 20: Darstellung des NYHA-Status präoperativ im Vergleich zu postoperativ.....	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Follow up-Zeiträume.	42
Tabelle 2: linksventrikuläre Funktion anhand der Ejektionsfraktion ¹²⁴	43
Tabelle 3: Schweregrad der Aortenklappenstenose ²³	43
Tabelle 4: Schweregrad der Aortenklappeninsuffizienz ^{123, 125}	44
Tabelle 5: Schweregradeinteilung der Mitralinsuffizienz ¹²⁶	44
Tabelle 6: Inhalt der SF-36 Skalen ¹²⁹	46
Tabelle 7: Klinisches Risikoprofil (nicht kardial) des Patientenkollektivs.	49
Tabelle 8: Klinisches Risikoprofil (kardial) des Patientenkollektivs.	50
Tabelle 9: Präoperative laborchemische Parameter des Patientenkollektivs..	51
Tabelle 10: Präoperative echokardiografische Parameter des Patientenkollektivs.....	51
Tabelle 11: Gewählte Zugangsarten und Prothesentypen.....	53
Tabelle 12: Operative Zeitangaben für das gesamte Patientenkollektiv.	54
Tabelle 13: Intraoperative Komplikationen im gesamten Patientenkollektiv. ...	57
Tabelle 14: Nachbeatmungszeit und Krankenhausverweildauer	58
Tabelle 15: Frühpostoperative chirurgische Komplikationen.	60
Tabelle 16: Frühpostoperative kardiale Komplikationen	61
Tabelle 17: Frühpostoperative renale Komplikationen.....	63
Tabelle 18: Frühpostoperative zerebrovaskuläre Komplikationen	63
Tabelle 19: Vereinfachte Darstellung der Gründe für die intraoperative Mortalität.....	64
Tabelle 20: Kaplan-Meier-Schätzung für das Überleben postoperativ.....	66
Tabelle 21: Residuale Aortenklappeninsuffizienzen bei Entlassung	70
Tabelle 22: zerebrale Infarkte im Langzeitverlauf bis 5 Jahre postoperativ.	76
Tabelle 23: Schrittmacherimplantation im Langzeitverlauf bis 5 Jahre postoperativ.....	76

Abkürzungsverzeichnis

Δp	Transvalvulärer Druckgradient
Abb.	Abbildung
ACB	Aortokoronarer Bypass
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
ACI	Arteria Carotis Interna
AHA	American Heart Association
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AKR	Aortenklappenrekonstruktion
Allg.	Allgemeine
ANV	Akutes Nierenversagen
AP	Angina pectoris
AS	Aortenklappenstenose
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp 1
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CK-MB	Creatinkinase Typ MB (Muscle-Brain)
COPD	Chronisch obstructive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiographie
EROA	effektive Regurgitationsöffnung
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FMI	funktionelle Mitralsuffizienz
FU	Follow Up

GARY	German Aortic Valve Registry
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Grp.	Gruppe
Hb	Hämoglobin
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ICR	Intercostalraum
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LA	linker Vorhof
LDL	Low Density Lipoprotein
LSB	Linksschenkelblock
LV	linker Ventrikel / linksventrikulär
LVEDD	Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser
LVESD	Linksventrikulärer Endsystolischer Durchmesser
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MI	Mitralinsuffizienz
MIDCAB	minimalinvasive Koronarchirurgie
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
mPAP	mittlerer pulmonal-arterieller Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
NI	Niereninsuffizienz
NT-proBNP	N-terminales proBNP
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orale Antidiabetika
OP	Operation
OPCAB	Bypassoperation ohne Herz-Lungen-Maschine
PAP	pulmonal-arterieller Druck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
PDMS	Patienten-Daten-Management-System

PHT	Pressure Half Time
pHT	pulmonale Hypertonie
PISA	proximal isovolumetric surface area
RBK	Robert-Bosch-Krankenhaus
RF	Risikofaktor
RV	Regurgitationsvolumen
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	Short-Form-36
SM	Schrittmacher
sPAP	systolischer pulmonalerarterieller Druck
STS	Society of Thoracic
SV	Schlagvolumen
TA	transapikal
Tao	transaortal
TAVI	transcatheter aortic valve implantation
TEE	transösophageale Echokardiografie
TF	transfemoral
TMVI	transcatheter mitral valve implantation
TTE	transthorakale Echokardiografie
Q1	1. Quartile
Q3	3. Quartile
VARC	Valve Academic Research Consortium
VHF	Vorhofflimmern
Vmax	maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit

1 Einleitung

1.1 Die Anatomie der Aortenklappe

Die Aortenklappe ist eine der vier Klappen des Herzens. Sie befindet sich im Ausflusstrakt des linken Ventrikels, das heißt, das Blut muss die Klappe passieren um in die Aorta und von dort in die Peripherie des Körpers zu gelangen (Abbildung 1). Dabei sollte zum einen während der Systole der Widerstand an der Klappe möglichst gering sein, damit das Blut ungehindert in den Körperkreislauf fließen kann, zum anderen sollte sie in der Diastole einen möglichst dichten Verschluss gewährleisten und damit den Rückstrom von Blut in den linken Ventrikel verhindern.

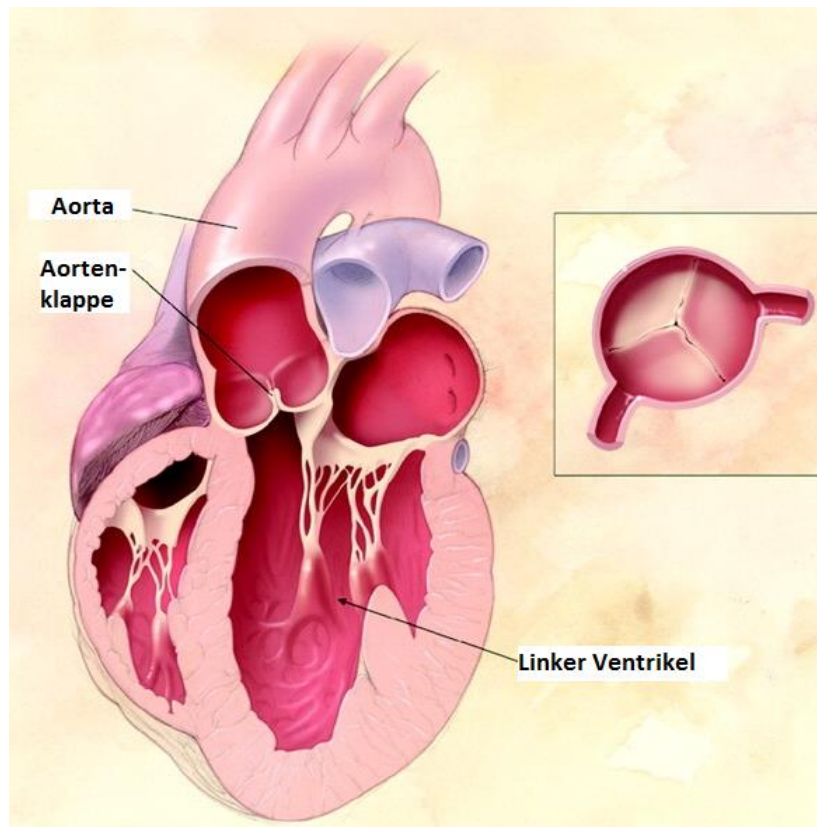


Abbildung 1: Lage der Aortenklappe im linken Herzen, Aufsicht auf eine gesunde Aortenklappe (modifiziert nach Nishimura et al ¹)

Als eine der beiden Taschenklappen des Herzens besteht eine gesunde Aortenklappe aus drei halbmondförmigen Taschen, auch Kuspel genannt, welche aus Endokardduplikaturen bestehen². Die Taschen sind am Anulus verankert, einem kollagenen kronenförmigen Faserring, der einen Teil des Herzskeletts darstellt. Die Stelle, an der zwei nebeneinanderliegende Kuspel am Anulus inserieren, wird Kommissur genannt³. Kommt es zu einer Verengung im Bereich der Aortenklappe spricht man von einer Aortenklappenstenose (AS)².

1.2 Die Aortenklappenstenose

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste isolierte Klappenerkrankung in Europa und den USA⁴. Die Prävalenz liegt bei 2-9 % der über 65-Jährigen^{5, 6}, wobei sie mit dem Alter zunimmt. In einer echokardiografischen Studie von Eweborn et al. stieg die Prävalenz der AS von 1,2 % bei Personen zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr auf 9,8 % bei 80-89-Jährigen⁷.

In etwa 80 % der Fälle und somit am häufigsten tritt sie als Folge einer Verkalkung der Klappe auf⁴, auch degenerative oder kalzifizierende AS genannt. Vorläufer hiervon ist die sogenannte Aortenklappensklerose, eine diffuse Verdickung der Taschen als Folge eines Alterungsprozesses ohne Einschränkung der Beweglichkeit⁸. An trikuspiden Klappen tritt die Stenose in der Regel zwischen der 6. und 8. Lebensdekade auf⁹. Etwa 2 % der Bevölkerung haben eine bikuspidale Klappe, das heißt eine Klappe mit nur zwei statt drei Taschen. Damit ist dies der häufigste kongenitale Herzfehler^{10, 11}. Durch die ungünstigere Verteilung der Scherkräfte an der Klappe treten stenotische Veränderungen an einer bikuspiden Klappe ein bis zwei Dekaden früher auf, als bei trikuspiden Klappen^{9, 12}.

Deutlich seltener, in etwa 10 % der Fälle, tritt die AS als Folge von rheumatischem Fieber auf⁴. Hierbei kommt es je nach Verlauf zu einer Verschmelzung von Kommissuren oder zu destruktiven Prozessen am Klappenapparat und infolge dessen meist zu kombinierten Klappenfehlern mit Aortenklappenstenose, -insuffizienz (AI)¹² und häufig Mitbeteiligung der

Mitralklappe ⁹. Noch seltener ist die kongenitale AS, eine angeborene Stenose der Klappe die etwa 5,4 % der Fälle ausmacht ⁴.

1.2.2 Pathogenese der kalzifizierenden Aortenklappenstenose

Entgegen der früheren Annahme, dass es sich bei der Entstehung der kalzifizierenden AS um einen rein degenerativen Prozess handelt, konnte inzwischen durch histologische und immunhistochemische Untersuchungen gezeigt werden, dass sie Ergebnis eines aktiven Entzündungsprozesses mit genetischen, biochemischen und humoralen Faktoren ist ². Initial entsteht eine Endothelschädigung aufgrund von erhöhtem mechanischem Stress ⁸. Es kommt zu Lipidablagerung und Einwanderung von Makrophagen und T-Lymphozyten und zur Bildung von Schaumzellen, also zu einem inflammatorischen Prozess der Ähnlichkeit zur Entstehung von Atherosklerose aufweist ¹³. Des Weiteren kommt es unter dem Einfluss von Zytokinen zur Aktivierung von Myofibroblasten, zu einem Umbau der extrazellulären Matrix mit Fibrose und letztlich zu extrazellulärer Mineralisation ¹⁴. Als Folge dieses chronisch progredienten Prozesses entsteht eine stenotische Klappe mit fibrotisch verdickten und verkalkten Taschen.

Abgesehen von genetischen Komponenten ¹⁵ scheinen Risikofaktoren für die Entstehung und Progression einer kalzifizierenden AS Alter, arterielle Hypertension, Body Mass Index (BMI) und männliches Geschlecht zu sein ¹⁶. Außerdem zeigten einige Studien, dass Hyperlipidämie beziehungsweise erhöhtes Cholesterol und erhöhtes Lipoprotein(a), sowie Rauchen und Diabetes mellitus mit der Entstehung von AS assoziiert sind ^{16, 17}. Eine andere Studie konnte letztgenannte Zusammenhänge jedoch nicht nachweisen ¹⁸.

1.2.3 Pathophysiologie und klinische Befunde

Die Verengung des Ausflusstrakts bei einer AS führt zu einer erhöhten Nachlast und erhöhtem Wandstress im linken Ventrikel (LV). Beides fördert die Hypertrophie des linksventrikulären Myokards ². Durch die inadäquate LV-Hypertrophie und die erhöhte Nachlast kann es dann zum einen zur kontraktile Dysfunktion des Myokards und damit zu einer systolischen Dysfunktion kommen,

zum anderen zur diastolischen Dysfunktion mit erhöhten diastolischen Füllungsdrücken¹⁹. Da die Koronargefäße in der Diastole perfundiert werden, bedingen jene erhöhten diastolischen Füllungsdrücke wiederum durch Kompression des Endokards eine Beeinträchtigung des subendokardialen Blutflusses mit Verminderung der Koronarflussreserve¹⁹. Der myokardiale Sauerstoffbedarf ist jedoch bereits durch die hohe Belastung und den Wandstress erhöht. Hinzu kommt nun noch, dass die Kapillardichte im Myokard geringer ist, da die Kapillareinsprossung mit der Hypertrophie nicht Schritt halten kann. Dies alles sind Gründe für die Entwicklung der typischen Symptome wie Angina pectoris (AP) und Dyspnoe, die zunächst beide vor allem bei Belastung auftreten^{19, 20}. In diesem Zusammenhang konnten Park et al. in einer Studie zeigen, dass Patienten, die Dyspnoe entwickeln, in der Regel eine schlechtere diastolische Funktion und höhere Füllungsdrücke aufweisen, als Patienten ohne Dyspnoe²¹.

Ein weiteres typisches Symptom für die AS ist die Synkope, also ein Bewusstseinsverlust aufgrund einer kurzzeitigen Minderperfusion des Gehirns. Unter Belastung kommt es normalerweise zur peripheren Vasodilatation. Da sich der Blutdruck aus dem Auswurf des Herzens multipliziert mit dem gesamten peripheren Widerstand errechnet, muss bei Vasodilatation der Auswurf des Herzens gesteigert werden, um den Blutdruck aufrecht zu erhalten²⁰. Bei einer AS kann es dazu kommen, dass der Auswurf nicht adäquat ansteigen kann, was zu einem Blutdruckabfall, einer kurzzeitigen Minderperfusion des Gehirns und damit zur Synkope führt²⁰.

1.3 Diagnostik der Aortenklappenstenose

1.3.1 Körperliche Untersuchung

Einen ersten Hinweis auf das Vorliegen einer Aortenklappenstenose bietet die körperliche Untersuchung des Patienten. Leitbefund ist ein spindelförmiges raues Systolikum mit Punctum maximum im 2. Intercostalraum rechts parasternal, das in die Karotiden fortgeleitet wird²². Allerdings kann auch allein durch eine erhöhte Flussrate über der Klappe ein systolisches Herzgeräusch auftreten, ohne dass

eine Stenose der Klappe vorliegt²³. Bei der Palpation des arteriellen Pulses fällt typischerweise eine geringe Amplitude mit langsamem Anstieg auf („pulsus parvus et tardus“), beim älteren Patienten kann dieser Befund jedoch fehlen²³. Ein weiterer Hinweis auf eine AS ist eine Diskrepanz zwischen starkem Herzspitzenstoß und vermindertem Karotispuls⁹. Insgesamt kann es schwierig sein, das Vorliegen einer AS durch eine rein körperliche Untersuchung festzustellen oder auszuschließen, eine genaue Einschätzung des Schweregrads der AS ist ohne weitere Untersuchungen nicht möglich⁵.

1.3.2 Apparative Diagnostik

Apparative Untersuchungen wie die Elektrokardiographie (EKG) oder Röntgenaufnahmen des Thorax sind nicht spezifisch für die AS und können lediglich das Vorliegen einer Linksherzhypertrophie bestätigen⁹.

Laut amerikanischen²³ und europäischen Leitlinien²⁴ ist die Echokardiografie die Untersuchungsmethode der Wahl zur Diagnosestellung und Evaluation der AS. Sie ermöglicht die Erhebung relevanter Daten, wie der Größe, Funktion und Wanddicke des LV, des Vorliegens anderer Klappenerkrankungen und des Grades der Verkalkung der Aortenklappe²⁴. Die Einteilung des Schweregrades der Stenose erfolgt anhand der maximalen transvalvulären Flussgeschwindigkeit (V_{max}), des mittleren transvalvulären Gradienten (Δp) und der Klappenöffnungsfläche (KÖF), welche doppler-echokardiografisch ermittelt werden²⁵.

Bei der KÖF unterscheidet man zwischen der anatomischen KÖF, die mittels Planimetrie direkt ausgemessen wird, und der effektiven KÖF, welche mithilfe der Kontinuitätsgleichung berechnet wird²⁶. Dabei ist die effektive KÖF meist kleiner als die anatomische und erfasst die hämodynamische Relevanz der Stenose besser²⁷.

Allerdings können bei der Echokardiografie untersucherbedingte Messfehler entstehen. So führen beispielsweise die Fehlpositionierung des Dopplerstrahls oder eine fehlerhafte Ausmessung des Durchmessers des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) zu ungenauer Berechnung der effektiven KÖF²⁸. Auch

patientenbedingte Probleme, wie eine eingeschränkte Schallbarkeit, können zu nicht verwertbaren Messergebnissen führen. In solchen Fällen ist die Mehrschicht-Computertomografie (CT) eine mögliche Alternative, mittels derer nicht nur planimetrisch die anatomische KÖF, sondern auch der Grad der koronaren Verkalkung bestimmt werden kann ²⁴. Eine weitere diagnostische Möglichkeit ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Im Kardio-MRT kann neben der anatomischen KÖF die Masse und Funktion des linken Ventrikels ²⁹ und das Ausmaß der myokardialen Fibrose ermittelt werden, was von prognostischer Bedeutung sein kann ²⁴.

Die Herzkatheteruntersuchung kommt meist nur noch als Koronarangiographie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und damit zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos oder zur präoperativen Evaluation zum Einsatz ²⁴. Eine invasive hämodynamische Untersuchung des linken Ventrikels mittels Herzkatheter zur Beurteilung des Schweregrads von Aortenklappenstenosen sollte nur erfolgen, wenn die Ergebnisse der nicht invasiven Diagnostik zweifelhaft bleiben ²⁴.

Ein zu erwähnender Sonderfall stellt die sogenannte „low-flow low-gradient“-Aortenklappenstenose dar. Hierbei kommt es durch eine verminderte linksventrikuläre Pumpfunktion und des damit einhergehenden reduzierten Flusses über der Aortenklappe zur Messung niedriger transvalvulärer Gradienten, die den Grad der Stenose nicht widerspiegeln. Auf der anderen Seite bedingt der niedrige Fluss unter Umständen, dass die maximale Öffnung der Klappe nicht erreicht wird, was zur Unterschätzung der KÖF führen kann ³⁰. In einem solchen Fall ist die Dobutamin-Stress-Echokardiografie hilfreich. Erhöht sich die KÖF unter Dobutamin und der Gradient über der Klappe steigt nicht wesentlich an, liegt nur eine relative Aortenklappenstenose vor. Bleibt die Erhöhung der KÖF unter Dobutamin jedoch aus (Veränderung um $< 0,2 \text{ cm}^2$; KÖF bleibt $< 1 \text{ cm}^2$) und steigt der mittlere Gradient deutlich an, liegt eine höhergradige AS vor ³¹.

1.4 Therapie der Aortenklappenstenose

Asymptomatische Patienten haben unabhängig vom Schweregrad der Stenose eine gute Prognose mit geringem Risiko für einen plötzlichen Herztod³². Das Einsetzen von Symptomen wie Angina pectoris, Synkope und Herzversagen stellt den Wendepunkt im Krankheitsverlauf mit schlechter Prognose dar³³. Der Aortenklappenersatz (AKE) ist bei solchen Patienten mit symptomatischer AS der therapeutische Gold-Standard³⁴.

1.4.1 Konservative Therapie und Ballonvalvuloplastie

Die konservativen Therapiemöglichkeiten bei AS sind begrenzt, es kann lediglich die Herzinsuffizienz symptomatisch behandelt werden. Im Hinblick auf die Pathogenese der AS schien der Einsatz von Statinen eine therapeutische Option. Mehrere retrospektive Studien zeigten eine langsamere Progression der Aortenklappenstenose unter Statintherapie^{35–37}. In zwei randomisierten doppelblinden plazebokontrollierten Studien konnte allerdings kein Effekt auf die Progression der Stenose und das Überleben der Patienten nachgewiesen werden^{38, 39}. In anderen Studien wurde untersucht, ob ACE-Hemmer das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen, da ACE in stenotischen Klappen nachgewiesen wurde⁴⁰. Eine retrospektive Studie zeigte dabei einen positiven therapeutischen Effekt von ACE-Hemmern auf die AS⁴¹, eine andere Studie konnte diesen Effekt nicht bestätigen³⁷. Damit existiert keine medikamentöse Therapie der AS. Auch bei optimaler Versorgung kommt es bei symptomatischen Patienten häufig zu Krankenhauseinweisungen und Exazerbation der Symptome. Die Mortalität symptomatischer Patienten wird mit etwa 25 % nach einem Jahr und 50 % nach zwei Jahren angegeben, wenn kein Aortenklappenersatz erfolgt¹².

Die Ballonvalvuloplastie ist eine invasive Methode, bei der mittels eines Ballonkatheters die stenotische Klappe dilatiert wird. Dies führt kurzfristig zu einer Vergrößerung der Klappenöffnungsfläche und zur deutlichen Senkung des transvalvulären Gradienten⁴². Jedoch kommt es bereits nach 6 bis 12 Monaten zur Re-Stenose mit klinischer Verschlechterung und Rehospitalisation des Patienten⁴³. Da nur kurzfristig eine Verbesserung erzielt werden kann, besteht

die Indikation zur Ballonvalvuloplastie heutzutage lediglich im „Bridging to surgery“ bei hämodynamisch instabilen Patienten in inoperablem Allgemeinzustand, also zur Überbrückung bis zum chirurgischen Aortenklappenersatz ²⁴.

1.4.2 Indikation zum chirurgischen Aortenklappenersatz

Bei der Indikationsstellung für den chirurgischen AKE unterscheidet man zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten. Bei symptomatischen Patienten mit einer schweren AS besteht laut europäischer und amerikanischer Leitlinien aufgrund der schlechten Prognose bei konservativer Therapie die Indikation zum AKE ^{24, 44}.

Asymptomatische Patienten haben per se eine gute Prognose mit einem Risiko von etwa 1 % pro Jahr für einen plötzlichen Herztod ⁴⁵. Abbildung 2 zeigt das Überleben asymptomatischer Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose im Vergleich zur Normalbevölkerung. Demnach wäre es also nicht sinnvoll, alle Patienten mit Aortenklappenstenose zu operieren. Für asymptomatische Patienten wird der Aortenklappenersatz somit nur nach sorgsamer Nutzen-Risiko-Analyse empfohlen ²⁴.

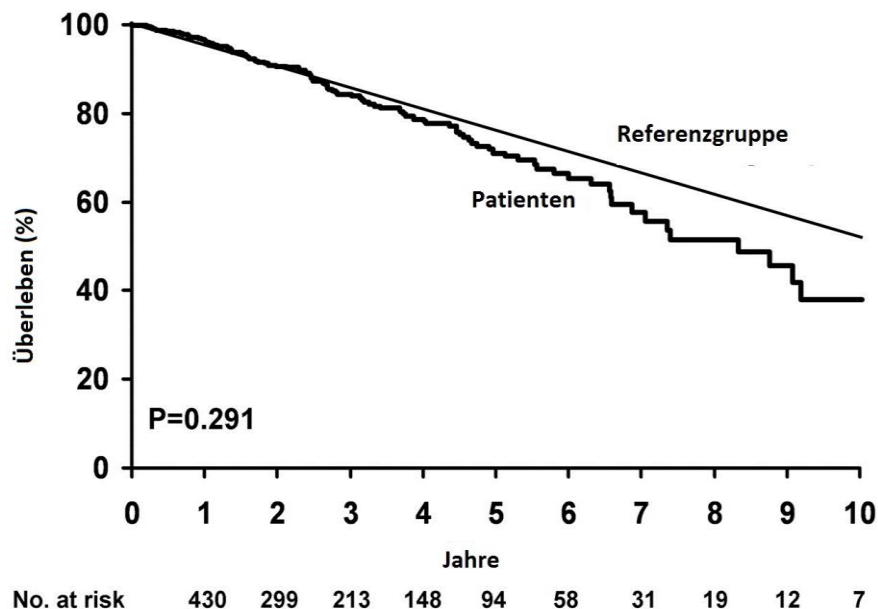


Abbildung 2: Überleben asymptomatischer Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose im Vergleich zur gleichaltrigen Normalbevölkerung (modifiziert nach Pellikka et al ⁴⁵).

Die Indikation besteht beispielsweise bei Patienten mit hochgradiger AS, welche sich einer Bypassoperation, einer anderen Klappenoperation oder einer Operation der Aorta ascendens unterziehen müssen. Auch bei Patienten, bei welchen eine mittelgradige AS vorliegt und ein anderer herzchirurgischer Eingriff indiziert ist, kann ein AKE in Erwägung gezogen werden ^{24, 44}.

Außerdem ist bei asymptomatischen Patienten der AKE dann indiziert, wenn die hochgradige AS zu einer Einschränkung der linksventrikulären Funktion mit einer Ejektionsfraktion (EF) von unter 50 % geführt hat ²⁴. Weiterhin kann eine Belastungsechokardiographie bei der Einschätzung asymptomatischer Patienten helfen, da sie belastungsabhängige Symptome aufdecken kann ⁴⁶. Bei Patienten mit hochgradiger AS und Symptomentwicklung, Blutdruckabfall oder ventrikulären Arrhythmien unter Belastung kann eine Aortenklappenoperation in Erwägung gezogen werden ²⁴.

Hilfreich kann auch die Interpretation von Herzenzymen wie BNP (Brain Natriuretic Peptide) oder NT-proBNP (N-terminales Pro-BNP) sein. Es wurde bereits in Studien gezeigt, dass BNP- und NT-proBNP-Spiegel Prädiktoren für symptomfreies Überleben, linksventrikuläre Funktion und NYHA (New York Heart Association)-Klassifikation sind. Patienten mit höheren Spiegeln haben also eine erhöhte Wahrscheinlichkeit dafür, Symptome zu entwickeln bzw. haben eine schlechtere Prognose ⁴⁷.

Symptomatische Patienten mit einer „low-flow low-gradient“ AS und einer LV-Dysfunktion stellen eine diagnostische Herausforderung dar, da bei diesen Patienten nicht klar ist, ob die Symptomatik der Herzinsuffizienz Folge der AS ist oder aber eine primäre Herzinsuffizienz vorliegt, sodass die Klappe aufgrund des geringen Blutflusses nicht mehr komplett aufgedrückt wird. Studien zeigten, dass bei solchen Patienten eine Dobutamin-Stress-Echokardiografie wegweisend sein kann. Erhöht sich das Schlagvolumen unter Dobutamin um mindestens 20 %, hat der Patient eine kontraktile Reserve und es kann davon ausgegangen werden, dass der Grund für die LV-Dysfunktion vorwiegend die AS und keine andere myokardiale Erkrankung ist ³⁰. Diese Patienten profitieren eher von einem Aortenklappenersatz als Patienten ohne kontraktile Reserve ³¹.

1.4.3 Ausschlusskriterien für den konventionellen AKE

Der konventionelle Aortenklappenersatz ist eine gut etablierte Methode mit bekannten kurz-, mittel- und langfristigen Ergebnissen. Durchschnittlich sterben etwa 3 % der Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der Operation⁴⁸. Das Risiko für einen Schlaganfall beträgt 1,5 % und für ein akutes Nierenversagen etwa 4 % innerhalb der ersten 30 Tage, tiefe sternale Wundinfektionen treten in weniger als 1 % der Fälle auf⁴⁸. Der AKE ist allerdings ein großer herzchirurgischer Eingriff mit dem Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM), Kardioplegie, Aortotomie und Exzision der Klappe⁴⁹. Dementsprechend wurden in der Zeit vor einer kathetergestützten Klappenimplantation etwa ein Drittel der symptomatischen Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose aufgrund des Operationsrisikos nicht operiert⁵⁰. Dabei variiert die Einschätzung der Inoperabilität stark und ist abhängig vom Operateur und den Erfahrungswerten der Klinik¹². Klare Empfehlungen zur Definition von Inoperabilität in älteren Patienten mit schwerer AS existieren bisher nicht¹². Allgemein besteht der Konsens, dass Patienten mit stark verminderter Lebenserwartung, zum Beispiel auf Grund von malignen Erkrankungen, fortgeschrittener Demenz oder primärer Lebererkrankungen, nicht für einen AKE geeignet sind¹². Von chirurgischer Seite aus kann Inoperabilität bedingt sein durch eine Porzellanaorta, schwerer perianulärer Verkalkung, Zustand nach Bestrahlung des Mediastinums oder herzchirurgischer Eingriffe in der Vorgeschichte¹². Insgesamt sind Alter (> 70. Lebensjahr), BMI, periphere Gefäßkrankheiten und eine geringe Ejektionsfraktion (EF < 30 %) Risikofaktoren (RF) für eine erhöhte Mortalität nach AKE⁵¹. All diese Faktoren stellen jedoch keine absolute Kontraindikation dar. Beispielsweise können auch über 80- und sogar 90-Jährige von einer Operation profitieren⁵².

1.5 TAVI

Bei der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI = transcatheter aortic valve implantation) kann mittels verschiedener Zugangswege eine stentbasierte biologische Aortenklappe über einen Führungsdraht bis zur nativen Aortenklappen vorgeschoben und dort implantiert werden⁵³.

1.5.1 Entwicklung

Schon 1992 publizierten Andersen et al. erste Ergebnisse von Versuchen mit stentbasierten Schweineklappen im Tiermodell, welche retrograd über arterielle Zugänge (Arteria femoralis oder Arteria carotis communis) implantiert wurden ⁵⁴. Darauffolgend beschrieben Cribier et al. im Jahr 2002 die erste perkutane, kathetergestützte Implantation einer Aortenklappe am Menschen, wobei ein antegrader transseptaler Zugang gewählt wurde. Der Katheter wurde dabei über die Vena femoralis bis ins rechte Herz, von dort durch das Septum in den linken Ventrikel und letztlich durch die Aortenklappe vorgeschoben ⁵⁵. Da diese Zugangsart technisch jedoch schwierig war und diverse Risiken bot (unter anderem Beschädigung der Mitralklappe und Perikardtamponade) ⁵⁶, gelang der Durchbruch des Verfahrens erst mit der Etablierung des transfemorale (TF) Zugangs durch Webb et al. 2005 und des transapikalen (TA) Zugangs durch Walther et al. 2006, was zu einem deutlichen Anstieg der Implantationen führte ⁵⁷. Diese beiden Zugangswege werden auch heute noch genutzt und im Kapitel 1.5.3 näher beschrieben.

1.5.2 Aktuelle Studienlage

Inzwischen wurden TAVI-Prozeduren für Patienten mit hohem operativem Risiko in randomisierten Studien untersucht. So konnte die Partner-I-Studie, eine prospektive randomisierte Studie, die Überlegenheit von TAVI gegenüber einer konservativen Therapie in Patienten zeigen, die für den konventionellen Aortenklappenersatz als inoperabel eingeschätzt wurden. Der TAVI-Eingriff reduzierte die Mortalität und die Hospitalisationen und verbesserte die Symptome im Vergleich zur konservativen Therapie (Partner cohort B trial) ⁵⁸. Die Partner-Cohort-A-Studie konnte die Vergleichbarkeit der Mortalität nach 30 Tagen, einem und zwei Jahren zwischen TAVI und konventionellem AKE bei Hochrisikopatienten zeigen und konnte damit den transkathetergestützten Aortenklappenersatz als Alternative zum konventionellen AKE in dieser Patientengruppe verifizieren ^{59, 60}. Einer anderen Studie gelang es sogar für Hochrisikopatienten eine geringere 1-Jahres-Mortalität in der TAVI-Gruppe im Vergleich zum konventionellen AKE zu zeigen (CoreValve Trial) ⁶¹.

Die Auswertung der Daten von mehr als 13.000 Patienten, die in einem Aortenklappenregister (GARY = German Aortic Valve Registry) erfasst worden waren, zeigte eine höhere Mortalität der TAVI-Gruppe während des Krankenhausaufenthalts⁶² und im Verlauf nach einem Jahr⁶³ im Vergleich zum konventionellen AKE. Man muss jedoch bedenken, dass es sich hier um eine nichtrandomisierte Studie handelte und die Patienten der TAVI-Gruppe älter waren und im Mittel einen höheren logistischen EuroSCORE (=European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) also ein höheres operatives Risiko hatten. Vergleich man nur die Patienten mit einem logistischen EuroSCORE von mehr als 20 %, war das Überleben in der TAVI-Gruppe vergleichbar mit dem der AKE-Gruppe⁶³.

Des Weiteren konnte ein französisches Register (France 2 Registry) für Patienten mit hohem operativem Risiko gute Ergebnisse nach TAVI-Implantation bis zu einem Jahr nach Operation zeigen⁶⁴. Mehrere Studien veröffentlichten bereits vielversprechende Ergebnisse bei Hochrisikopatienten mit einem Beobachtungszeitraum von bis zu 5 Jahren postoperativ. Auch nach 5 Jahren waren die Ergebnisse und die Hämodynamik der Prothese noch gut^{65, 66}. In einer Studie wurde nach 5 Jahren in 1,4 % der Fälle eine Re-Stenose oder schwere Aortenklappeninsuffizienz beschrieben⁶⁷. Insgesamt liegen allerdings bisher wenig Langzeitergebnisse nach TAVI vor.

Der Einsatz des transkatheter gestützten Verfahrens bei Patienten mit mittlerem bis geringem Operationsrisiko ist noch nicht abschließend geklärt. Im Vergleich zwischen TAVI und konventionellem AKE bei Patienten mit mittlerem Operationsrisiko zeigte eine randomisierte Studie (Partner II cohort A trial) die Vergleichbarkeit der Mortalität nach 30 Tagen, einem und zwei Jahren⁶⁶. In einigen nichtrandomisierten Studien wurde eine vergleichbare Mortalität der TAVI- und der AKE-Gruppe nach 30 Tagen und nach einem Jahr bei mittlerem bis geringem Operationsrisiko gezeigt^{68, 69}. Rosate et.al. berichteten nach Auswertung von Daten der OBSERVANT-Studie jedoch ein signifikant niedrigeres 3-Jahres-Überleben nach TAVI im Vergleich zum konventionellen AKE bei Patienten mit geringem Operationsrisiko⁷⁰. Außerdem ist in mehreren

Studien eine höhere Rate an perivalvulärer AI und Schrittmacher-Implantation nach TAVI als nach konventionellem AKE beschrieben worden ^{66, 70}.

1.5.3 Zugangswege und Prothesentypen

Grundsätzlich folgt, unabhängig vom Zugangsweg, die TAVI-Prozedur dem gleichen Schema. Zuerst wird ein Führungsdraht durch die Aortenklappe vorgeschoben, damit über diesen ein Ballonkatheter in der Klappe platziert werden kann. Nach Sprengung der nativen Aortenklappe mittels Ballonvalvuloplastie unter „rapid pacing“ kann die Prothese im Aortenanulus platziert werden. Durch Fluoroskopie, Aortografie oder transösophageale Echokardiografie (TEE) wird die Position kontrolliert und die Klappe dann unter Durchleuchtung freigesetzt. Zum Abschluss wird der Sitz der Klappe überprüft und mögliche Leckagen oder Insuffizienzen evaluiert ⁷¹. Beim sogenannten „rapid pacing“ wird das Herz über temporäre Schrittmachersonden auf eine Frequenz von 160 bis 200 Schlägen pro Minute stimuliert, was in der Regel bei einer Dauer von unter 10 Sekunden sehr gut toleriert wird ⁷².

Beim transapikalen Zugangsweg wird eine anterolaterale Minithorakotomie links und eine Perikardiotomie durchgeführt. Nach Identifikation des Apex wird der linke Ventrikel direkt punktiert. Der Führungsdraht passiert die Aortenklappe dann antegrad und wird vom linken Ventrikel aus bis in die Aorta descendens vorgeschoben ⁷¹. Im Vergleich zum transfemoralem Zugang ist hier der Einsatz größerer Katheter möglich ⁵⁷. Bei der transfemoralem Technik erfolgt der Zugang über eine der beiden Arteriae femorales. Dabei wird der Führungsdraht retrograd über die Aorta durch die Aortenklappe in den linken Ventrikel vorgeschoben. Limitierend für diese Technik sind jedoch unter Anderem der Durchmesser und die Verkalkungen der Leisten- und Beckenarterien sowie der Aorta ⁵⁷.

Der transapikale und der transfemorale Zugang sind die am häufigsten gewählten Zugangswege. In einer Studie von Lotfi et al. war kein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben von TF-TAVI und TA-TAVI nachweisbar ⁷³. Jedoch war in einigen anderen Studien die Mortalität nach TF-TAVI geringer als nach TA-TAVI ^{57, 64}. Allerdings muss beachtet werden, dass die beiden Patientengruppen in der Regel nicht direkt verglichen werden können, da sie ein

unterschiedliches Risikoprofil haben. Mit dem transapikalen Zugang behandelte Patienten haben unter anderem einen im Durchschnitt höheren logistischen EuroSCORE ⁷⁴.

Eine bisher weniger gut untersuchte Technik ist die Transaortale (Tao) TAVI. Dabei erfolgt der Zugang über eine obere partielle J-Sternotomie oder eine Minithoraktomie im 2. Intercostalraum (ICR) rechts. Nach Identifikation einer geeigneten Stelle wird die Aorta ascendens punktiert. Die Passage der Aortenklappe erfolgt wie beim transfemoralem Zugang retrograd von der Aorta in den linken Ventrikel ⁷⁵.

Ein weiterer alternativer Zugangsweg stellt der subklavikuläre Zugang dar. Hierbei wird die Arteria Subclavia punktiert, das anschließende Vorgehen entspricht dann der transfemoralem Technik ⁷⁶.

Die zum Zeitpunkt der vorliegenden Arbeit am häufigsten verwendeten Klappentypen waren CoreValve [®] (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) und SAPIEN XT [®] (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) ⁵⁷. Die Edwards-Sapien-Prothese besteht aus Rinderperikard in einem Stent, der durch Ballondilatation entfaltet wird ⁷⁷ (Abbildung 3). Die Prothese wird direkt im Anulus verankert und kann nicht mehr repositioniert werden ⁵⁷. Bei der Sapien XT-Prothese handelt es sich um ein Folgemodell der Edwards-Sapien-Prothese. Inzwischen ist ein weiteres Folgemodell (Sapien 3) auf dem Markt ⁷⁸.



Abbildung 3: Mechanismus der ballonexpandierbaren Edwards-Sapien-Prothese (modifiziert nach Forrest et al ⁵³)

Bei der CoreValve-Prothese ist Schweineperikard in einen Nitinolstent eingenäht. Dieser Stent ist zum einen selbstexpandierend und benötigt damit keine Ballondilatation zur Expansion der Klappe ⁷⁷, zum anderen ist das distale Ende breiter und länger, um eine Verankerung im linksventrikulären Ausflusstrakts und der Aorta zu ermöglichen, wobei das Gitternetz die Koronarperfusion nicht beeinflusst. Außerdem besteht hier durch die schrittweise Freisetzung der Klappe die Möglichkeit der Positionskorrektur ⁵⁷ (Abbildung 4).

Die randomisierte Choice-Studie ⁷⁹ verglich beide Klappentypen, wobei sich die Prothesen bezüglich Mortalität, Blutungs- und Gefäßkomplikationen nicht unterschieden, auch die Hämodynamik beider Klappen war vergleichbar. Nach Implantation der CoreValve-Prothese fiel jedoch häufiger eine mittelschwere residuale paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz auf, was demzufolge auch häufiger zu Nachdilatationen oder Implantation einer zweiten TAVI-Klappe führte.

Außerdem war in Patienten mit CoreValve-Prothese häufiger die Implantation eines Schrittmachers nötig ⁷⁹.



Abbildung 4: Schrittweise Freisetzung der selbst-expandierenden CoreValve-Prothese (modifiziert nach Forrest et al ⁵³)

Ein weiterer Klappentyp, der neben der CoreValve- und der Sapien-Prothese Anwendung findet, ist die JenaValve[®]-Prothese (JenaValve Technology GmbH, Munich, Germany). Dabei handelt es sich um eine selbstexpandierende Klappe bestehend aus in einen Nitinolstent eingenähtes Schweineperikard. Die Klappe hat drei sogenannte Positionsfühler, welche in den Sinus der nativen Klappe positioniert werden und damit eine Positionskontrolle ermöglichen. Außerdem weist sie einen anderen Verankerungsmechanismus auf. Durch ein „Clipping“ an die nativen Klappenkuppen entstehen im Vergleich zu anderen Systemen keine radialwirkenden Kräfte auf Anulus und Aorta ⁸⁰.

In der vorliegenden Arbeit fanden die obengenannten CoreValve-, Sapien- und JenaValve-Prothesen Anwendung und wurden daher näher beschrieben. Abgesehen von diesen Prothesentypen gibt es allerdings inzwischen zahlreiche weitere Klappenmodelle verschiedener Hersteller auf dem Markt. Durch neue Klappendesigns wurde unter anderem versucht, die Positionierung und Positionskontrolle der Klappen zu erleichtern und residuale Aortenklappeninsuffizienzen zu minimieren ⁸¹. Als Beispiele für alternative

Prothesentypen sind die Acurate®-Prothese (Symetis SA, Ecublens, Schweiz) ⁸² und die Direct-Flow-Medical®-Klappe (Direct Flow Medical, Santa Rosa, CA, USA) ⁸³ zu nennen, sowie die Lotus®-Klappe (Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA) ⁸⁴ und die Portico®-Prothese (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) ⁸⁵. Da diese Klappenmodelle in der vorliegenden Arbeit keine Anwendung fanden, soll auf sie jedoch nicht weiter eingegangen werden.

1.5.4 Indikationen zur TAVI

Laut aktueller Leitlinien besteht die Indikation zur TAVI bei Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose, die aufgrund ihrer schweren Komorbiditäten als inoperabel eingeschätzt werden und deren geschätzte Lebenserwartung noch bei über einem Jahr liegt. Bei Hochrisikopatienten, bei welchen ein konventioneller AKE möglich wäre, sollte eine individuelle Entscheidung getroffen werden ^{24, 44}. Eine zentrale Rolle bei der Indikationsstellung spielt ein multidisziplinäres Herzteam aus Herzchirurgen, interventionellen Kardiologen und Anästhesisten. Risikoscores sollten, da sie viele relevante Faktoren wie Porzellanaorta oder Bestrahlung der Brustwand nicht einbeziehen, lediglich eine Orientierung sein ^{24, 44}.

1.5.5 Limitationen bei TAVI

Beträgt die Lebenserwartung eines Patienten unter einem Jahr oder leidet der Patient unter zahlreichen Komorbiditäten, die eine Verbesserung des Allgemeinzustandes nach TAVI unwahrscheinlich machen, sollte die Indikation für eine TAVI zurückhaltend gestellt werden ²⁴.

Außerdem gibt es einige anatomische Bedingungen, wie zum Beispiel die Anulusgröße, die den Einsatz von TAVI einschränken. Bei einem sehr kleinen (<18 mm) oder sehr großem (>29 mm) Anulus ist eine TAVI absolut kontraindiziert ²⁴. Des Weiteren stellen eine aktive Endokarditis oder ein Thrombus im linken Ventrikel eine absolute Kontraindikation zur TAVI dar ²⁴. Eine relative Kontraindikation ist die bikuspidale Aortenklappe, da die meist asymmetrische Klappenanatomie zu einer nicht-zirkulären Expansion der Prothese führen kann und somit das Risiko für paravalvuläre Lecks erhöht ¹².

Außerdem besteht durch die größeren Taschen bei bikuspiden Klappen ⁵⁷, oder bei einem geringen Abstand zwischen Koronarostien und Anulus, die Gefahr einer Verlegung der Koronarostien durch das Andrücken der verkalkten Segel der nativen Klappe an die Aortenwand im Rahmen der TAVI-Prozedur ¹².

Einige Limitationen beziehen sich nur auf den zu wählenden Zugangsweg. Ein transfemorale Zugang ist beispielsweise bei zu kleinen oder stark verkalkten Leistengefäßen nicht möglich, während ein nicht zugänglicher Apex oder eine schwere Lungenerkrankung den transapikalen Zugangsweg einschränken können ²⁴.

1.6 Mitralklappeninsuffizienz bei Patienten mit Aortenklappenstenose

Etwa 20-30 % der Patienten mit schwerer interventionsbedürftiger Aortenklappenstenose weisen zusätzlich eine mittel- bis hochgradige Mitralklappeninsuffizienz (MI) auf ^{86, 87}. Diese kann als primäre MI oder als funktionelle MI (FMI) bestehen ⁸⁸. Bei einer primären MI ist eine pathologische Veränderung der Segel, Chordae tendineae oder Papillarmuskeln ursächlich für die Insuffizienz ⁴⁴, zum Beispiel degenerative Klappenveränderungen oder Chordarupturen ⁸⁹.

Bei einer funktionellen MI kommt es durch ein Ungleichgewicht zwischen den Schließ- und den Zugkräften an der Klappe zur Insuffizienz ⁹⁰. Dies kann im Zusammenhang mit der Aortenklappenstenose durch eine linksventrikuläre Dysfunktion und der erhöhten Nachlast bei AS bedingt sein ⁸⁸. Im Rahmen der AS kommt es häufig durch die chronische Druckbelastung zu einem Remodelling des linken Ventrikels ⁹¹. Die daraus resultierende Ventrikelhypertrophie und ventrikuläre Dilatation mit verminderter LV-Funktion kann eine funktionelle MI bedingen ⁹². Zum einen kann eine im Zuge des Remodellings auftretende Veränderung der Form des LV zu Lageveränderungen der Papillarmuskeln relativ zum Anulus und damit zu vermehrten Zugkräften auf die Chordae tendineae führen ⁹³. Dies ist schematische in Abbildung 5 dargestellt. Zum anderen kann eine Dilatation des linken Ventrikels eine Dilatation und Verformung des Anulus bedingen, was in einer Verschlechterung der Koaptation der Segel und damit in einer Insuffizienz resultiert ⁹⁴. Außerdem hängt das Ausmaß der Regurgitation

vom systolischen Druckgradienten zwischen LV und LA ab ⁹⁵. Dieser Druckgradient ist bei einer Aortenklappenstenose erhöht und begünstigt damit den Reflux von Blut in den linken Vorhof ⁹¹. Ein Fortschreiten der AS mit Zunahme der Nachlast und Abnahme der linksventrikulären systolischen Funktion kann zu einer Verschlechterung der MI führen ⁹⁶.

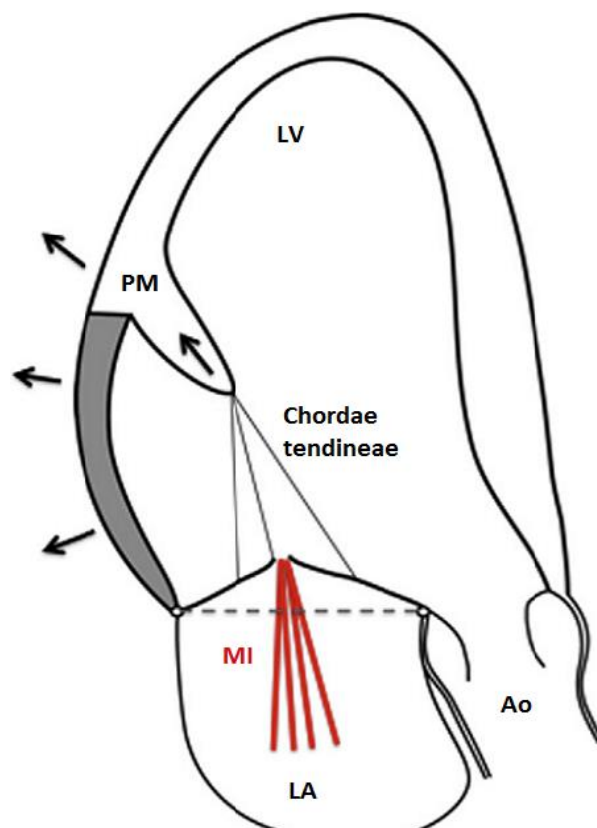


Abbildung 5: Schematische Darstellung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz mit Verlagerung der Papillarmuskeln.

Ao: Aorta, LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel, MI: Mitralklappeninsuffizienz, PM: Papillarmuskel (modifiziert nach Dal-Bianco et. al. ⁹⁷).

Da Patienten mit einer zusätzlich zur AS bestehenden MI im Durchschnitt älter sind und häufiger an einer LV-Dysfunktion und einem Vorhofflimmern (VHF) leiden ⁹⁸, steigt auch ihr herzchirurgisches Operationsrisiko. In mehreren Studien wurde für das Vorliegen einer mittel- bis hochgradigen MI ein negativer Effekt auf das 30-Tages-Überleben ^{99, 100} und auf das Langzeitüberleben ¹⁰¹ sowohl nach konventionellem AKE aber auch nach TAVI beschrieben.

Besteht nun bei einem Patienten die Indikation zur operativen Korrektur der Aortenklappenstenose, stellt sich die Frage, wie mit einer zusätzlich bestehenden Mitralklappeninsuffizienz umgegangen werden soll. Eine Möglichkeit wären ein Kombinationseingriff aus Aorten- und Mitralklappenersatz. Die operative Mortalität bei solchen Kombinationseingriffen ist jedoch etwa doppelt so hoch wie beim isolierten Klappenersatz und wird in der Literatur mit 7-11 % angegeben^{4, 102}. Diese hohe Mortalität scheint dabei aber vor allem Patienten mit ohnehin bereits hohem operativem Risiko zu betreffen¹⁰². Eine andere Möglichkeit wäre, mittels isoliertem AKE oder TAVI nur die Aortenklappenstenose zu therapieren. Durch die Behebung der Stenose wird der systolische Druck im LV gesenkt, was zu einer Verbesserung einer vorliegenden MI führen kann¹⁰³. Außerdem bewirken die hämodynamischen Veränderungen eine Verminderung der Zugkräfte an der Mitralklappe¹⁰⁴ und langfristig eine Verbesserung der linksventrikulären Geometrie und systolischen Funktion¹⁰⁵. Eine Abnahme der Mitralsuffizienz nach Aortenklappenersatz bzw. TAVI wurde in 45-65 % der Patienten beschrieben^{99, 106, 107}. Bei Patienten, bei denen sich die Mitralsuffizienz nach Therapie der Aortenklappenstenose nicht bessert, wäre dann in einem zweiten Schritt die Therapie der Insuffizienz mittels einer perkutanen Mitralklappenrekonstruktion zum Beispiel mittels MitraClip® denkbar. In kleinen Patientenkollektiven wurde bereits Erfahrung mit der Anwendung des MitraClip-Verfahrens im Verlauf bei Patienten mit persistierender MI nach TAVI gesammelt^{108, 109}. Aktuell sind außerdem Klappenprothesen für Transkatheter Mitralklappen-Implantationen (TMVI) in Entwicklung. Bisher gibt es bezüglich TMVI jedoch noch wenige Ergebnisse mit kleinen Fallzahlen¹¹⁰, viele Modelle befinden sich noch in in-vitro-Studien¹¹¹.

1.7 Bedeutung von Risikoscores

Risikoscores dienen der Einschätzung von perioperativer Mortalität und Morbidität und damit der Vorhersage des Risikos einer Operation. Sie stützen sich dabei auf bestimmte Faktoren wie Art des Eingriffs, das Alter und etwaige Vorerkrankungen des Patienten. Der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) und der STS-Score (Society of Thoracic Surgeons)

sind die in der Herzchirurgie am häufigsten verwendeten Modelle ¹¹². Der EuroSCORE I, ein additives Modell um das Mortalitätsrisiko nach einem kardiochirurgischen Eingriff vorherzusagen, wurde 1999 publiziert. Grundlage bildete eine Datenbank von Patienten herzchirurgischer Eingriffe bis 1995 ¹¹³. Das initiale Punktesystem wurde im Verlauf zum logistischen EuroSCORE weiterentwickelt. Da später der EuroSCORE I die Mortalität überschätze, wurde der EuroSCORE II auf Grundlage aktuellerer Daten entwickelt und 2012 publiziert ¹¹⁴.

Der STS-Score basiert auf einer Datenbank, die seit 1989 existiert. Dieser Score bietet die Möglichkeit der Vorhersage von sowohl Mortalität als auch Morbidität ¹¹⁵. Alle bisher genannten Risikoscores sind für konventionelle Operationen und damit nicht für minimalinvasive Eingriffe wie TAVI konzipiert ¹¹⁶. Damit sind sie suboptimal bei der Vorhersage der Mortalität nach TAVI ¹¹⁷.

1.8 Gesundheitsbezogene und krankheitsspezifische Lebensqualität

Die Evaluation der Lebensqualität hat in der Medizin zunehmend an Bedeutung gewonnen ¹¹⁸ und ist, neben der Effizienz und Sicherheit einer Therapie, ein Element vieler klinischer Studien ¹¹⁹. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt es sich um eine subjektive Wahrnehmung des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit, das vom körperlichen und seelischen Zustand sowie von emotionalen und sozialen Komponenten beeinflusst wird ¹²⁰. Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der Short-Form-36 (SF-36) Fragebogen der Medical-Outcome-Study der international am häufigsten angewendete generische Fragebogen ¹²⁰. Er besteht aus 36 Items und kann vom Befragten selbst oder im Rahmen eines telefonischen oder persönlichen Interviews erhoben werden ¹²¹.

2 Ziel der Arbeit

Die katheteregestützte Aortenklappenimplantation bietet eine gute Therapiemöglichkeit für Patienten mit Indikation zum Aortenklappenersatz und hohem Operationsrisiko. In zahlreichen Studien wurden bereits gute Ergebnisse nach TAVI im kurz- bis mittelfristigen Verlauf gezeigt^{58, 65, 79}. Im klinischen Alltag sind zwischen den Patienten jedoch Unterschiede im postoperativen Verlauf zu beobachten. Es stellt sich daher die Frage, welche präoperativen Faktoren die Ergebnisse nach TAVI negativ beeinflussen. Die Mitralklappeninsuffizienz ist eine häufige Komorbidität bei Patienten mit therapiebedürftiger Aortenklappenstenose⁸⁶ und wurde bereits als Risikofaktor mit negativem Einfluss auf das postoperative Überleben beschrieben¹⁰⁰. Es wurde allerdings ebenfalls gezeigt, dass es in einigen Patienten nach Therapie der Aortenklappenstenose zu einer Verbesserung der MI kommt¹⁰³. Bei Patienten mit therapiebedürftiger AS und einer signifikanten MI stellt sich somit die Frage nach der zu wählenden Therapie. Sollte auch bei diesen Patienten eine TAVI durchgeführt werden? Sollte die MI trotz erhöhtem Operationsrisiko mitbehandelt oder der Verlauf nach dem Beheben der AS abgewartet werden? Es ist daher von Interesse, den Einfluss der präoperativen MI auf den intra- und postoperativen Verlauf und das Überleben nach TAVI näher zu betrachten.

Die vorliegende Studie hat das Ziel, die Ergebnisse im mittelfristigen Verlauf nach TAVI zu untersuchen und die Ergebnisse von Patienten mit mindestens mittelgradiger MI mit den Ergebnissen der Patienten ohne oder nur mit milder MI zu vergleichen. Dabei sind sowohl die intraoperativen Komplikationen und der frühpostoperative Verlauf, als auch der weitere Verlauf und die Lebensqualität von Interesse.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von September 2008 bis Dezember 2013 erhielten 575 Patienten einen Aortenklappenersatz mittels eines kathetergestützten Verfahrens, sie wurden alle in die Auswertung für die vorliegende Arbeit eingeschlossen. In diesem Zeitraum wurden auch zwei Patienten mit einem Transkathetereingriff an der Mitralklappe behandelt, welche für diese Arbeit aufgrund fehlender Vergleichbarkeit der Prozeduren und der Krankheitsentitäten ausgeschlossen wurden. Darüber hinaus gab es keinerlei Ausschlusskriterien. Die Einteilung des Patientenkollektivs erfolgte nach dem präoperativen Vorliegen einer begleitenden Mitralklappeninsuffizienz in zwei Gruppen. In Gruppe 1 wurden alle Patienten eingeschlossen, die vor dem TAVI-Eingriff keine oder lediglich eine Mitralklappeninsuffizienz ersten Grades hatten (n=445), in Gruppe 2 alle Patienten mit mittel- bis hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz (n=130).

In einem Anschreiben wurden alle Patienten über die Ziele der Studie informiert. Der Einschluss zum Follow up erfolgte nach Erklärung des Einverständnisses. Seitens der Ethik-Kommission der Universität Tübingen bestanden keine Bedenken bezüglich der Durchführung dieser Studie (Projektnummer 296/2013BO2).

Ende Juni 2013 begann das Follow up. Bis dahin waren 528 Patienten operiert worden, davon waren 206 Patienten bereits vor Beginn des Follow up verstorben. Somit wurden insgesamt 322 Patienten zum Follow up eingeladen. 15 Patienten (2,6 %) konnten nicht mehr ermittelt werden und waren „lost to follow up“.

47 Patienten wurden nach Beginn des Follow up operiert. Eine Nachuntersuchung war aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit bei diesen Patienten nicht sinnvoll, sie wurden ausschließlich hinsichtlich der prä-, intra- und früh-postoperativen Parameter ausgewertet.

3.2 OP-Technik

Die TAVI-Eingriffe erfolgen im Robert-Bosch-Krankenhaus (RBK) in Zusammenarbeit zwischen den Abteilungen der Kardiologie und Herzchirurgie. Seit September 2010 stand ein Hybrid-Operationsaal für die Transkathetereingriffe zur Verfügung. Dieser kombiniert den herzchirurgischen Operationssaal mit einer Durchleuchtungsanlage. Davor wurden die TAVI-Eingriffe im aufgerüsteten Herzkatheterlabor durchgeführt, da dort eine Durchleuchtungsanlage zur Verfügung stand. Im Saal befand sich immer eine vorbereitete Herz-Lungen-Maschine, falls diese aufgrund von hämodynamischer Instabilität oder Konversion zum offenen Aortenklappenersatz notfallmäßig benötigt wurde. Die Durchführung des Eingriffs erfolgte in der Regel in Intubationsnarkose und unter Antikoagulation mit Heparin. Nach dem Eingriff wurden die Patienten mindestens 24 Stunden auf der Intensivstation überwacht.

Im untersuchten Zeitraum standen drei verschiedene Klappentypen zur Implantation zur Verfügung. Die Edwards SAPIEN® und das Folgemodel Edwards SAPIEN XT®, welche sowohl über den transapikalen als auch den transfemorale Zugang implantiert werden können, die JenaValve® Klappenprothese, welche ausschließlich für den transapikalen Zugang zur Verfügung steht und die Medtronic CoreValve® Klappenprothese, welche nur für den transfemorale Zugang zugelassen ist.

Bei den Edwards SAPIEN® Klappenprothesen ist zu beachten, dass sie im entfalteten Zustand geliefert werden. Sie müssen also vor der Implantation vorbereitet und mittels eines Kompressionsgerätes, des sogenannten Crimpers, auf den Ballonkatheter aufgebracht werden.

3.2.1 Transapikale Aortenklappenimplantation

Beim transapikalen Zugangsweg wird die Herzspitze zunächst mittels transthorakaler Echokardiografie lokalisiert. Es folgt dann ein Hautschnitt im 5., manchmal 6. ICR links und die Eröffnung des Perikards. Im nächsten Schritt wird eine temporäre Schrittmachersonde auf dem Ventrikel befestigt. An der Herzspitze werden zwei filzgesicherte Tabaksbeutelnähte für den späteren

Verschluss des Defekts vorgelegt. Dann erfolgt die Punktion der Herzspitze im Zentrum der beiden vorgelegten Tabaksbeutelnähte. Über die Funktionskanüle wird ein Führungsdraht eingebracht und über die Aortenklappe bis in die Aorta descendens vorgeschoben. Dies erfolgt unter Röntgenkontrolle. Im nächsten Schritt wird eine Ballonvalvuloplastie über die zuvor platzierte Schleuse durchgeführt. Hierfür wird ein Ballonkatheter in die Klappe eingebracht. Unter Stimulation der Herzfrequenz auf 160 bis 200 Schläge pro Minute (rapid pacing) wird die Aortenklappe durch Dilatation des Ballons in der Klappe gesprengt und der Ballonkatheter entfernt. Es kann nun das Device mit der Prothese eingebracht werden, die Platzierung der Prothese erfolgt unter Kontrolle mittels Durchleuchtung und TEE. Zur Bestätigung der Lage wird vor der Freisetzung der Klappe Kontrastmittel in den Aortenbulbus injiziert. Bei Verwendung einer ballondilatierbaren Klappe wird unter erneutem „rapid pacing“ die Prothese durch Dilatation des Ballons expandiert, die selbstexpandierbare Klappe wird schrittweise durch Rückzug des „covering sheath“ freigesetzt. In der Durchleuchtung unter Kontrastmittelinjektion und im TEE wird der Sitz der Klappe überprüft. Bei paravalvulärer Leckage muss eine Nachdilatation in Erwägung gezogen werden. Bei zufriedenstellendem Ergebnis wird das gesamte System entfernt und die Tabaksbeutelnähte werden geknüpft, um die Punktionsstelle zu verschließen. Nach Einbringen einer Thoraxdrainage erfolgt der schichtweise Verschluss der Wunde.

3.2.2 Transfemorale Aortenklappenimplantation

Bei der transfemorale Aortenklappenimplantation erfolgt der Zugang über die Femoralarterie entweder durch perkutane Punktion oder durch chirurgische Freilegung. Die temporäre Schrittmachersonde wird transvenös platziert. Der Führungsdraht wird bei diesem Zugangsweg über die Aorta retrograd durch die Aortenklappe in den linken Ventrikel vorgeschoben. Ansonsten ist das Verfahren dem transapikalen Aortenklappenersatz ähnlich. Unter rapid pacing erfolgt die Ballonvalvuloplastie und die Implantation der Klappe wie oben beschrieben je nach Klappentyp. Auch hier wird nach entsprechender Lagekontrolle der Prothese das System entfernt. Bei der perkutanen Punktion erfolgt der

Verschluss der Punktionsstelle durch ein Arterienverschlussystem. Die transfemorale TAVI-Implantation wird im RBK in ausgewählten Fällen in Lokalanästhesie durchgeführt.

3.2.3 Transaortale Aortenklappenimplantation

Eine transaortale Aortenklappenimplantation wird in den meisten Fällen im Rahmen eines Kombinationseingriffs mit Myokardrevaskularisation durchgeführt. In diesen Fällen erfolgt eine mediane Sternotomie, während bei einer isolierten Tavo-TAVI eine partielle kraniale Sternotomie als Zugangsweg gewählt wird. Nach Eröffnung des Perikards wird eine für die Punktion geeignete Stelle der Aorta ascendens identifiziert. Nach Vorlegen einer Tabaksbeutelnaht erfolgt die Punktion der Aorta ascendens, anschließend wird der Führungsdraht retrograd durch die Aortenklappe in den linken Ventrikel vorgeschoben. Die temporären Schrittmacherkabel lassen sich auf der rechten Ventrikelwand platzieren. Unter „rapid pacing“ erfolgt die Ballonvalvuloplastie und die Implantation der Klappe wie bereits beschrieben je nach Klappentyp. Nach entsprechender Lagekontrolle der Prothese wird das System entfernt und die Punktionsstelle mithilfe der Tabaksbeutelnaht verschlossen. Nach Überprüfung auf Bluttrockenheit und Einbringen einer Thoraxdrainage erfolgt der schichtweise Verschluss der Wunde.

3.3 Datenerfassung- und auswertung

Die Erfassung der Patientendaten erfolgt im RBK digital mithilfe eines Patienten-Daten-Management-Systems (PDMS) (ClinicCentre Radiology i-SOLUTIONS Health GmbH, Mannheim, Deutschland). Aus diesem System konnten alle relevanten Daten erhoben werden.

3.3.1 Präoperative klinische Parameter

Zu den relevanten präoperativen klinischen Parametern zählen die präoperative Beschwerdesymptomatik und der NYHA-Status, welche mittels der digital archivierten Patientenakten aus den körperlichen Untersuchungsbefunden und der Anamnese ermittelt werden konnten. Außerdem wurden Laborparameter (z.B. Kreatinin, Troponin, NT-proBNP) und kardiale Untersuchungsbefunde (z.B. Echokardiografie, 12-Kanal-EKG, Herzkatheter) erfasst. Des Weiteren

interessierten relevante Komorbiditäten, wie beispielsweise Diabetes mellitus oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), wobei wir uns dabei an den Klassifikationen orientierten, die auch in die Berechnung des EuroSCOREs^{113, 114} und des STS-Scores¹¹⁵ eingingen.

Bei der präoperativen Evaluation des pulmonal-arteriellen Drucks (PAP) orientierten wir uns nicht am mittleren PAP, wie es aktuell zur Diagnosestellung einer pulmonalen Hypertonie empfohlen wird (mittlerer PAP > 25 mmHg in Ruhe bzw. > 30 mmHg unter Belastung)¹²², sondern am EuroSCORE, welcher anhand des systolisch pulmonal-arteriellen Drucks (sPAP) die Relevanz für die Risikoberechnung festlegt. Da für den EuroSCORE I nur ein sPAP > 60 mmHg relevant ist¹¹³, definierten wir für unsere Arbeit eine EuroSCORE-relevante pulmonale Hypertonie als einen sPAP > 60 mmHg.

Die Abschätzung der perioperativen Mortalität erfolgte anhand des EuroSCORE I¹¹³ und STS-Score¹¹⁵.

3.3.2 Intraoperative Daten

Im Krankenhaus-Informationssystem werden alle Daten dokumentiert, die den intraoperativen Verlauf betreffen. Dadurch konnten sämtliche operationsbezogenen, studienrelevanten Parameter wie zum Beispiel der implantierte Prothesentyp, die Operationsdauer, die Durchleuchtungszeit und aufgetretene Komplikationen wie Arrhythmien, Konversion zur offenen Chirurgie, Verwendung der HLM, Fehlposition der Klappe und Implantation von mehr als einer TAVI-Klappe mithilfe dieses Systems erhoben werden.

3.3.3 Postoperative Daten

Bei der Erhebung der postoperativen Daten lag das Hauptaugenmerk auf den Komplikationen und der kardialen Funktion im früh-postoperativen Verlauf. Zur Einschätzung und Objektivierung der Komplikationen verwendeten wir die VARC-2 (Valve Academic Research Consortium) Kriterien, welche speziell dafür erarbeitet wurden, postoperative Komplikationen nach Transkathetereingriffen zu definieren und in Schweregrade einzuteilen¹²³. Damit war es uns möglich, diverse Komplikationen zu erfassen und zu kategorisieren, darunter das akute

Nierenversagen, den perioperativen Myokardinfarkt und Hirninfarkte. In aller Regel wurden postoperativ die relevanten Laborparameter (Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Kreatininase Typ MB (CK-MB)) regelmäßig überprüft, sodass retrospektiv ausreichend laborchemische Informationen zur postoperativen Nierenfunktion und möglichen Myokardinfarkten vorlagen. Die Diagnose von Hirninfarkten wurde bei neurologischen Auffälligkeiten mittels Schädel-CT gesichert. Bei der Erhebung von Blutungskomplikationen fanden die VARC-2 Kriterien nicht vollständig Anwendung. Die Einteilung des Schweregrads von Blutungen erfolgte lediglich anhand der Transfusionsmenge postoperativ, während in den VARC-2-Kriterien ein Blutungsereignis durch die Transfusionsmenge bzw. den Hb-Abfall und durch eine vorliegende Blutungsquelle klassifiziert wird. Die bei den meisten Patienten vor Entlassung durchgeführte Echokardiografie lieferte Informationen über die frühpostoperative kardiale Pumpfunktion und die Klappenfunktion. Es wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Aortenklappeninsuffizienzen und transvalvuläre Gradienten dokumentiert.

3.3.4 Follow up

Abbildung 6 stellt eine Übersicht über die Gewinnung der Follow up (FU) Daten dar und wird im Folgenden näher erläutert.

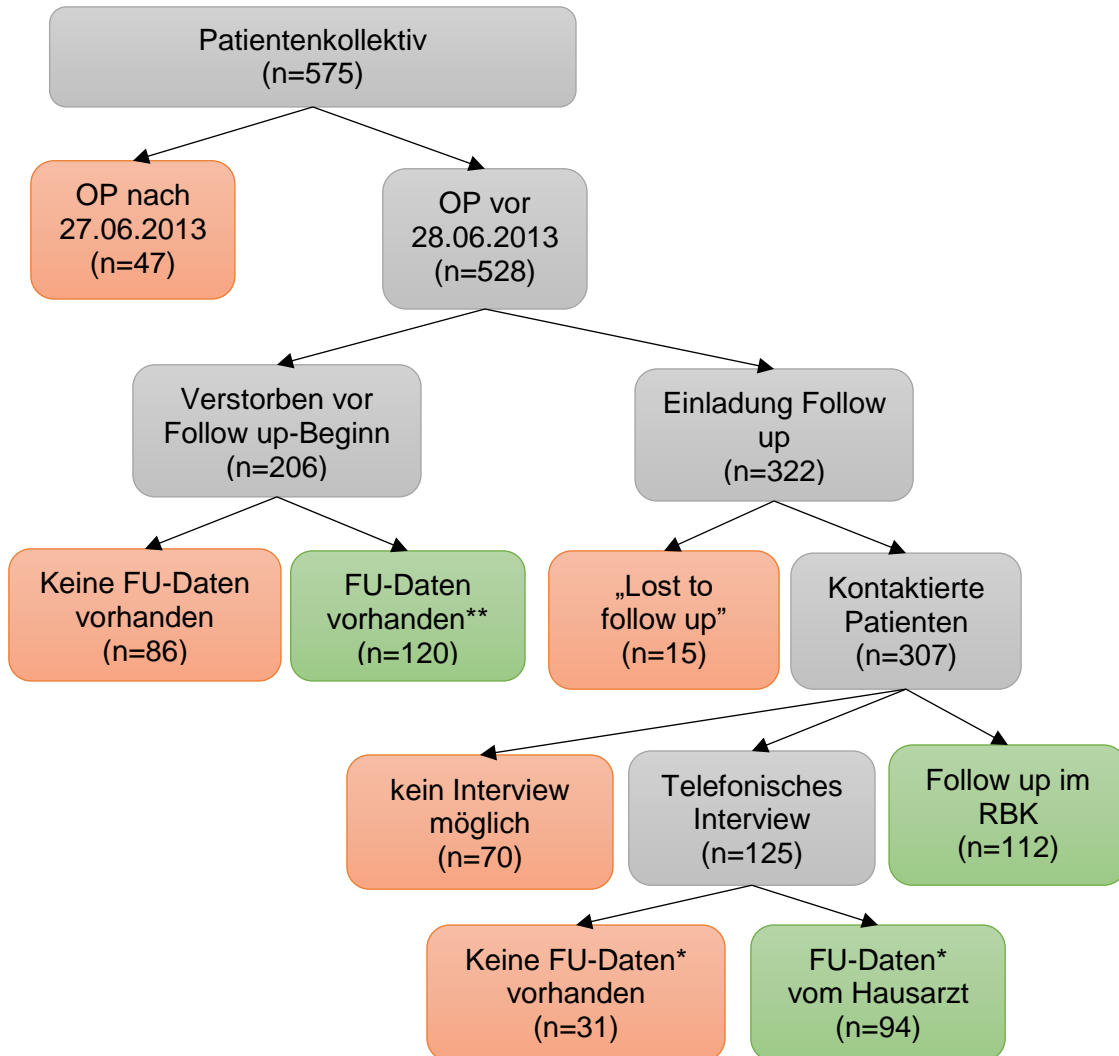


Abbildung 6: Übersicht über die Gewinnung der Follow up-Daten.

FU: Follow up, OP: Operation. RBK: Robert-Bosch-Krankenhaus.

* echokardiografische und laborchemische Daten.

** echokardiografische und laborchemisch Daten erhoben im RBK im Rahmen von postoperativen Kontrollen und Rehospitalisationen.

Ende Juli 2013 wurden alle Patienten, bei denen bis einschließlich 27.06.2013 der TAVI-Eingriff erfolgt war, und die bis zu diesem Zeitpunkt nicht verstorben waren, schriftlich über die Ziele der Studie informiert und zu einer Nachuntersuchung ins RBK eingeladen. Somit erhielten 322 Patienten eine

Einladung zur Nachuntersuchung sowie eine modifizierte Version des SF-36-Fragebogens zur Lebensqualität.

Wenn der Brief aufgrund fehlerhafter Adresse zurückkam, wurde versucht, über den Hausarzt etwas über den Verbleib der Patienten und gegebenenfalls eine aktuelle Adresse zu erfahren. Insgesamt waren 15 Patienten (2,6 %) nicht mehr erreichbar, da sie unbekannt verzogen waren, im Ausland lebten oder ähnliche Gründe ein Follow up nicht erlaubten.

112 Patienten kamen zur Nachuntersuchung ins Robert-Bosch-Krankenhaus, es wurden also 34,8 % der angeschriebenen Patienten im RBK untersucht. Diese Patienten erhielten eine echokardiografische Untersuchung zur Evaluation der Aortenklappenfunktion, der Funktion der anderen Klappen und der Pumpfunktion des Herzens.

Im persönlichen Gespräch erfragten wir die aktuelle Symptomatik, die Belastbarkeit im Hinblick auf die NYHA-Klassifikation und jegliche Rehospitalisation. Soweit im Zeitraum zwischen Operation und unserer Nachuntersuchung schon Untersuchungen bei Kardiologen erfolgt waren, wurden entsprechende Befunde angefordert. Falls Rehospitalisationen berichtet wurden, erfolgte die Anforderung der entsprechenden Entlassbriefe beim Hausarzt oder in der behandelnden Klinik.

In einer Blutuntersuchung wurden Troponin T hs und NT-proBNP als Biomarker der Herzfunktion sowie Kreatinin und GFR als Marker der Nierenfunktion überprüft.

Vielen Patienten war ein Kommen nicht möglich. Bei diesen Patienten wurde soweit möglich telefonisch die aktuelle Beschwerdesymptomatik und Rehospitalisationen erfragt. Dies war bei 125 Patienten möglich. Damit konnten diese Daten bei insgesamt 237 (73,6 %) der zum Follow up eingeladenen Patienten erhoben werden. Außerdem erfolgte die Rücksprache mit dem Hausarzt und Kardiologen bezüglich vorliegender echokardiografischer und laborchemischer Untersuchungsergebnisse. Falls in naher Zukunft eine Kontrolluntersuchung beim Kardiologen geplant war, erfolgte die Zusendung

eines Formulars per Fax an den Kardiologen, welches dieser bei der Untersuchung ausfüllte und an uns zurücksendete. Damit konnten für weitere 94 Patienten Follow up Daten vom Kardiologen und/oder aus Rehospitalisationen erhoben werden.

Des Weiteren lagen echokardiografische und laborchemische Daten von Patienten vor, die vor Beginn des Follow up verstorben waren. Diese Daten waren im Robert-Bosch-Krankenhaus im Rahmen von postoperativen Kontrollen und Rehospitalisationen erhoben worden. Unter Einbeziehung dieser Daten sowie oben genannter Follow up Daten konnten bei insgesamt 326 Patienten echokardiografische und/oder laborchemische Verlaufsdaten erhoben werden.

Bei den 47 Patienten, welche nach dem 27.06.2013 aber noch innerhalb des Jahres 2013 operiert worden waren, erfolgte aufgrund der zeitlichen Nähe zwischen Operation und Follow up weder eine Einladung zur Nachuntersuchung noch die Zusendung des SF-36-Fragebogens zur Lebensqualität. Bei diesen Patienten gingen nur der direkt postoperative Verlauf sowie Rehospitalisationen in die Daten ein.

Für die weitere Auswertung erfolgte die Einteilung der Follow up-Daten in vier Zeiträume, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Einteilung der Follow up-Zeiträume mit erreichter Patientenzahl (n).

Die Tabelle stellt dar, von wie vielen Patienten zum entsprechenden Zeitpunkt Daten vorlagen (n).

<i>Zeitraum</i>	<i>Tage postoperativ</i>	<i>Echokardiografische Daten (n)</i>	<i>Laborchemische Daten (n)</i>
<i>Jahr 1</i>	1-365	237	123
<i>Jahr 2</i>	366-730	122	56
<i>Jahr 3</i>	731-1095	74	38
<i>Jahr 4 und 5</i>	1096-1825	43	-

Die Ergebnisse des vierten und fünften Jahres postoperativ wurden zusammengefasst, um eine ausreichende Datenmenge für diesen Zeitraum zu erreichen. Lagen von demselben Patienten innerhalb eines definierten Zeitraums

mehrere Ergebnisse von Nachuntersuchungen vor, wurde im jeweiligen Zeitraum nur die letzte Untersuchung gewertet, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden.

3.3.5 Echokardiografische Daten

Die Ergebnisse sowohl der präoperativen echokardiografischen Untersuchung als auch der postoperativen Nachuntersuchungen orientierten sich an den folgenden Klassifikationen (Tabellen 2-5).

Tabelle 2: linksventrikuläre Funktion anhand der Ejektionsfraktion ¹²⁴.

<i>Ejektionsfraktion</i>	<i>Linksventrikuläre Funktion</i>
≥ 55 %	Normal
45-54 %	Leichtgradig eingeschränkt
30-44 %	Mittelgradig eingeschränkt
< 30 %	Hochgradig eingeschränkt

Tabelle 3: Schweregrad der Aortenklappenstenose ²³.

Δp : Druckdifferenz; AS: Aortenklappenstenose; KÖF: Klappenöffnungsfläche; V_{max} : transvalvuläre maximale Flussgeschwindigkeit.

<i>Grad</i>	<i>KÖF (cm²)</i>	<i>Mittlerer Δp (mmHg)</i>	<i>V_{max} (m/s)</i>
<i>leichte AS</i>	> 1,5	< 25	< 3,0
<i>mittelgradige AS</i>	1,0-1,5	25-40	3,0-4,0
<i>schwere AS</i>	< 1,0	> 40	> 4,0

Tabelle 4: Schweregrad der Aortenklappeninsuffizienz postinterventionell ^{123, 125}.

* bei paravalvulärer AI.

AI: Aortenklappeninsuffizienz; PHT: Pressure Half Time. PW=pulsed wave.

<i>Schweregrad</i>	<i>leichtgradig</i>	<i>mittelgradig</i>	<i>schwer</i>
<i>Regurgitationsvolumen (ml/Schlag)</i>	< 30	30-59	≥ 60
<i>Regurgitationsfraktion (%)</i>	< 30	30-49	≥ 50
<i>Regurgitationsöffnungsfläche (cm²)</i>	< 0,10	0,10-0,29	≥ 0,30
<i>Zirkumferentielle Ausdehnung der AI* (%)</i>	< 10	10-20	> 20
<i>Diastolische Flussumkehr in der Aorta descendens (PW-Doppler)</i>	Kurz, frühdiastolisch	Mäßig	Prominent, holodiastolisch
<i>PHT (ms)</i>	> 500	200-500	< 200

Tabelle 5: Schweregradeinteilung von MI ¹²⁶.

I: leichtgradig/mild; II: mittelgradig; III: hochgradig/schwer; EROA: Effektive Regurgitationsöffnung; LA: Linker Vorhof; MI: Mitralklappeninsuffizienz; RV: Regurgitationsvolumen; * des Vorhofs dachs.

	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>
<i>LA-Größe (mm)</i>	≤ 40	> 40	>40
<i>Jet-Fläche (cm²)</i>	< 4,0	4,0-8,0	> 8,0
<i>Jet-Länge (d. LA-Länge)</i>	1/3 *	1/3-2/3 *	Bis Vorhofs dach
<i>Vena contracta (cm)</i>	< 0,3	0,3-0,69	≥ 0,7
<i>RV (ml)</i>	< 30	30-59	≥ 60
<i>EROA (cm²)</i>	< 0,2	0,2-0,39	≥ 0,4

Die präoperative Einschätzung der Mitralklappeninsuffizienz erfolgte meist mithilfe der PISA-Methode oder anhand der proximalen Jetbreite, in einigen

Fällen allerdings lediglich visuell. Die Messung der Vena contracta (= proximale Jetbreite) als semiquantitative Methode ermöglicht Rückschlüsse auf die effektive Regurgitationsöffnung (EROA) ¹²⁷. Die empfohlene Methode zur Schweregradbestimmung der MI ist jedoch die PISA-Methode. PISA steht für „proximal isovolumetric surface area“ und beschreibt eine Flusskonvergenzzone proximal der Insuffizienz, welche die direkte Messung des Regurgitationsflusses ermöglicht ¹²⁸. Da in den Nachuntersuchungen der Schweregrad der MI meist nicht in ausreichendem Maße dokumentiert war, ging der postoperative Grad der MI nicht in die Daten des Follow ups mit ein.

3.4 SF-36 Fragebogen

3.4.1 Aufbau des SF-36 Fragebogens

Der SF-36 Fragebogen besteht aus 36 Fragen (Items), die 8 Skalen zugeordnet sind ¹²¹. Dabei handelt es sich bei einigen Items um binäre Ja-Nein-Fragen, bei anderen um Fragen mit mehreren Antwortalternativen. Jedem dieser Merkmalsausprägungen ist ein bestimmter Itemwert zugeordnet ¹²⁹. Die Untersuchungsteilnehmer werden gebeten, aus den gegebenen Antwortmöglichkeiten jene auszuwählen, die ihrem subjektiven Empfinden am ehesten entspricht ¹²⁹.

In Tabelle 6 sind die 8 verschiedenen Skalen aufgeführt. Dabei spiegelt ein Teil der Skalen physische, ein anderer Teil psychische Aspekte der Lebensqualität wider.

Tabelle 6: Inhalt der SF-36 Skalen ¹²⁹

Skala	Beschreibung der Skala
Körperliche Funktionsfähigkeit	Beeinträchtigung körperlicher Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Treppensteigen, Bücken, Heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten durch den aktuellen Gesundheitszustand
Körperliche Rollenfunktion	Beeinträchtigung der Arbeit oder anderer täglicher Aktivitäten durch den körperlichen Gesundheitszustand
Körperliche Schmerzen	Ausmaß der Schmerzen und deren Einfluss auf die normale Arbeit, sowohl innerhalb als auch außerhalb des Hauses
Allgemeine Gesundheit	Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschließlich des aktuellen Gesundheitszustands, zukünftigen Erwartungen und Widerstandsfähigkeit
Vitalität	Subjektive Beurteilung der eigenen Vitalität
Soziale Funktionsfähigkeit	Einfluss der körperlichen Gesundheit oder emotionalen Probleme auf normale soziale Aktivitäten
Emotionale Rollenfunktion	Beeinträchtigung der Arbeit oder andere alltägliche Aktivitäten durch emotionale Probleme
Psychisches Wohlbefinden	Allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Gestimmtheit

3.4.2 Erhebung der Daten des SF-36 Fragebogens

Alle Patienten, die zum Follow up-Beginn nicht verstorben waren, erhielten den Fragebogen per Post. Bei Unklarheiten und Schwierigkeiten stand ihnen jederzeit telefonische Unterstützung zur Verfügung. Von den 322 Patienten, die einen Fragebogen erhielten, beantworteten 214 den Fragebogen, was einer Rücklaufquote von 66,5 % entspricht.

3.4.3 Auswertung des SF-36 Fragebogens

Die Ermittlung der einzelnen Skalenwerte ist nur möglich, wenn mindestens 50 % der Items, die zu dieser Skala gehören, beantwortet werden. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt nach den folgenden drei Schritten ¹²⁹:

1. Umkodierung und Rekalibrierung von Items: Ableitung der Itemwerte, die der Berechnung der Skalenwert dienen
2. Berechnung der Skalenrohwerte: Addition der Itemwerte einer Skala zur Bildung der algebraischen Summe
3. Transformation der Skalenwerte: Umrechnung der Skalenrohwerte in eine Skala von 0 bis 100 mittels folgender Formel

$$\frac{(\text{Tatsächlicher Rohwert} - \text{niedrigster möglicher Rohwert}) \times 100}{\text{mögliche Spannweite der Rohwerte}}$$

Wir verwendeten für die Auswertung des Fragebogens ein spezielles Auswertungsprogramm.

3.5 Statistische Auswertung

Für die vorliegende Arbeit wurde eine methodische Beratung in Anspruch genommen, welche am Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durchgeführt wurde. Die Analyse der Daten erfolgte mithilfe des Statistikprogramms SPSS Version 22.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Sämtliche Diagramme, mit Ausnahme der Kaplan-Meier-Kurven, wurden mit Microsoft Excel 2013 erstellt. Kategorische Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben, während die Darstellung der kontinuierlichen Variablen nach Überprüfung der Normalverteilung als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. bei fehlender Normalverteilung als Median mit zugehörigem Interquartilenabstand erfolgte.

Der Vergleich quantitativer normalverteilter Daten erfolgte anhand des ungepaarten t-Test, während quantitative nicht normalverteilte sowie ordinale Daten anhand des Mann-Whitney-U-Tests verglichen wurden. Für kategoriale Daten wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. bei kleinen Fallzahlen der Fisher's Exakt Test angewandt. Die Kaplan-Meier-Kurve diente der Abschätzung des

Langzeitüberlebens und der Darstellung der Freiheit von Rehospitalisation im Verlauf. In diesem Fall wurden Gruppenunterschiede mithilfe des Log Rank Tests ermittelt. Werte mit $p \leq 0,05$ wurden als signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Vergleich der präoperativen Daten

Das Patientenkollektiv der Studie bestand aus insgesamt 575 Patienten, welche anhand der vorbestehenden Mitralklappeninsuffizienz in zwei Gruppen eingeteilt wurden. Der im Folgenden als Gruppe 1 bezeichneten Gruppe wurden die Patienten zugeordnet, die präoperativ keine oder lediglich eine milde MI (Grad 1) hatten. Patienten in Gruppe 2 wiesen präoperativ eine mittelgradige bis schwere MI auf (Grad 2 bis 3). Damit waren 445 Patienten (77,4 %) in Gruppe 1 und 130 Patienten (22,6 %) in Gruppe 2. Insgesamt waren 250 Patienten (43,5 %) männlichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter am Tag des Eingriffs betrug $81,7 \pm 5,5$ Jahre im gesamten Patientenkollektiv, $81,3 \pm 5,5$ Jahre in Gruppe 1 und $82,8 \pm 5,0$ Jahre in Gruppe 2 ($p=0,007$) (siehe Tabelle 7).

In Hinblick auf die kardialen Vorerkrankungen (Voroperationen, KHK, Myokardinfarkt) unterschieden sich die beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander (siehe Tabelle 8). Lediglich Vorhofflimmern kam mit 49,2 % in Gruppe 2 häufiger vor als in Gruppe 1 mit 32,1 % ($p<0,001$).

Bezüglich anderer Vorerkrankungen wie COPD, Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, peripher- und zerebrovaskuläre Erkrankungen zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 7). Allerdings hatten signifikant mehr Patienten in Gruppe 2 (23,1 %) als in Gruppe 1 (12,6 %) ($p=0,005$) eine für den EuroSCORE I relevante pulmonale Hypertonie (sPAP > 60mmHg).

Der mediane logistische EuroSCORE belief sich auf 25,75 (17,88-38,43) % in Gruppe 1 und 32,96 (21,35-45,76) % in Gruppe 2 ($p=0,001$), der STS-Score betrug 5,6 (3,9-8,5) % in Gruppe 1 und 7,1 (5,2-10,7) % in Gruppe 2 ($p<0,001$).

Damit bestand bezüglich des perioperativen Mortalitätsrisikos ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Klinisches Risikoprofil (nicht kardial) des Patientenkollektivs.

Absolute und relative Häufigkeiten n (%); * Mittelwert \pm SD; † Median (IQR 1.-3. Quartile); ACI: Arteria carotis interna; BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; n: Umfang der Stichprobe; NI: Niereninsuffizienz; OAD: Orale Antidiabetika; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck; ** nach Fontaine.

	Gruppe 1 (n=445)	Gruppe 2 (n=130)	p-Wert	Gesamt (n=575)
Alter [Jahren]*	81,3 \pm 5,5	82,8 \pm 5,0	0,007	81,7 \pm 5,4
Männliches Geschlecht	207 (46,5 %)	43 (33,1 %)	0,007	250 (43,5 %)
BMI [kg/m²] *	26,4 \pm 4,7	25,1 \pm 4,2	0,007	26,1 \pm 4,7
Arterielle Hypertonie	425 (95,5 %)	126 (96,9 %)	0,477	551 (95,8 %)
sPAP > 60 mmHg	56 (12,6 %)	30 (23,1 %)	0,005	86 (15,0 %)
Diabetes mellitus				
- Diät	28 (6,3 %)	8 (6,2 %)	0,194	36 (6,3 %)
- OAD	49 (11,0 %)	23 (17,7 %)		72 (12,5 %)
- Insulin	55 (12,4 %)	18 (13,8 %)		73 (12,7 %)
COPD mit Medikation	49 (11,0 %)	14 (11,4 %)	0,914	63 (11,1 %)
Chronische NI				
- Grad 2	171 (38,4 %)	53 (40,8 %)	0,920	224 (39,0 %)
- Grad 3	172 (38,7 %)	49 (37,7 %)		221 (38,4 %)
- Grad 4	14 (3,1 %)	5 (3,8 %)		19 (3,3 %)
- Dialyse	21 (4,7 %)	7 (5,4 %)		28 (4,9 %)
pAVK \geq IIa**	67 (15,1 %)	20 (15,5 %)	0,901	87 (15,2 %)
ACI-Stenose \geq 50 %	61 (13,7 %)	16 (12,4 %)	0,702	77 (13,4 %)
Stroke	42 (9,4 %)	14 (10,8 %)	0,652	56 (9,7 %)
Logistischer Euroscore [%] †	25,75 (17,88-38,43)	32,96 (21,35-45,76)	0,001	27,48 (18,64-40,15)
STS-Score (Risk of Mortality) [%] †	5,6 (3,9-8,5)	7,1 (5,2-10,7)	< 0,001	5,9 (4,1-8,8)

Tabelle 8: Klinisches Risikoprofil (kardial) des Patientenkollektivs.

Absolute und relative Häufigkeiten n (%). AKE/R: Aortenklappenersatz/-rekonstruktion; KHK: Koronare Herzkrankheit; MKE/R: Mitralklappenersatz/-rekonstruktion; n: Umfang der Stichprobe; NYHA: New York Heart Association; PCI: Perkutane Koronarintervention; SM: Schrittmacher; VHF: Vorhofflimmern.

	Gruppe 1 (n=445)	Gruppe 2 (n=130)	p-Wert	Gesamt (n=575)
NYHA Stadium				
- NYHA I	14 (3,3 %)	0		14 (2,6 %)
- NYHA II	43 (10,2 %)	12 (9,6 %)	0,190	55 (10,1 %)
- NYHA III	253 (60,1 %)	82 (65,6 %)		335 (61,4 %)
- NYHA IV	111 (26,4 %)	31 (24,8 %)		142 (26,0 %)
Kardiale Voroperation				
- Erste	105 (23,6 %)	29 (22,3 %)	0,285	134 (23,3 %)
- Zweite	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)		1 (0,2 %)
- Dritte	1 (0,2 %)	0		1 (0,2 %)
AKE/R als Voroperation	17 (3,8 %)	7 (5,4 %)	0,433	24 (4,2 %)
MKE/R als Voroperation	19 (2,2 %)	0 (0,0 %)	0,085	10 (1,7 %)
PCI	107 (24,0 %)	31 (23,8 %)	0,963	138 (24,0 %)
KHK	260 (58,4 %)	77 (59,2 %)	0,870	337 (58,6 %)
Myokardinfarkt	73 (16,4 %)	17 (13,1 %)	0,358	90 (15,7 %)
Myokardinfarkt vor weniger als 90 Tagen	32 (7,2 %)	8 (6,2 %)	0,683	40 (7,0 %)
VHF	143 (32,1 %)	64 (49,2 %)	< 0,001	207 (36,0 %)
SM-Träger	30 (6,7 %)	9 (6,9 %)	0,942	39 (6,8 %)

Bei den erhobenen präoperativen laborchemischen Parametern (siehe Tabelle 9) gab es lediglich beim NT-proBNP signifikante Gruppenunterschiede. Gruppe 2 erreichte im Mittel mit 3301 (1700-7609) pg/ml fast den 1,5-fachen Wert im Vergleich zu Gruppe 1 mit 2372 (1094-5754) pg/ml (p=0,046).

Tabelle 9: Präoperative laborchemische Parameter des Patientenkollektivs.

* Mittelwert ± SD; † Median (IQR 1.-3. Quartile); GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; NT-proBNP: N-Terminales pro-Brain Natriuretic Peptide.

	Gruppe 1 (n=445)	Gruppe 2 (n=130)	p-Wert	Gesamt (n=575)
Kreatinin [mg/dl] †	1,1 (0,9-1,4)	1,0 (0,9-1,4)	0,821	1,1 (0,9-1,4)
GFR [ml/min] †	61,0 (45,5-79,5)	62,0 (43,0-77,0)	0,575	61,0 (45,0-79,0)
NT-pro BNP [pg/ml] †	2372 (1094-5754)	3301 (1700-7609)	0,046	2521 (1166-6255)
Troponin T hs [pg/ml] †	34 (20-69)	35 (24-67)	0,687	35 (20-67)
Hämatokrit [%]*	35,8 ± 5,2	35,5 ± 4,5	0,653	35,7 ± 5,1

Tabelle 10: Präoperative echokardiografische Parameter des Patientenkollektivs.

Absolute und relative Häufigkeiten n (%); Mittelwert ± SD. Δp: transvalvulärer Druckgradient; KÖF: Klappenöffnungsfläche; LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

	Gruppe 1 (n=445)	Gruppe 2 (n=130)	p-Wert	Gesamt (n=575)
KÖF [cm²]	0,69 ± 0,37	0,64 ± 0,17	0,109	0,68 ± 0,33
Maximaler Δp [mmHg]	79,2 ± 25,3	74,8 ± 25,9	0,114	78,2 ± 25,5
Mittlerer Δp [mmHg]	46,4 ± 15,9	43,9 ± 16,2	0,121	45,8 ± 16,0
LV-EF				
- leichtgradig eingeschränkt	67 (15,1 %)	28 (21,5 %)		95 (16,6 %)
- mittelgradig eingeschränkt	65 (14,7 %)	27 (20,8 %)	0,001	92 (16,1 %)
- hochgradig eingeschränkt	20 (4,5 %)	14 (10,8 %)		34 (5,9 %)
LV-EF [%]	55,3 ± 13,5	50,4 ± 14,9	0,001	54,2 ± 13,9
Anulusgröße [mm]	21,8 ± 2,0	21,6 ± 1,8	0,272	21,8 ± 2,0

Bei der Auswertung der präoperativen echokardiografischen Parameter ergaben sich die in Tabelle 10 zusammengefassten Ergebnisse. Die maximalen und mittleren Gradienten waren in Gruppe 1 jeweils höher als in Gruppe 2. Dieser Gruppenunterschied war nicht signifikant und spiegelte sich kaum in der KÖF wider ($0,69 \pm 0,37 \text{ cm}^2$ in Gruppe 1; $0,64 \pm 0,17 \text{ cm}^2$ in Gruppe 2; $p=0,109$). Die linksventrikuläre Pumpfunktion war in Gruppe 1 signifikant besser als in Gruppe 2 ($p=0,001$). Die mittlere Anulusgröße unterschied sich mit 21,8 mm in Gruppe 1 nicht von 21,6 mm in Gruppe 2 ($p=0,272$).

4.2 Vergleich der intraoperativen Daten

Der Eingriff erfolgte auf drei verschiedenen Zugangswegen, wobei der transapikale mit 67,7 % der am häufigsten gewählte Zugang war (TA-TAVI). Die transaortale Aortenklappenimplantation war mit 3,3 % am seltensten.

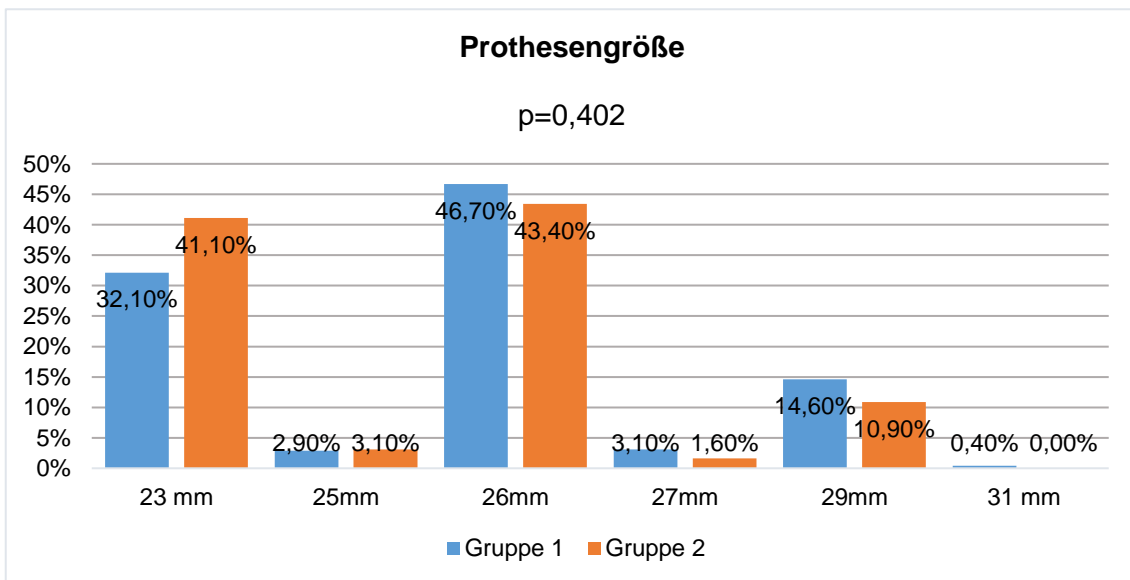


Abbildung 7: Prozentualer Anteil an gewählten Prothesengrößen im Gruppenvergleich.

Von den zuvor bereits vorgestellten Prothesentypen wurden insgesamt bei 230 Patienten (40,0 %) die Sapien-Prothese und bei 265 Patienten (46,1 %) die Sapien XT-Prothese implantiert, die anderen Prothesentypen wurden jeweils mit einer Häufigkeit von unter 10 % implantiert (siehe Tabelle 11). Der prozentuale Anteil der Prothesengrößen ist in Abb. 7 dargestellt.

Tabelle 11: Gewählte Zugangsarten und Prothesentypen.

Absolute und relative Häufigkeiten n (%).

	Gruppe 1 (n=445)	Gruppe 2 (n=130)	p-Wert	Gesamt (n=575)
Zugangsart				
- Transfemorale	129 (29,0 %)	38 (29,2 %)	0,986	167 (29,0 %)
- Transapikal	301 (67,6 %)	88 (67,7 %)		389 (67,7 %)
- transaortal	15 (3,4 %)	4 (3,1 %)		19 (3,3 %)
Prothesentyp				
- Sapien	178 (40,0 %)	52 (40,0 %)	0,963	230 (40,0 %)
- Sapien XT	206 (46,3 %)	59 (45,4 %)		265 (46,1 %)
- JenaValve	35 (7,9 %)	12 (9,2 %)		47 (8,2 %)
- CoreValve	26 (5,8 %)	7 (5,4 %)		33 (5,7 %)

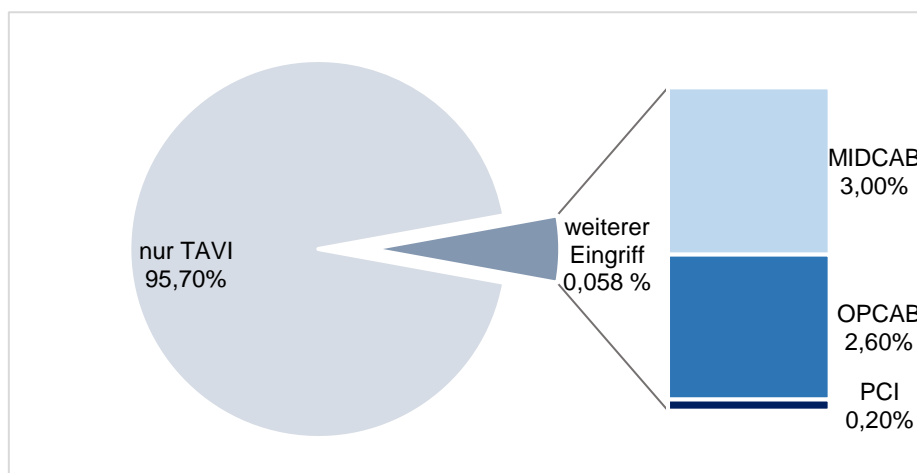


Abbildung 8: Darstellung der Häufigkeit von Kombinationseingriffen im gesamten Patientenkollektiv. MIDCAB: minimalinvasive Koronarchirurgie; OPCAB: Koronarbypass ohne Herz-Lungen-Maschine; PCI: perkutane Koronarintervention, TAVI: transcatheter aortic valve implantation.

Die mediane Schnitt-Naht-Zeit betrug 64,5 (51,0-83,75) min im gesamten Patientenkollektiv, 65,0 (51,0-83,5) min in Gruppe 1 und 64,5 (50,75-95,75) min in Gruppe 2 (p=0,738). Allerdings erfolgte bei insgesamt 33 Patienten (5,7 %) ein weiterer kardialer Eingriff (siehe Abb.8). Berechnete man die mediane Schnitt-

Naht-Zeit der reinen TAVI-Eingriffe ohne weiteren geplanten Eingriff belief sie sich auf 63,0 (51,0-80,0) min. Insgesamt lag die mediane Durchleuchtungszeit bei 7,2 (5,1-14,2) min und die mediane applizierte Kontrastmittelmenge bei 90,0 (70,0-117,0) ml. Tabelle 12 fasst die intraoperativen Zeitangaben zusammen.

Tabelle 12: Operative Zeitangaben für das gesamte Patientenkollektiv.

Absolute und relative Häufigkeiten n (%) oder Median (IQR); MIDCAB: minimalinvasive Koronarchirurgie; OP: Operation; OPCAB: Koronarbypass ohne Herz-Lungen-Maschine; PCI: perkutane Koronarintervention. * OP-Dauer der Patienten, die nur eine TAVI erhielten.

	Gruppe 1 (n=445)	Gruppe 2 (n=130)	p-Wert	Gesamt (n=575)
OP-Dauer [min]	65,0 (51,0-83,5)	64,5 (50,8-95,8)	0,738	64,5 (51,0-83,8)
OP-Dauer ohne weiteren Eingriff [min] *	63,0 (51,0-79,0)	63,0 (50,0-80,0)	0,755	63 (51,0-80,0)
Durchleuchtungszeit [min]	7,3 (5,1-13,9)	7,1 (5,0-15,2)	0,628	7,2 (5,1-14,2)
Kontrastmittelmenge [ml]	90,0 (70,0-115,0)	85,0 (60,0-120,0)	0,599	90,0 (70,0-117,0)
Weiterer kardialer Eingriff	26 (5,8 %)	7 (5,4 %)	0,843	33 (5,7 %)
Art des weiteren Eingriffs				
- MIDCAB	14 (3,1 %)	3 (2,3 %)	0,864	17 (3,0 %)
- OPCAB	11 (2,5 %)	4 (3,1 %)		15 (2,6 %)
- PCI	1 (0,2 %)	0		1 (0,2 %)

4.3 Intraoperative Komplikationen

Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine erfolgte bei insgesamt 32 Patienten (5,6 %), im Gruppenvergleich mit 7,7 % etwas häufiger in Gruppe 2 als in Gruppe 1 mit 4,9 % (p=0,229). Die mediane Bypasszeit (IQR) dieser Patienten betrug 59,5 (27,0-91,75) min.

Die Gründe für die Etablierung der HLM waren:

- bei 15 Patienten Konversion zum konventionellen Aortenklappenersatz
- bei 9 Patienten Reanimation
- bei 5 Patienten Ventrikeleinriss, wobei die Blutstillung nur an der HLM möglich war
- bei 2 Patienten Kombinationseingriff mit Bypassoperation ohne Herz-Lungen-Maschine (OPCAB), wobei bei hämodynamischer Instabilität bei Luxation die Komplettierung der Bypassoperation nur an der HLM möglich war
- bei einem Patienten Einriss des linksventrikulären Ausflustrakts (LVOT) mit darauffolgender Sternotomie zur Blutungsstillung

Bei 18 Patienten (4,1 %) in Gruppe 1 und bei 6 Patienten (4,6 %) in Gruppe 2 ($p=0,779$) musste intraoperativ, meist im Anschluss an das „rapid pacing“ reanimiert werden, was, wie oben erwähnt, bei 7 Patienten zur Etablierung der Herz-Lungen-Maschine führte.

Die Implantation von mehr als einer TAVI-Prothese erfolgte bei 5 Patienten (1,1 %) in Gruppe 1 und bei 5 Patienten (3,8 %) in Gruppe 2 ($p=0,052$). Bei 9 dieser 10 Fälle war der Grund eine nach Implantation der ersten Klappe verbliebene höhergradige Aortenklappeninsuffizienz, deren Ätiologie eine Fehlplatzierung der Prothese war. Daher erfolgte ein Therapieversuch durch Implantation einer weiteren Klappe. Bei einem Patienten war der LVOT von transapikal nicht passierbar, nach einem weiteren frustrierten Passageversuch mit einer zweiten Klappe erfolgte bei diesem Patienten die Konversion zum konventionellen Aortenklappenersatz. Insgesamt wurden 9 Patienten (2,0 %) in Gruppe 1 und 6 Patienten (4,6 %) in Gruppe 2 zum konventionellen AKE konvertiert. Die Gründe für die Konversion sind in Abb. 9 dargestellt.

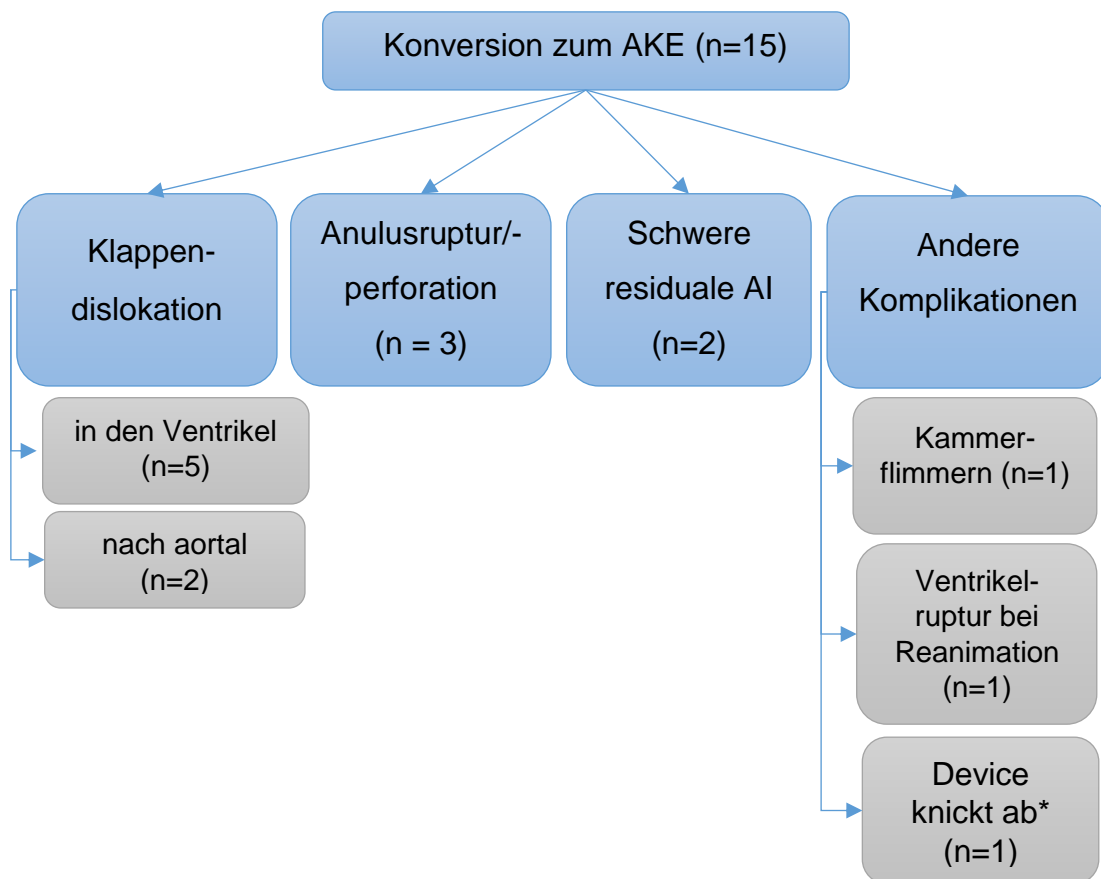


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Gründe für die Konversion zum konventionellen Aortenklappenersatz.

AI: Aortenklappeninsuffizienz; AKE: Aortenklappenersatz; MI: Mitralinsuffizienz;* die Passage des linksventrikulären Ausflusstraktes war nicht möglich.

Bei drei Patienten, die alle Gruppe 1 zugehörig waren, erfolgte eine Sternotomie ohne konventionellen AKE. Die Gründe waren jeweils in einem Fall ein Ventrikeleinriss mit Übernähung, eine LVOT Perforation und eine Inspektion bei frustraner Reanimation.

Intraoperativ verstarben 3 Patienten (0,7 %) aus Gruppe 1 und 3 Patienten (2,3 %) aus Gruppe 2, damit war die intraoperative Sterblichkeit in Gruppe 2 mit $p=0,132$ nicht signifikant höher als in Gruppe 1.

Alle diese, als „operative Komplikationen insgesamt“ zusammengefassten intraoperative Ereignisse (HLM, Reanimation, Implantation von mehr als einer Klappe, Konversion zum AKE, Sternotomie, exitus in tabula) traten in Gruppe 1

bei 7,6 % (34 Patienten) und in Gruppe 2 bei 10,0 % (13 Patienten) auf (p=0,388) (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Intraoperative Komplikationen im gesamten Patientenkollektiv.

Angaben als absolute und relative Häufigkeiten n (%). AKE: Aortenklappenersatz; OP: Operation.

	Gruppe 1 (n=445)	Gruppe 2 (n=130)	p-Wert	Gesamt (n=575)
Einsatz der Herz- Lungen-Maschine	22 (4,9 %)	10 (7,7 %)	0,275	32 (5,6 %)
Reanimation intraoperativ	18 (4,1 %)	6 (4,6 %)	0,779	24 (4,2 %)
Implantation von mehr als einer Klappe	5 (1,1 %)	5 (3,8 %)	0,052	10 (1,7 %)
Konversion zur offenen OP	12 (2,7 %)	6 (4,6 %)	0,269	18 (3,1 %)
<ul style="list-style-type: none"> • nur Sternotomie • konventioneller AKE 	3 (0,7 %)	0 (0,0 %)	>0.999	3 (0,5 %)
	9 (2,0 %)	6 (4,6 %)	0,118	15 (2,6 %)
Klappenembolisation	5 (1,1 %)	2 (1,5 %)	0,659	7 (1,2 %)
<ul style="list-style-type: none"> • Nach aortal • nach ventrikulär 	1 (0,2 %)	1 (0,8 %)		2 (0,3 %)
	4 (0,9 %)	1 (0,8 %)		5 (0,9 %)
Anulusruptur	2 (0,4 %)	1 (0,8 %)	0,537	3 (0,5 %)
Exitus in tabula	3 (0,7 %)	3 (2,3 %)	0,132	6 (1,0 %)
Operative Komplikationen insgesamt	34 (7,6 %)	13 (10,0 %)	0,388	47 (8,2 %)

4.4 Frühpostoperativer Verlauf

4.4.1 Nachbeatmungszeit und Krankenhausverweildauer

Die postoperative Nachbeatmungszeit betrug im Mittel 5,0 (2,0-8,0) Stunden im gesamten Patientenkollektiv, wobei sich die beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden. In beiden Gruppen wurden einige Patienten noch im Saal extubiert, woraus eine minimale Nachbeatmungszeit von 0 Stunden resultierte. Die maximale Nachbeatmungszeit postoperativ betrug 1200 Stunden in Gruppe 1 und 960 Stunden in Gruppe 2.

Die Patienten verbrachten im Mittel 1,0 (1,0-2,0) Tage auf der Intensivstation. Die gesamte Verweildauer im Krankenhaus betrug 13,0 (9,0-19,0) Tage. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Da alle Patienten routinemäßig mindestens einen Tag auf der Intensivstation überwacht wurden betrug hier der minimale Aufenthalt 1 Tag. Der maximale Aufenthalt lag bei 64 Tagen in Gruppe 1 und bei 81 Tagen in Gruppe 2. Insgesamt verbrachten die Patienten aus Gruppe 1 maximal 116 Tage und die Patienten aus Gruppe 2 maximal 95 Tage im Krankenhaus. Tabelle 14 zeigt die medianen Nachbeatmungs- und Verweildauern.

Tabelle 14: Nachbeatmungszeit und Krankenhausverweildauer des gesamten Patientenkollektivs.

Angaben als Median (IQR).

	Gruppe 1 (n=445)	Gruppe 2 (n=130)	p-Wert	Gesamt (n=575)
Nachbeatmungszeit (h)	5,0 (2,0-8,0)	4,0 (1,0-7,0)	0,267	5,0 (2,0-8,0)
Tage auf Intensivstation	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-3,0)	0,474	1,0 (1,0-2,0)
Tage im Krankenhaus gesamt	13,0 (9,0-19,0)	15,0 (9,0-20,0)	0,177	13,0 (9,0-19,0)

4.4.2 Chirurgische Komplikationen

Bezüglich der Häufigkeiten von Rethorakotomie ($p=0,389$) und Blutung ($p=0,189$) zeigten sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 15).

Eine Rethorakotomie musste in insgesamt 18 Fällen (3,1 %) erfolgen (16 Fälle in Gruppe 1 und 2 Fälle in Gruppe 2). Die Gründe für die Rethorakotomien zeigt Abbildung 10.

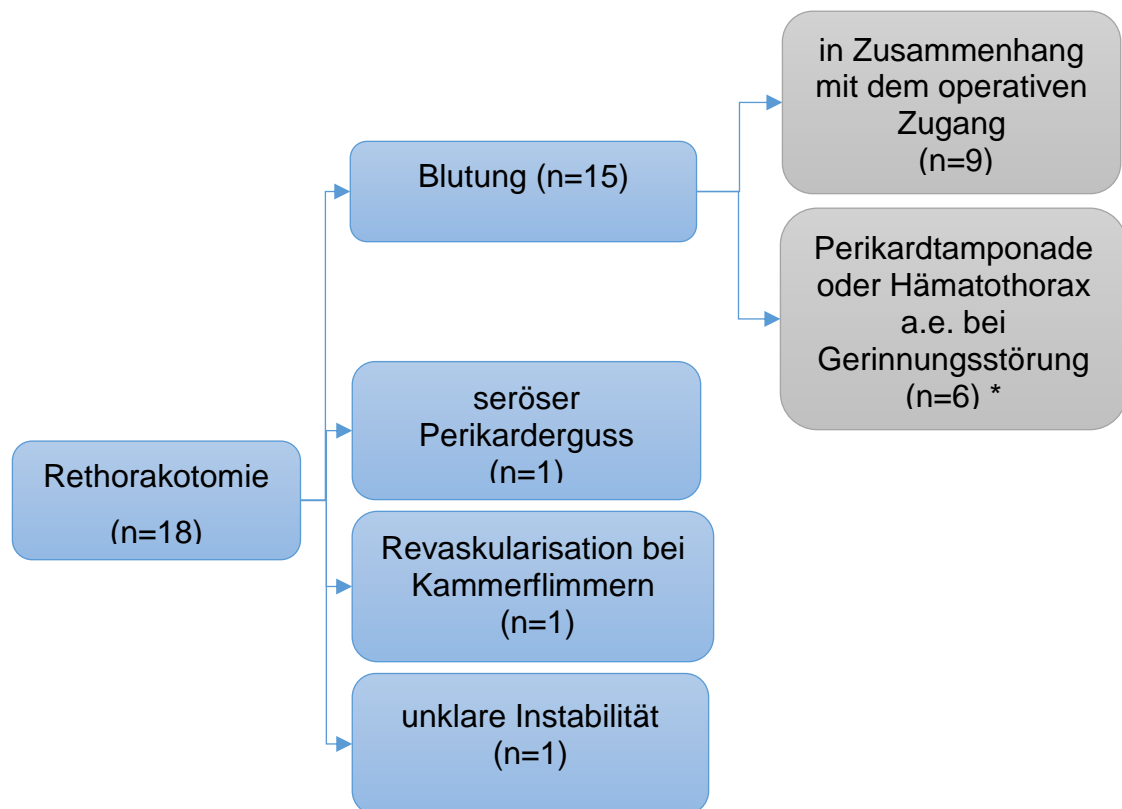


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Gründe für eine Rethorakotomie.

a.e.: am ehesten; * es war keine Blutungsquelle identifizierbar.

Bei den 9 Patienten mit „access related“ Rethorakotomie, also Blutungen im Zusammenhang mit dem operativen Zugang, waren die Gründe:

- bei 3 Patienten Blutung am apikale Zugang.
- bei 2 Patienten Nachblutung aus Intercostalgefäßen im Zugangsweg.
- bei 1 Patient venöse Nachblutung im Zugangsweg.
- bei 1 Patient Nachblutung im Bereich des epikardialen Schrittmacherkabels.

- bei 1 Patient Nachblutung nach Konversion zum konventionellen AKE mit Sternotomie.
- bei 1 Patient Nachblutung an der Mammaria-Entnahmestelle bei Kombinationseingriff (TAVI+OPCAB).

Die Transfusion von mindestens einem Erythrozytenkonzentrat war in Gruppe 1 bei 46,1 % (205 Patienten) und in Gruppe 2 bei 47,7 % (62 Patienten) notwendig. Bei 19,1 % der Patienten in Gruppe 1 und bei 16,2 % der Patienten in Gruppe 2 war die Blutung nach den modifizierten VARC-2 Kriterien ¹²³ (siehe Kapitel 3.3.3) als lebensbedrohlich zu klassifizieren.

Tabelle 15: Frühpostoperative chirurgische Komplikationen.

* nach modifizierten VARC-2 Kriterien ¹²³.

	Gruppe 1 (n=445)	Gruppe 2 (n=130)	p-Wert	Gesamt (n=575)
Rethorakotomie	16 (3,6 %)	2 (1,5 %)	0,389	18 (3,1 %)
- „access related“	8 (1,8 %)	1 (0,8 %)	0,692	9 (1,6 %)
Blutung *				
- Minor	38 (8,5 %)	7 (5,4 %)	0,189	45 (7,8 %)
- Major	82 (18,4 %)	34 (26,2 %)		116 (20,2 %)
- lebensbedrohlich	85 (19,1 %)	21 (16,2 %)		106 (18,4 %)

4.4.3 Kardiale Komplikationen

Bezüglich des Auftretens kardialer Komplikationen postoperativ zeigten sich keine Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 16). 5,4 % der Patienten mussten postoperativ reanimiert werden. Bei insgesamt 3,2 % der Patienten wurde postoperativ ein zuvor nicht bekanntes VHF detektiert, eine Schrittmacherimplantation erfolgte bei 7,9 % in Gruppe 1 und bei 7,7% in Gruppe 2 (p=0,995), die Indikation hierfür war in der Regel ein höhergradiger AV-Block.

Tabelle 16: Frühpostoperative kardiale Komplikationen.

Angaben in absoluter und relativer Häufigkeit n (%).

SM: Schrittmacher; VHF=Vorhofflimmern.

	Gruppe 1 (n=445)	Gruppe 2 (n=130)	p-Wert	Gesamt (n=575)
Reanimation postoperativ	26 (5,9 %)	5 (3,9 %)	0,382	31 (5,4 %)
Periprozedurale Myokardschädigung	16 (3,7 %)	4 (3,3 %)	>0,999	20 (3,6 %)
Periprozedurale Myokardinfarkte	3 (0,7%)	0	>0,999	3 (0,5%)
VHF (neu)	16 (3,6 %)	2 (1,6 %)	0,388	18 (3,2 %)
SM-Implantation	35 (7,9 %)	10 (7,7 %)	0,995	45 (7,8 %)

Perioperative Myokardinfarkte sind in den VARC-2 Kriterien als Biomarkererhöhung (bevorzugt CK-MB) mit klinischen Zeichen einer Ischämie (u. A. Symptome, ventrikuläre Arrhythmien, hämodynamische Instabilität) definiert¹²³. Eine postoperative Erhöhung der Biomarker zeigte sich bei insgesamt 20 Patienten (3,6 %) des Patientenkollektivs, es traten jedoch nur bei 3 Patienten aus Gruppe 1 und keinem Patienten aus Gruppe 2 Zeichen einer Ischämie auf (siehe Abb. 11). Damit betrug die Rate an perioperativen Myokardinfarkten 0,7 % in Gruppe 1 und 0,5 % im gesamten Patientenkollektiv. Bei 8 der Patienten mit postoperativer Erhöhung des CK-MB waren intraoperativ Komplikationen aufgetreten. Bei 9 der Patienten mit Biomarkererhöhung konnten im intra- und postoperativen klinischen Verlauf keine Besonderheiten identifiziert werden. In allen dieser 9 Fälle war eine TA-TAVI erfolgt, außerdem bestand bei 5 dieser Patienten ein Zustand nach Bypassoperation.

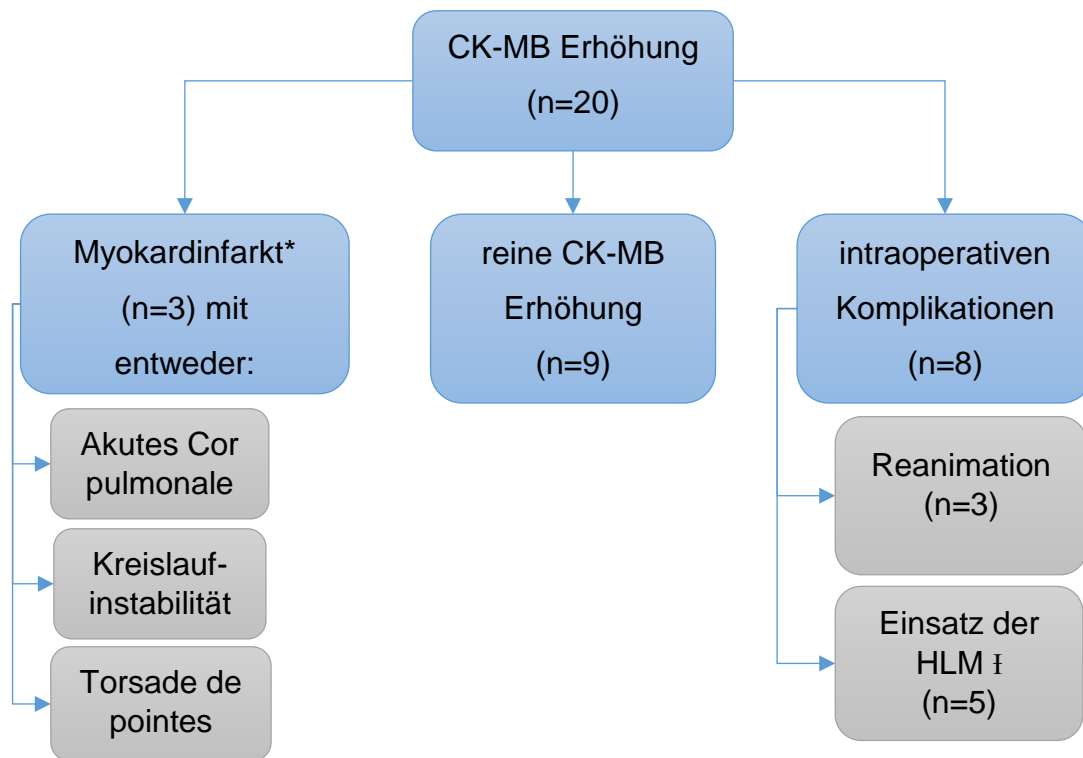


Abbildung 11: Schematische Darstellung der Patienten mit postoperativer CK-MB-Erhöhung.

CK-MB: Kreatinkinase Typ MB (Muscle-Brain); HLM: Herz-Lungen-Maschine; * nach VARC-2 ¹²³; † HLM aufgrund von Konversion zum AKE, Ventrikelrekonstruktion oder -perforation.

4.4.4 Renale Komplikationen

Auch bei den renalen Komplikationen zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied (Tabelle 17). Insgesamt 27 Patienten (4,7 %) mussten postoperativ aufgrund von akutem Nierenversagen intermittierend dialysiert werden, 23 Patienten (5,2 %) in Gruppe 1 und 4 Patienten (3,1 %) in Gruppe 2 (p=0,337).

Tabelle 17: Frühpostoperative renale Komplikationen des gesamten Patientenkollektivs.

Median (IQR) oder absolute und relative Häufigkeiten n (%). ANV: Akutes Nierenversagen; * nach VARC-2 ¹²³.

	Gruppe 1 (n=445)	Gruppe 2 (n=130)	p-Wert	Gesamt (n=575)
ANV *				
- Stadium 1	51 (11,5 %)	18 (14,0 %)	0,298	69 (12,0 %)
- Stadium 2	10 (2,3 %)	0 (0,0 %)		10 (1,7 %)
- Stadium 3	26 (5,9 %)	6 (4,7 %)		32 (5,6 %)
Dialyse (neu, intermittierend)	23 (5,2 %)	4 (3,1 %)	0,337	27 (4,7 %)
Kreatinin postoperativ	1,1 (0,9-2,1)	1,1 (0,8-1,48)	0,862	1,1 (0,85-1,4)

4.4.5 Zerebrovaskuläre Komplikationen

In den ersten 30 Tagen postoperativ wurde bei 4,0 % der Patienten ein Apoplex diagnostiziert (4,5 % in Gruppe 1; 2,3 % in Gruppe 2; p=0,441). Etwa die Hälfte der insgesamt 23 Schlaganfälle wurde als „disabling“ eingestuft. Die Mehrzahl der Schlaganfälle (95,0 %) war in der Bildgebung ischämisch, ein hämorrhagischer Schlaganfall trat nur in einem Fall auf (Tabelle 18).

Tabelle 18: Frühpostoperative zerebrovaskuläre Komplikationen im Patientenkollektiv innerhalb 30 Tage postoperativ.

* nach VARC-2 ¹²³.

	Gruppe 1 (n=445)	Gruppe 2 (n=130)	p-Wert	Gesamt (n=575)
Apoplex	20 (4,5 %)	3 (2,3 %)	0,441	23 (4,0 %)
Schweregrad*				
- „non-disabling“	9 (45,0 %)	3 (100,0 %)	0,124	12 (52,2 %)
- „disabling“	11 (55,0 %)	0		11 (47,8 %)
Art des Apoplex				
- Ischämisch	19 (95,0 %)	3 (100,0 %)	0,870	22 (95,7 %)
- Hämorrhagisch	1 (5,0 %)	0		1 (4,3 %)

4.4.6 Frühpostoperative Mortalität

Intraoperativ verstarben insgesamt 6 Patienten, 3 in Gruppe 1 (0,7 %) und 3 in Gruppe 2 (2,3 %) ($p=0,132$). Die Gründe für das intraoperative Versterben waren meist komplexe Ereignisketten und sind in Tabelle 19 vereinfacht dargestellt.

Tabelle 19: Vereinfachte Darstellung der Gründe für die intraoperative Mortalität.

Patient	Gruppe	Grund
1	2	Biventrikuläres Pumpversagen
2	1	Biventrikuläres Pumpversagen
3	2	Biventrikuläres Pumpversagen
4	2	Therapierefraktäres Kammerflimmern
5	1	Biventrikuläres Pumpversagen
6	2	Schwere Ventrikelschädigung bei multiplen Myokardeinrissen

Auch bei der perioperativen Mortalität (72-h-Mortalität) zeigte sich ein Trend zu einer erhöhten Mortalität in Gruppe 2. In dieser Gruppe verstarben 5,4 % (7 Patienten) innerhalb von 72 Stunden postoperativ, verglichen mit 2,7 % (12 Patienten) in Gruppe 1 ($p=0,160$).

Bis zum 30. Tag postoperativ verstarben insgesamt 57 Patienten (9,9 %), der Unterschied zwischen Gruppe 1 mit 42 verstorbenen Patienten (9,4 %) und Gruppe 2 mit 15 verstorbenen Patienten (11,5 %) war nicht signifikant ($p=0,481$). In Gruppe 1 lag in 69 % der Fälle und in Gruppe 2 in 80 % der Fälle eine kardiovaskuläre Ursache zugrunde ($p=0,418$).

4.5 Follow up

Der mediane Beobachtungszeitraum aller eingeschlossenen Patienten lag bei 15,7 (2,7-30,3) Monaten, die maximale Beobachtungsdauer betrug 63,1 Monaten (entspricht etwa 5 Jahren) in Gruppe 1 und 52,6 Monate (entspricht etwa 4 Jahren) in Gruppe 2.

4.5.1 Mortalität

Insgesamt betrug die maximale erfasste Überlebenszeit zum letzten Stand der Verlaufskontrolle 1747 Tage (entspricht etwa 5 Jahren). Im gesamten Beobachtungszeitraum verstarben 232 Patienten (40,3 %), davon etwas mehr als die Hälfte (55,6 %) an kardiovaskulären Ursachen. Im Gruppenvergleich verstarben 38,9 % (173 Patienten) in Gruppe 1 und 45,4 % (59 Patienten) in Gruppe 2.

Dieser Trend bestätigte sich in der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 12), in welcher der Überlebensunterschied zwischen Gruppe 1 und 2 signifikant wurde ($p=0,046$).

Die Kaplan-Meier-Schätzung ergab ein medianes Überleben von 40,4 (95%-KI 33,8-47,1) Monate für Gruppe 1 und 33,1 (95%-KI 16,5-49,71) Monate für Gruppe 2. Das 1-Jahres-Überleben betrug 75,5 % in Gruppe 1 und 65,5 % in Gruppe 2.

Für das 2-Jahres-Überleben lag eine Kaplan-Meier-Schätzung von 64,4 % in Gruppe 1 und 54,1 % in Gruppe 2 vor. Das 3-Jahres-Überleben betrug 54,1 % in Gruppe 1 und 42,2 % in Gruppe 2. Tabelle 20 zeigt die Kaplan-Meier-Schätzung für das Überleben bis zu 4 Jahren postoperativ.

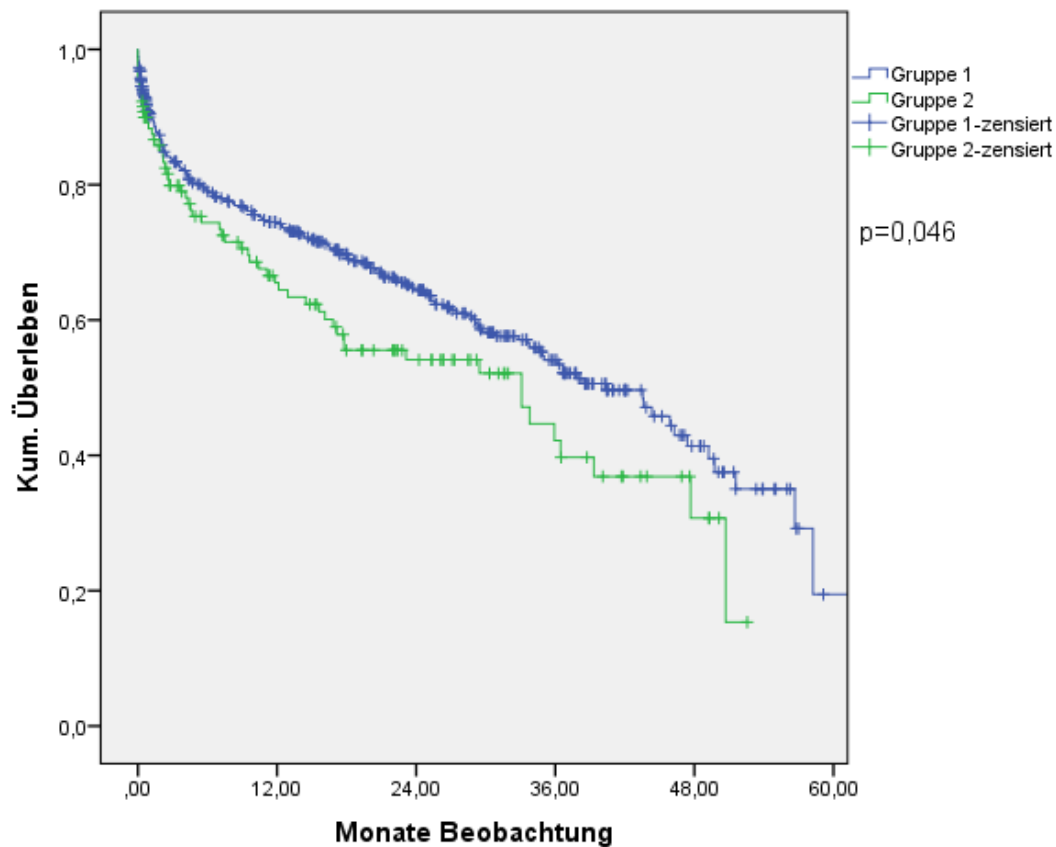


Abbildung 12: Darstellung des Gesamtüberlebens beider Gruppen als Kaplan-Meier-Kurve.

Tabelle 20: Kaplan-Meier-Schätzung für das Überleben bis zu 4 Jahre postoperativ.

SE: Standardfehler.

	Gruppe 1		Gruppe 2		Gesamt	
	Überleben	SE	Überleben	SE	Überleben	SE
30 Tage	90,0 %	0,014	88,3 %	0,028	89,6 %	0,013
1 Jahr	74,5 %	0,022	65,5 %	0,045	72,3 %	0,02
2 Jahre	64,4 %	0,025	54,1 %	0,050	62,2 %	0,023
3 Jahre	54,1 %	0,030	42,2 %	0,061	51,7 %	0,027
4 Jahre	41,4 %	0,041	30,7 %	0,077	39,3 %	0,036

4.5.2 Echokardiografische Nachuntersuchung

1. Jahr postoperativ

Echokardiografische Untersuchungsergebnisse aus dem ersten Jahr postoperativ lagen uns bei 181 Patienten aus Gruppe 1 und bei 56 Patienten aus Gruppe 2 vor. Die Untersuchung fand im Mittel 130,0 (90,0-256,0) Tage postoperativ statt. Der kürzeste Abstand zwischen Operation und Untersuchung betrug 14 Tage, der längste Abstand 364 Tage.

2. Jahr postoperativ

Bei 106 Patienten aus Gruppe 1 und 16 Patienten aus Gruppe 2 lagen Daten aus Untersuchungen innerhalb des zweiten Jahres postoperativ vor. Die Untersuchung fand im Mittel 562,0 (456,0-638,0) Tage postoperativ statt. Der Abstand zwischen Operation und Untersuchung betrug dabei mindestens 372 und höchstens 729 Tage.

3. Jahr postoperativ

Bei 63 Patienten aus Gruppe 1 und 11 Patienten aus Gruppe 2 lagen Ergebnisse aus Untersuchungen innerhalb des dritten Jahres postoperativ vor. Die Untersuchung fand innerhalb eines Zeitraums von 731 Tagen bis 1091 Tagen, im Mittel nach 878,0 (789,0-976,5) Tagen statt.

Im 4. und 5. Jahr postoperativ

Von 37 Patienten in Gruppe 1 und 6 Patienten in Gruppe 2 lagen Ergebnisse von Untersuchungen innerhalb des 4. und 5. Jahres postoperativ vor. Die Untersuchungen fanden zwischen dem 1099. und dem 1818. Tag postoperativ statt, im Mittel 1315,0 (1200,0-1486,0) Tage postoperativ.

Mehrfachnennungen sind möglich, das heißt, von einem Patienten können Untersuchungsergebnisse zu verschiedenen Zeitpunkten vorliegen (z.B. im Jahr 1 und Jahr 3 postoperativ). Mehrfachnennungen eines Patienten innerhalb eines Follow up-Zeitraums sind nicht möglich (siehe Kapitel 3.3.4).

4.5.3 Transvalvuläre Gradienten im Zeitverlauf

In Abbildung 13 ist der Verlauf der maximalen transvalvulären Gradienten im Zeitverlauf dargestellt. Dabei zeigt sich eine deutliche Abnahme des Gradienten postoperativ, welcher dann im weiteren Verlauf bis zu 5 Jahre postoperativ weitgehend konstant bleibt. Signifikante Gruppenunterschiede ergaben sich zu keinem Zeitpunkt der Nachbeobachtung.

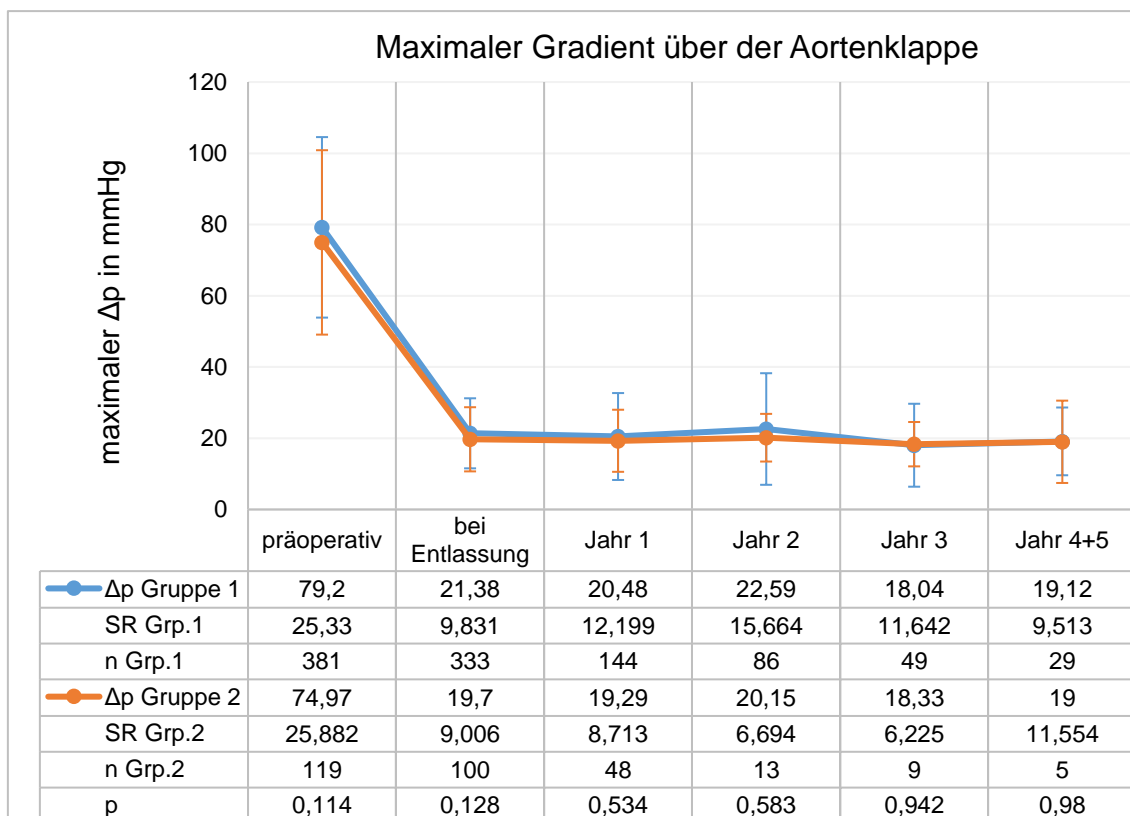


Abbildung 13: Maximaler Gradient über der Aortenklappe im Zeitverlauf.

Δp als Mittelwert in mmHg. Δp: transvalvulärer Druckgradient; Grp.: Gruppe; n: Umfang der Stichprobe; SR: Standardabweichung.

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich bezüglich des mittleren Gradienten über der Aortenklappe. Auch dieser Gradient war nach der Aortenklappenimplantation in beiden Gruppen deutlich gesunken und blieb dann bis zu 5 Jahre postoperativ konstant, ohne signifikante Gruppenunterschiede. Abbildung 14 zeigt die Entwicklung des mittleren Gradienten im Zeitverlauf.

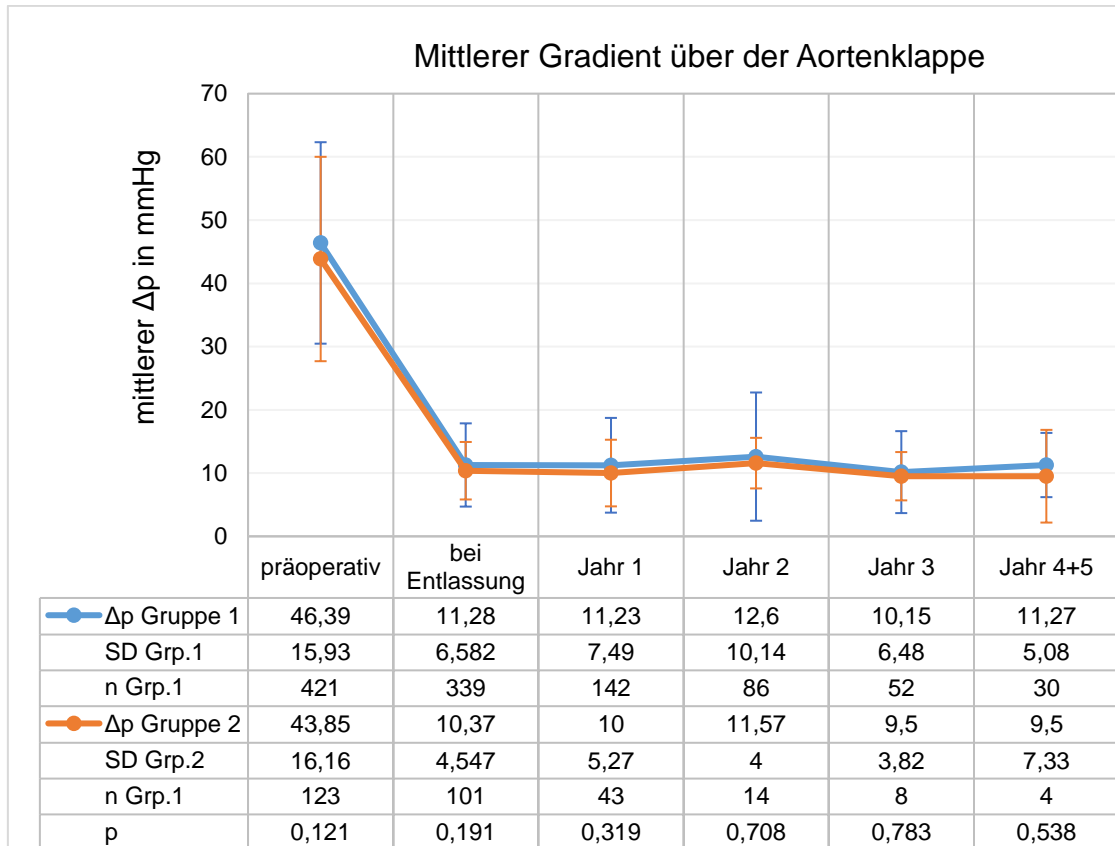


Abbildung 14: Mittlerer Gradient über der Aortenklappe im Zeitverlauf.

Δp als Mittelwert in mmHg. Δp: transvalvulärer Druckgradient; Grp.: Gruppe; n: Umfang der Stichprobe; SR: Standardabweichung.

Zum Entlasszeitpunkt fielen bei 10 Patienten aus Gruppe 1 (3,0 %) und 2 Patienten als Gruppe 2 (2,0 %) Gradienten von über 40/20 mmHg (maximaler Δp/mittlerer Δp) auf ($p=0,741$). In den folgenden Nachkontrollen wurden zusätzlich bei 7 weiteren Patienten aus Gruppe 1 Gradienten von über 40/20 mmHg festgestellt. Eine mittelgradig bis schwere Stenose nach TAVI mit einem mittleren Gradienten von über 40 mmHg trat unter diesen Patienten lediglich in insgesamt 3 Fällen auf, bei zwei Patienten direkt postoperativ und bei einem Patienten im ersten Jahr postoperativ. Dies führte bei den 3 Patienten im Verlauf zu einer Reoperation mit konventionellem AKE. Es wird deutlich, dass es sich in den meisten Fällen mit erhöhten Gradienten nur um leichtgradige Stenosen handelte, während deutlich weniger Patienten ($n=3$) von einer mittel- bis hochgradigen Stenose betroffen waren, die zur Reoperation führte.

4.5.4 Residuale Aortenklappeninsuffizienz im Verlauf

In den echokardiografischen Nachuntersuchungen wurde unter anderem die residuale Aortenklappeninsuffizienz bewertet (siehe Tabelle 21). Bei Entlassung lag bei 184 Patienten (48,4 %) aus Gruppe 1 und bei 54 Patienten (49,5 %) aus Gruppe 2 eine paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz Grad I vor. Eine AI II° war mit 6 Patienten (1,6 %) in Gruppe 1 und 3 Patienten (2,8 %) in Gruppe 2 deutlich seltener. Zwei dieser Patienten wurden aufgrund ihrer Aortenklappeninsuffizienz und einer entsprechenden klinischen Symptomatik an der Aortenklappe reoperiert (nach 41 Tagen und nach 100 Tagen postoperativ). Die häufigsten dokumentierten Aortenklappeninsuffizienzen waren paravalvulär.

Tabelle 21: Residuale Aortenklappeninsuffizienzen bei Entlassung.

Absolute und relative Häufigkeiten n (%).

AI: Aortenklappeninsuffizienz; n: Umfang der Stichprobe.

		keine AI	AI I°	AI II°	AI III°
paravalvulär	Gruppe 1 (n=380)	190 (50,0 %)	184 (48,4 %)	6 (1,6 %)	0
	Gruppe 2 (n=110)	52 (47,7 %)	54 (49,5 %)	3 (2,8 %)	0
	Gesamt (n=490)	242 (49,5 %)	238(48,7 %)	9 (1,8 %)	0
	p		0,689		
zentral	Gruppe 1 (n=380)	354 (93,2 %)	26 (6,8 %)	0	0
	Gruppe 2 (n=110)	100 (90,9 %)	10 (9,1 %)	0	0
	Gesamt (n=490)	454 (92,7 %)	36 (7,3 %)	0	0
	p		0,426		

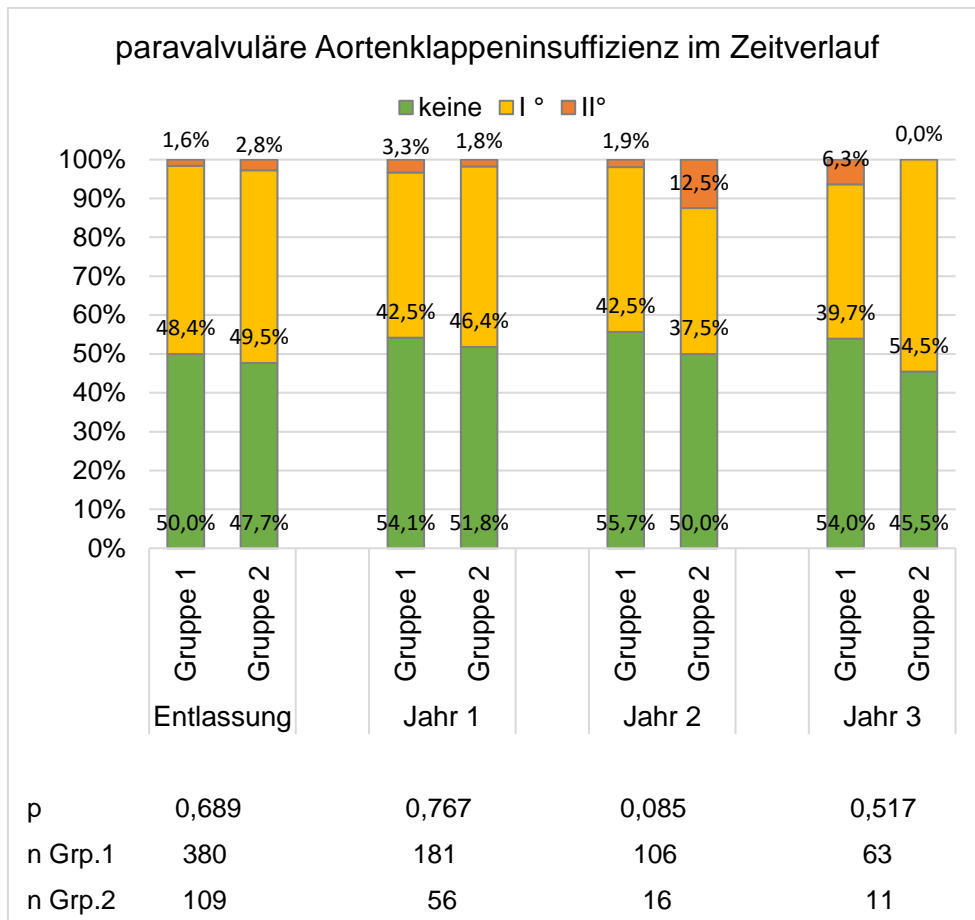


Abbildung 15: Darstellung der Häufigkeit der residualen paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz im postoperativen Verlauf.

Grp.: Gruppe; n: Umfang der Stichprobe.

Abbildung 15 zeigte die Häufigkeit paravalvulärer AI im Zeitverlauf. Es ergab sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Gruppenunterschied.

Insgesamt 9 Patienten entwickelten erst im Verlauf eine AI II°. Bei einem Patienten schien die Ursache eine Aortenklappenendokarditis zu sein, bei den anderen Patienten waren die Gründe ungeklärt. Eine AI III° wurde im gesamten Zeitverlauf nie dokumentiert.

4.5.5 Verlauf von NT-proBNP

Neben der echokardiografischen Untersuchung wurde in der Verlaufskontrolle auch das NT-proBNP bestimmt. Abbildung 16 zeigt den Verlauf des Biomarkers über den Nachbeobachtungszeitraum. Für das 4. und 5. Jahr postoperativ lagen

zu wenige Daten vor, weshalb im Folgenden nur auf die Werte bis einschließlich des 3. Jahres postoperativ eingegangen wird.

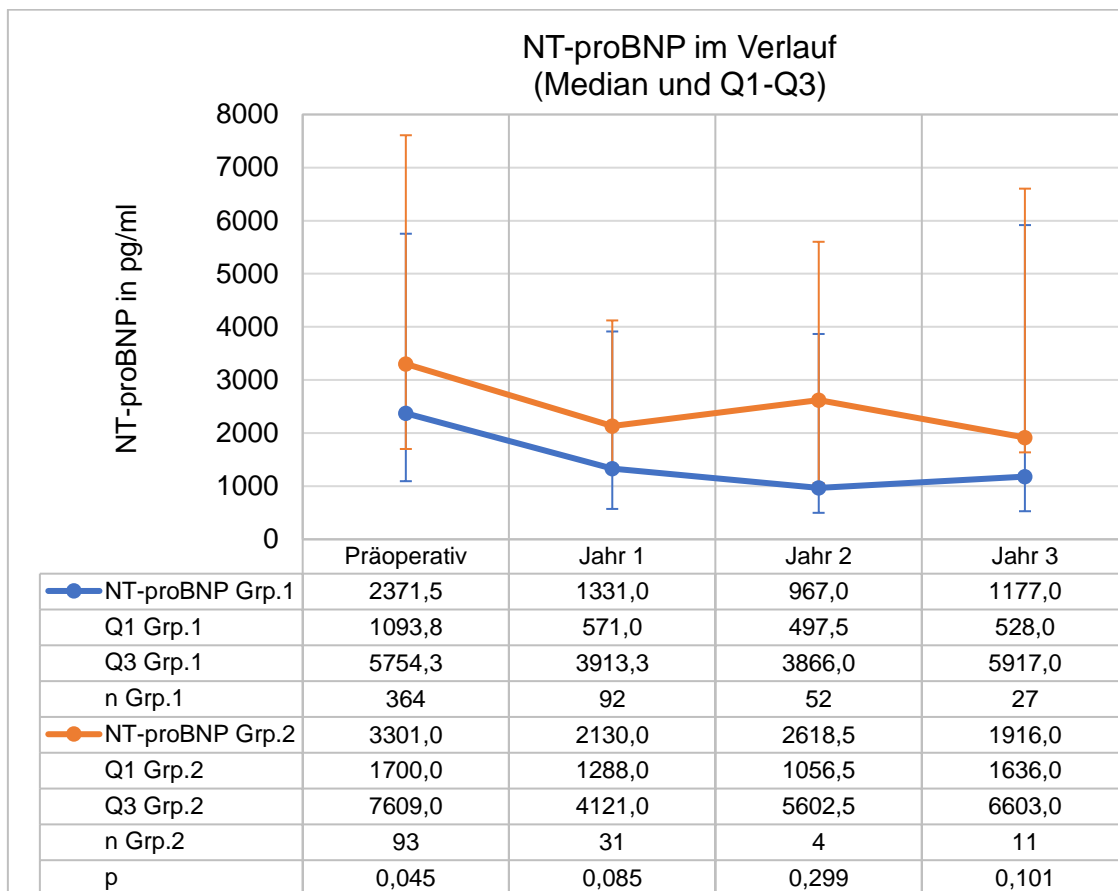


Abbildung 16: NT-proBNP beider Gruppen im Verlauf.

Dargestellt als Median (1. -3. Quartile). Grp.: Gruppe; n: Umfang der Stichprobe; NT-proBNP: N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide; Q1: 1. Quartile; Q3: 3. Quartile.

Es fand sich für jeden Untersuchungszeitraum ein im Mittel höheres NT-proBNP für Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1, was präoperativ signifikant war ($p=0,045$).

Bezüglich des Verlaufs zeigte sich, dass die Werte des Biomarkers postoperativ in beiden Gruppen gesunken waren. Die deutlichste Abnahme erfolgte zwischen präoperativer Messung und dem ersten Jahr postoperativ, danach schienen die Werte weitestgehend konstant zu bleiben.

4.5.6 Rehospitalisation

Im Rahmen der Verlaufskontrollen wurden die Rehospitalisationen erfasst. Insgesamt kam es bei 173 Patienten (38,9 %) aus Gruppe 1 und 50 Patienten (38,5 %) aus Gruppe 2 zu mindestens einer Rehospitalisation ($p=0,932$). Im Mittel lag der Zeitpunkt der ersten Rehospitalisation bei 189 (59-477) Tagen (6,3 Monate) in Gruppe 1 und bei 118 (54-349) Tage (3,9 Monate) in Gruppe 2. Damit war das Zeitintervall bis zur ersten Rehospitalisation in Gruppe 2 nur halb so lang wie in Gruppe 1.

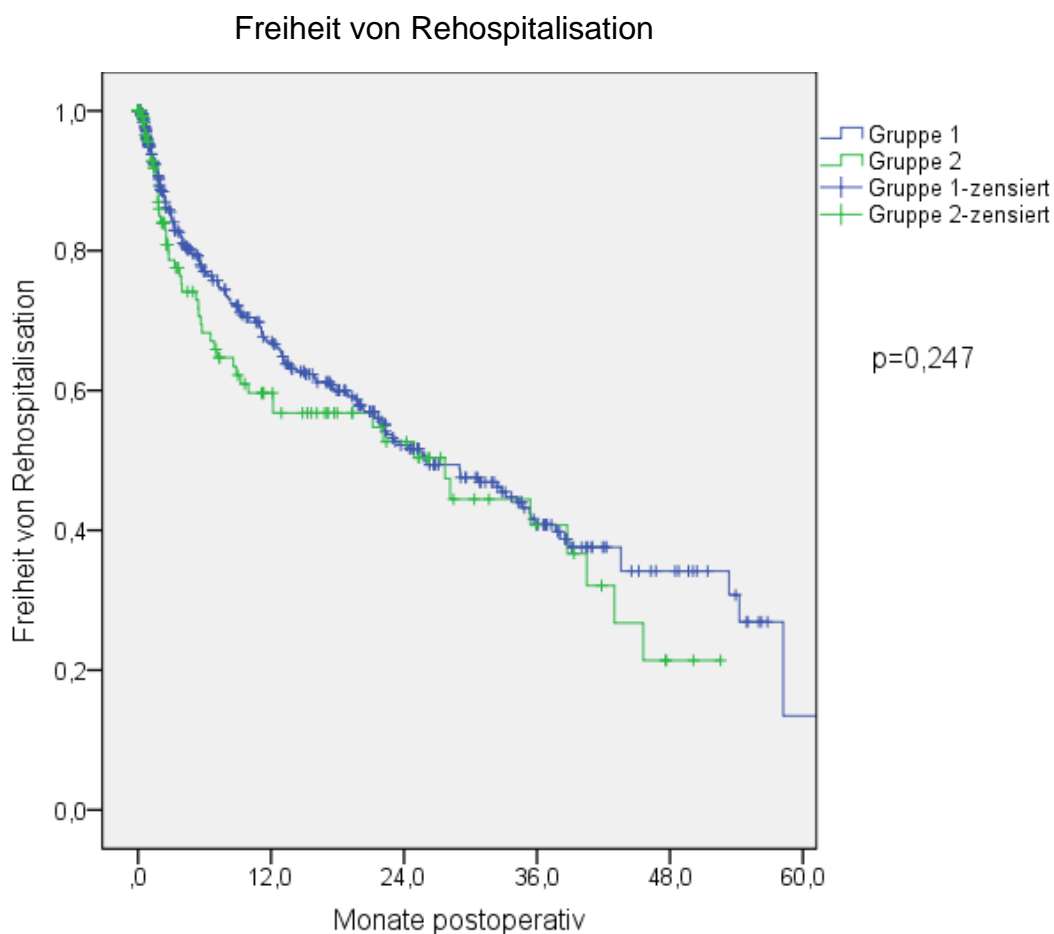


Abbildung 17: Freiheit von Rehospitalisation beider Gruppen.

Darstellung als Kaplan-Meier-Kurve.

Abbildung 17 zeigt die Kaplan-Meier-Schätzung für die Freiheit von Rehospitalisation. Sie lag nach 6 Monaten bei 77,0 % (SE 0,023) in Gruppe 1 und 68,2 % (SE 0,048) in Gruppe 2 und nach einem Jahr bei 66,6 % (SE 0,026) in Gruppe 1 und 56,8 % (SE 0,053) in Gruppe 2. Die mediane (95%-KI) Freiheit

von Rehospitalisation lag für Gruppe 1 bei 25,9 (19,5-32,4) Monaten und für Gruppe 2 bei 27,7 (11,9-43,5) Monaten. Mit $p=0,247$ ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied.

Bei der Betrachtung der Rehospitalisationen aus kardialen Gründen lag der Zeitpunkt der ersten Rehospitalisation im Mittel bei 244 (59-547) Tagen postoperativ in Gruppe 1 und bei 205 (75-561) Tagen postoperativ in Gruppe 2, womit die mittlere Dauer bis zur ersten kardialen Rehospitalisation in Gruppe 1 etwa einen Monat länger war als in Gruppe 2. Insgesamt kam es bei 88 Patienten (19,8 %) aus Gruppe 1 und 30 Patienten (23,4 %) aus Gruppe 2 zu mindestens einer Rehospitalisation aus kardialen Gründen ($p=0,373$).

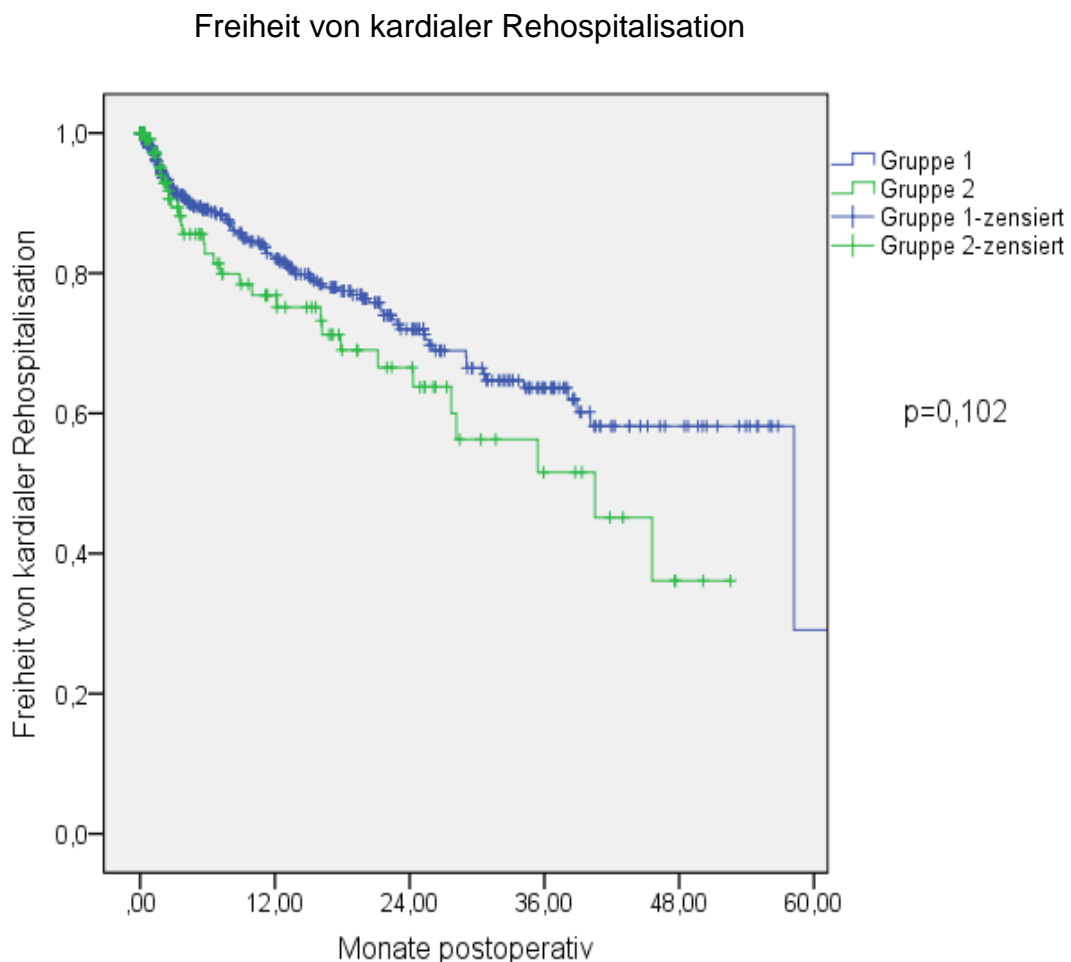


Abbildung 18: Freiheit von Rehospitalisation aus kardialen Gründen. Darstellung als Kaplan-Meier-Kurve.

Auch im Hinblick auf die Kaplan-Maier-Schätzung für die Freiheit von kardialer Rehospitalisation (Abbildung 18) konnte kein signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden ($p=0,102$), es zeigt sich allerdings eine Tendenz zu gehäuften kardialen Rehospitalisationen in Gruppe 2. Die Freiheit von kardialer Rehospitalisation lag nach 6 Monaten bei 88,7 % (SE 0,017) in Gruppe 1 und 82,8 % (SE 0,041) in Gruppe 2 und nach einem Jahr bei 82,0 % (SE 0,022) in Gruppe 1 und 75,1 % (SE 0,050) in Gruppe 2. Die mediane (95%-KI) Freiheit von kardialer Rehospitalisation lag für Gruppe 1 bei 58,2 (32,0-83,5) Monaten und für Gruppe 2 bei 40,5 (24,6-56,4) Monaten.

4.5.7 Komplikationen im Verlauf

Während der Nachbeobachtungszeit wurden Reoperationen, Schrittmacherimplantationen und zerebrale Infarkte registriert.

Insgesamt 5 Patienten wurden im Verlauf erneut an der Aortenklappe operiert, 4 Patienten (0,9 %) aus Gruppe 1 und 1 Patient (0,8 %) aus Gruppe 2 ($p=0,683$). In zwei Fällen erfolgte die Reoperation bei bereits postoperativ erhöhten Gradienten. In einem Fall kam es nach etwa 7 Monaten zu einer Restenose der Klappe bei postoperativ zunächst normalen Gradienten. In den anderen beiden Fällen erfolgte der erneute Eingriff an der Aortenklappe bei einer postoperativ verbliebenen höhergradigen Aortenklappeninsuffizienz. Die mediane (Q1-Q3) Zeit bis zur Reoperation betrug 159 (70-574) Tage.

Bei 20 Patienten (4,5 %) aus Gruppe 1 und 3 Patienten (2,3 %) aus Gruppe 2 wurde innerhalb von 30 Tagen postoperativ ein zerebraler Infarkt registriert ($p=0,320$). Im weiteren Verlauf betrug die Inzidenz für einen Apoplex 5,2 % nach einem Jahr und 6,3 % nach 5 Jahren. Es lagen keine signifikanten Gruppenunterschiede vor (siehe Tabelle 22). Unter den Infarkten, die nach den ersten 30 Tagen postoperativ auftraten, betrug die mediane (Q1-Q3) Zeit bis zum Auftreten des Infarkts 203,5 (34,5-493) Tage.

Tabelle 22: zerebrale Infarkte im Langzeitverlauf bis 5 Jahre postoperativ.

Häufigkeit des Auftretens innerhalb von 30 Tagen, einem Jahr und 5 Jahren postoperativ. Angabe als absolute und relative Häufigkeit n (%).

	Gruppe 1 (n=445)	Gruppe 2 (n=130)	p-Wert	Gesamt (n=575)
Apoplex				
- 30 Tage	20 (4,5 %)	3 (2,3 %)	0,320	23 (4,0 %)
- 1 Jahr	24 (5,4 %)	6 (4,6 %)	0,826	30 (5,2 %)
- 5 Jahre	28 (6,3 %)	8 (6,2 %)	0,954	36 (6,3 %)

Innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ wurde bei 7,9 % der Patienten aus Gruppe 1 und 7,7 % der Patienten aus Gruppe 2 ein Schrittmacher implantiert (p=0,949). Im Langzeitverlauf erfolgte bei weiteren 6 Patienten aus Gruppe 1 und bei 4 Patienten aus Gruppe 2 eine Schrittmacherimplantation, im Mittel (Q1-Q3) nach 540 (248-951) Tagen. Damit lag die Inzidenz für eine Schrittmacherimplantation nach einem Jahr bei insgesamt 8,5% und nach 5 Jahren bei insgesamt 9,6% (Tabelle 23).

Tabelle 23: Schrittmacherimplantation im Langzeitverlauf bis 5 Jahre postoperativ.

Häufigkeit des Auftretens innerhalb von 30 Tagen, einem Jahr und 5 Jahren. Angaben als absolute und relative Häufigkeit n (%). SM: Schrittmacher.

	Gruppe 1 (n=445)	Gruppe 2 (n=130)	p-Wert	Gesamt (n=575)
SM-Implantation				
- 30 Tage	35 (7,9 %)	10 (7,7 %)	0,949	45 (7,8 %)
- 1 Jahr	39 (8,8 %)	10 (7,7 %)	0,700	49 (8,5 %)
- 5 Jahre	41 (9,2 %)	14 (10,8 %)	0,596	55 (9,6 %)

4.5.8 Lebensqualität und NYHA-Status

Es wurden insgesamt 210 SF-36 Fragebögen ausgewertet. Dabei zeigte sich bei keiner der 8 Skalen signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2.

Abbildung 19 fasst die Mittelwerte der Skalen zusammen.

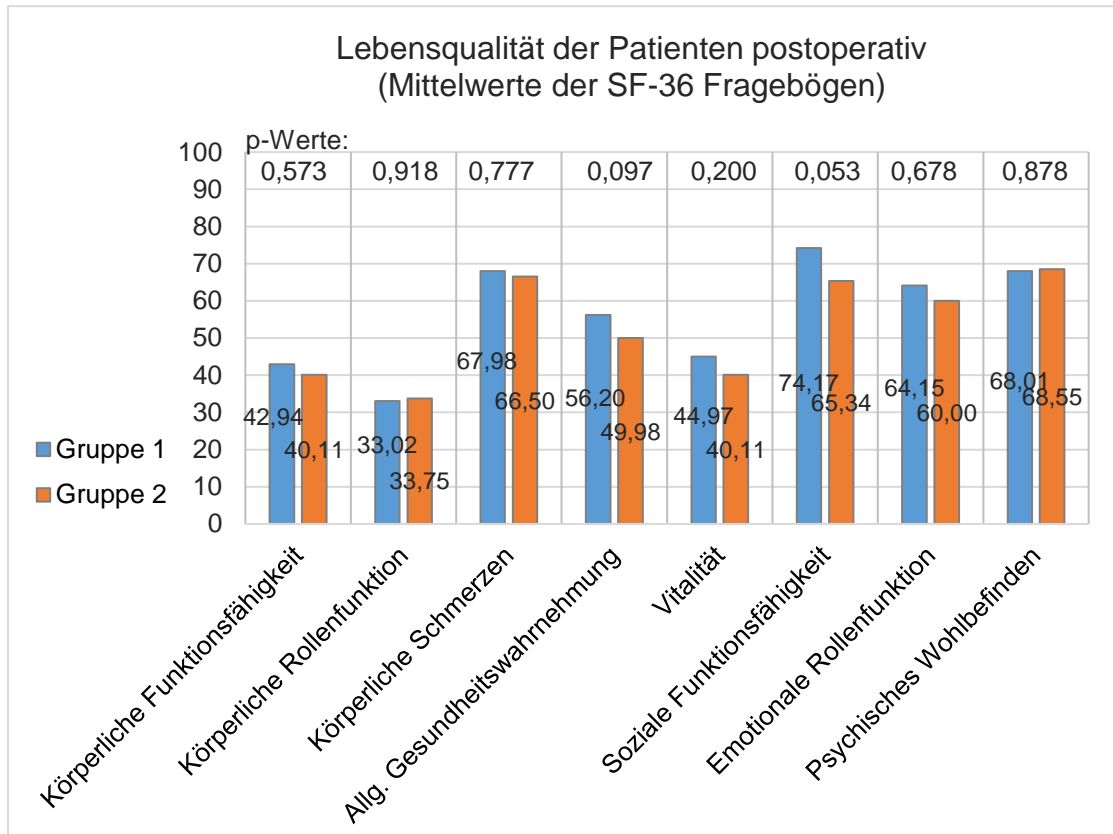


Abbildung 19: Lebensqualität der Patienten postoperativ.

Darstellung der Mittelwerte der Skalen des SF-36 Fragebogens.

Gruppe 1: n=166; Gruppe 2: n=44; Allg.: Allgemeine; n: Umfang der Stichprobe;

SF-36: Short-Form-36.

Im Rahmen der von uns durchgeführten Verlaufskontrolle wurde auch der aktuelle NYHA-Status erhoben. Im Vergleich zur präoperativen Situation zeigte sich zu allen Zeitpunkten eine deutliche Besserung des NYHA-Status, signifikante Gruppenunterschiede konnte nicht nachgewiesen werden. Abbildung 20 zeigt den NYHA-Status im Verlauf.

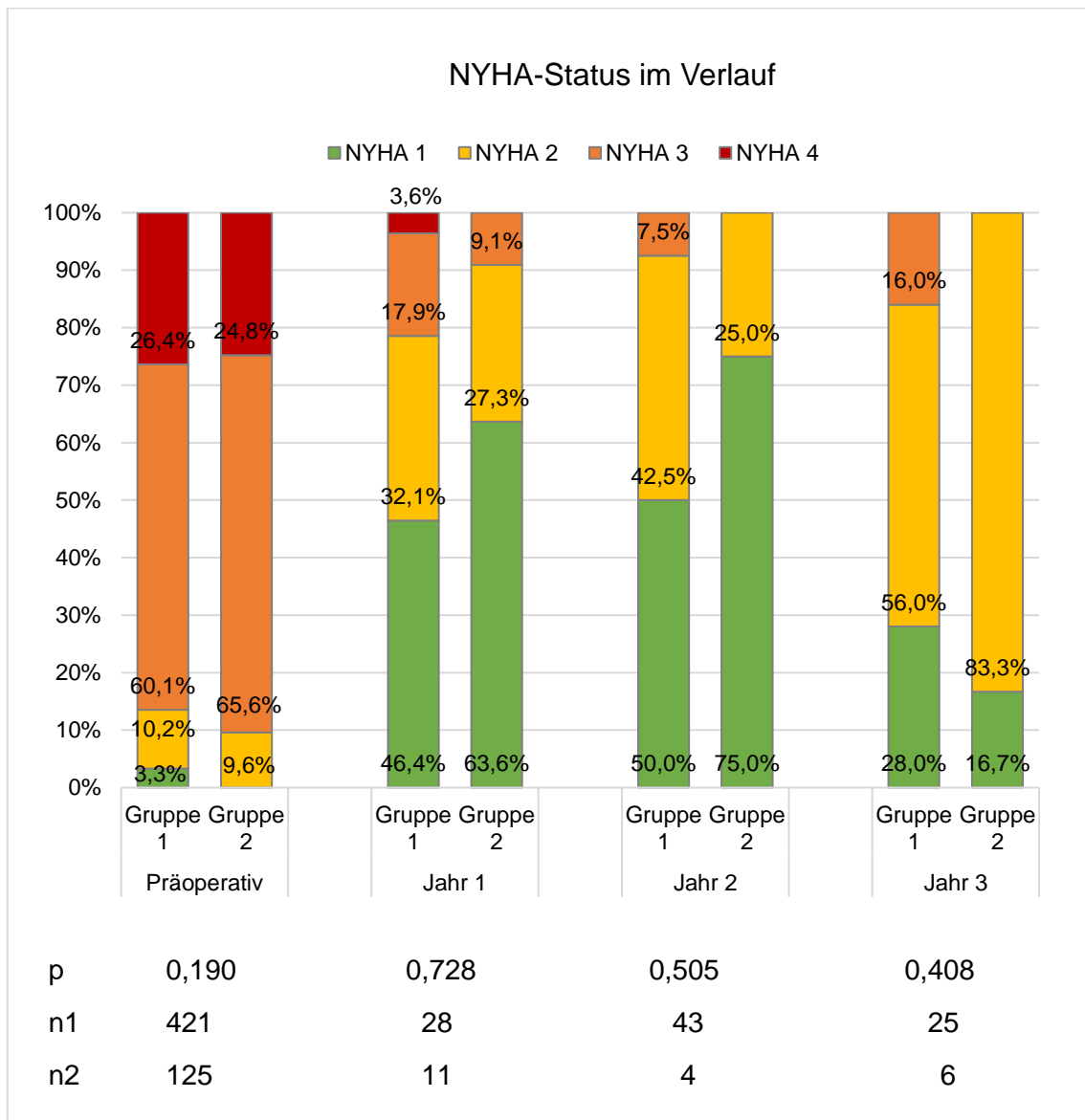


Abbildung 20: Darstellung des NYHA-Status präoperativ im Vergleich zu postoperativ. n: Umfang der Stichprobe.

5 Diskussion

5.1 Präoperative Parameter

Barreiro et al. beschrieben in ihrem Patientenkollektiv in einer Studie über den isolierten AKE bei etwa 17 % der Patienten eine mittelgradige Mitralinsuffizienz¹⁰¹. Auch in anderen Studien wurde die Häufigkeit einer mindestens mittelgradigen MI bei Patienten, die einen konventionellen Aortenklappenersatz oder eine TAVI erhielten, mit 20-30 % angegeben^{99, 73}. Dies lässt sich mit dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit vereinbaren, bei dem 22,6 % der 575 Patienten eine mindestens mittelgradige MI aufwiesen und damit Gruppe 2 zugeteilt wurden.

Die beiden Gruppen waren in einer Vielzahl der präoperativen Parameter vergleichbar, ein signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich allerdings beim Alter. Die Patienten in Gruppe 2 waren im Mittel (95%-KI) 1,5 (0,4 bis 2,5) Jahre älter als die Patienten in Gruppe 1 ($p=0,007$). Diese Beobachtung wurde in anderen Studien, die Patienten mit Aortenklappenstenose untersuchten, bestätigt. Die Patienten mit zusätzlicher Mitralinsuffizienz waren im Vergleich zu den Patienten ohne MI älter^{98, 99}. Dabei ist zu bedenken, dass ältere Patienten ein höheres Risiko für Komorbiditäten haben⁸⁷, was nicht nur die Häufung einer Mitralinsuffizienz erklärt, sondern auch einen Einfluss auf das postoperative Überleben haben könnte. Insgesamt entspricht das mittlere Alter in der vorliegenden Studie mit $81,7 \pm 5,4$ Jahren in etwa dem der beschriebenen TAVI-Kollektive^{59, 74}. Bezüglich der Geschlechterverteilung unseres Patientenkollektivs fällt ein deutlicher Gruppenunterschied auf. Die Patienten mit mindestens mittelgradiger MI waren zu 76,9 % weiblich, während das restliche Kollektiv zu 53,5 % weiblich war ($p=0,007$).

Bezüglich bekannter Vorerkrankungen unterschieden sich die beiden Gruppen lediglich in zwei Punkten statistisch signifikant voneinander, sowohl Vorhofflimmern als auch pulmonale Hypertonie (PAPs > 60 mmHg) waren bei den Patienten mit einer mindestens mittelgradigen Mitralinsuffizienz häufiger. Ein Vorhofflimmern war präoperativ bei 32,1 % in Gruppe 1 und 49,2 % in Gruppe 2

($p < 0,001$) bekannt, eine EuroSCORE-relevante pulmonale Hypertonie lag bei 12,6 % in Gruppe 1 und 23,1 % in Gruppe 2 vor ($p = 0,005$). Eine Mitralinsuffizienz wird häufig von Vorhofflimmern begleitet⁹¹ und auch in anderen Studienkohorten war bei Patienten mit einer AS und zusätzlicher MI ein VHF häufiger⁹⁹. Dies ist am ehesten durch die Dilatation des linken Vorhofs zu erklären, welche dadurch zustande kommt, dass Blutvolumen durch die undichte Mitralklappe in den linken Vorhof gedrückt wird, was zu einer Volumenbelastung und letztlich zur LA-Dilatation¹³⁰ und zu erhöhtem Risiko für Vorhofflimmern führt⁸⁷. Die Vergrößerung des LA bewirkt dabei strukturelle und funktionelle Veränderungen im Gewebe, die eine gestörte Reizleitung im Vorhof begünstigen¹³¹. Ein erhöhtes Vorkommen der pulmonalen Hypertension bei Mitralinsuffizienz ist ebenfalls schon mehrfach beschrieben worden^{87, 132}. Die pHT resultiert dabei aus dem durch die Mitralinsuffizienz erhöhten Druck im linken Vorhof mit konsekutivem Rückstau des Blutes in die Lunge¹³³.

Bei der Betrachtung der NYHA-Stadien zum Operationszeitpunkt zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Die Patienten beider Gruppen unterschieden sich somit nicht wesentlich in der klinischen Symptomatik, obwohl die Patienten in Gruppe 2 eine zusätzliche Mitralinsuffizienz und häufiger eine pHT und ein VHF aufwiesen.

Bei den laborchemischen Parametern unterschieden sich die beiden Gruppen lediglich beim NT-proBNP, welches im Mittel (Q1-Q3) mit 2372 (1094-5754) pg/ml in Gruppe 1 und 3301 (1700-7609) pg/ml in Gruppe 2 zwar in beiden Gruppen erhöht war, in Gruppe 2 allerdings höher lag als in Gruppe 1. BNP wird bei Überlastung des Myokards ausgeschüttet¹³⁴. Erhöhte BNP-Level bei einer Aortenklappenstenose sind bekannt, sie resultieren aus der Druckbelastung des Ventrikels¹³⁵ und sind damit in unserem Patientenkollektiv zu erwarten. Auch bei Patienten mit Mitralinsuffizienz liegen meist erhöhte BNP-Werte vor¹³⁶. Dass die Werte in Gruppe 2 höher waren als in Gruppe 1 liegt am ehesten daran, dass es zu der Druckbelastung durch die AS zusätzlich zu einer Volumenbelastung durch die Mitralinsuffizienz kommt, die ebenfalls eine Ausschüttung von BNP begünstigt. In anderen Studien wurde bereits gezeigt, dass eine Zunahme des LA-Volumens, wie sie infolge der MI zu beobachten ist, mit einer Erhöhung der

BNP-Level assoziiert ist ¹³⁶. Außerdem steigen die BNP-Level bei Vorliegen von VHF ¹³⁴, welches in Gruppe 2 unseres Patientenkollektivs gehäuft zu beobachten war. Für die Bewertung der Daten der vorliegenden Studie ist zu beachten, dass höhere BNP-Level mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität assoziiert sind ^{134, 137}.

Präoperativ unterschied sich echokardiografisch der Schweregrad der Aortenklappenstenose nicht wesentlich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2, jedoch war die linksventrikuläre Funktion in Gruppe 2 schlechter als in Gruppe 1. Die Ejektionsfraktion lag bei $55,3 \pm 13,5$ % in Gruppe 1 und bei $50,4 \pm 14,9$ % in Gruppe 2. Der Unterschied war hochsignifikant. Auch andere Studien beschrieben bereits eine geringere EF, wenn bei Patienten mit AS zusätzlich eine MI vorlag ^{98, 99}. Dafür sind zwei Gründe denkbar. Zum einen kann neben der AS auch die Mitralinsuffizienz, sobald sie dekompenziert, mit einer reduzierten EF einhergehen. Eine solche Dekompensation kann durch multiple Faktoren ausgelöst werden, zum Beispiel durch eine erhöhte Nachlast, wie sie bei der AS vorliegt ¹³⁸. Zum anderen führen pathogenetisch typisch die linksventrikulären Veränderungen bei AS, welche wiederum eine funktionelle MI auslösen, zu einer Reduktion der EF. In diesem Zusammenhang postulierten bereits Schulman et. al., dass bei Patienten mit AS die Mitralinsuffizienz als Zeichen einer reduzierten linksventrikulären Funktion zu bewerten ist ⁹². Für die Interpretation der Werte ist zu beachten, dass bei der Mitralinsuffizienz die Ejektionsfraktion nicht nur den Auswurf in den Körperkreislauf repräsentiert, sondern ein Teil des Schlagvolumens auch als Regurgitation in den Vorhof zurückströmt. Damit ist das effektive Schlagvolumen einer als normal erscheinenden EF bei Patienten mit MI niedriger als bei Patienten ohne MI ⁴⁴.

Um das perioperative Mortalitätsrisiko eines Patienten einzuschätzen, wurden bereits mehrere Scoring-Systeme entwickelt. In der Herzchirurgie sind der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) und der STS-Score (Society of Thoracic Surgeons) die bisher am häufigsten angewendeten Modelle ¹¹². Für unser Patientenkollektiv waren der logistische EuroSCORE I und der STS-Score berechnet worden. Der Median des logistische EuroSCOREs I lag in Gruppe 1 bei 25,75 % und in Gruppe 2 bei 32,96 %

($p=0,001$), der Median des STS-Scores belief sich in Gruppe 1 auf 5,6 % und in Gruppe 2 auf 7,1 % ($p<0,001$). Damit wurde durch beide Scores für Gruppe 2 eine signifikant höhere perioperative Mortalität als für Gruppe 1 geschätzt. In Gruppe 2 waren die Patienten nicht nur älter, der Anteil an weiblichen Patienten war auch höher und es lag häufiger eine pulmonale Hypertonie und eine verminderte EF vor. Diese Faktoren fließen in die Berechnung des logistischen EuroSCOREs ein und führen zu einer Erhöhung des errechneten Werts¹¹³. Mit dem STS-Score ist es ähnlich. Hier spielt die pulmonale Hypertonie bei der Berechnung zwar keine Rolle, dafür aber das Vorliegen von Vorhofflimmern und das Vorliegen einer Mitralinsuffizienz¹³⁹. Nachdem sowohl für den logistischen als auch den additiven Wert des EuroSCORE I gezeigt wurde, dass er die perioperative Mortalität deutlich überschätzt^{140, 141}, wurde dieser überarbeitet und der EuroSCORE II¹¹⁴ eingeführt, dessen Werte deutlich unter denen des EuroSCORE I liegen¹¹². Da dieser Score jedoch erst 2011 publiziert wurde, die in diese Studie eingeschlossenen Patienten jedoch aus dem Zeitraum von 2008 bis 2013 stammten, lag für die meisten Patienten der EuroSCORE II nicht vor, weshalb wir uns in der Auswertung auf den EuroSCORE I und den STS-Score beschränkt haben. Eine retrospektive Nachberechnung des EuroSCORE II hätte aufgrund der geringen Datenqualität die Aussagekraft nicht verbessert.

5.2 Intraoperativer Verlauf

Für die TAVI-Prozedur gibt es mehrere mögliche Zugangswege, von denen der transfemorale und der transapikale bisher die am häufigsten gewählten und am besten beschriebenen Zugänge sind⁶⁴. In einer Matched-Pair Analyse, in der Patienten gleichen Risikos untersucht wurden, zeigte sich für TA- und TF-TAVI kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität¹⁴², die Entscheidung für einen Zugangsweg sollte also individuell erfolgen. Bei der Entscheidung zu einem Zugangsweg ist zu beachten, dass der transfemorale Zugang bei manchen Patienten zum Beispiel aufgrund zu kleiner oder deutlich verkalkter Femoral- und Iliakalgefäße nicht möglich ist⁷¹. Limitationen für den transapikalen Zugang sind eine schlechte Erreichbarkeit des Apex und eine schwere pulmonale Erkrankung²⁶. Es wurde bereits gezeigt, dass TA-TAVI-Patienten in der Regel

mehr Komorbiditäten (u. A. pAVK, KHK, ACI-Stenose) und einen höheren logistischen EuroSCORE aufweisen ¹⁴².

In unserem Patientenkollektiv gab es bei der Wahl des Zugangs keinen Gruppenunterschied, in beiden Gruppen dominierte der transapikale Zugang mit 68 %. Dabei ist zu erwähnen, dass im RBK die TA-Technik zuerst eingeführt wurde, während die TF-Technik etwa 2 Jahre später folgte.

Eine Alternative zur TA- oder TF-TAVI stellt der transaortale Zugang dar ¹⁴³, es gibt mit diesem Zugang jedoch bisher wenig klinische Erfahrung ¹⁴⁴. Auch in unserer Studie wurde eine Tao-TAVI in nur 3 % der Patienten und meist im Rahmen eines Kombinationseingriffs durchgeführt, da hierfür eine mediane Sternotomie bzw. eine Hemisternotomie nötig ist.

Bezüglich der Wahl des Prothesentyps gab es keine Gruppenunterschiede, es wurde in über 80 % der Fälle die ballonexpandierbare Sapien-Prothese beziehungsweise ihr Nachfolgemodell die Sapien XT-Prothese implantiert. Bei ähnlichem Anulusdiameter war auch die gewählte Prothesengröße mit einem Median von 26 mm in beiden Gruppen gleich.

Die mediane Schnitt-Naht-Zeit einer isolierten TAVI-Prozedur lag in beiden Gruppen bei 63 min und damit im Vergleich zu anderen Studien relativ niedrig. Das deutsche Aortenklappenregister (GARY) gab eine mittlere Operationsdauer von 92 min für TF-TAVI und von 100 min für TA-TAVI an ⁶², Abdel-Wahab et.al. beschrieben in der CHOICE-Studie eine OP-Zeit von etwa 80 min ⁷⁹. Dementsprechend waren auch die mediane Durchleuchtungszeit mit etwa 7 min und die Kontrastmittelmenge mit 85-90 ml in unserer Studie vergleichsweise niedrig. Lotfi et.al. und Hamm et.al. hatten eine mediane Durchleuchtungszeit von 16 min bzw. 18 min bei TF- und 9 min bei TA-TAVI beschrieben ^{73, 62}.

In beiden Gruppen erfolgte in etwa 5 % der Fälle im Rahmen der TAVI-Prozedur eine Revaskularisation als weiterer kardialer Eingriff. Da solche Kombinationseingriffe aber in beiden Gruppen ungefähr gleichhäufig waren, ist kein Einfluss auf die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen bezüglich der intraoperativen Komplikationen und des postoperativen Verlaufs zu erwarten.

Während einer TAVI-Prozedur kann es zu verschiedenen Komplikationen kommen, welche dazu führen können, dass eine hämodynamische Unterstützung durch eine HLM nötig wird. Die Häufigkeit des Einsatzes einer HLM bei TAVI-Eingriffen wird nur in wenigen Studien beschrieben und dabei mit 1-6 % angegeben ^{145, 146}. In unserem Patientenkollektiv wurde in Gruppe 1 in 4,9 % der Fälle und in Gruppe 2 in 7,7 % der Fälle eine HLM eingesetzt ($p=0,229$). In den meisten Fällen waren die Gründe für den Einsatz der HLM eine Konversion zum konventionellen AKE, andere häufige Gründe waren Blutungen, welche nur mithilfe der HLM zu stillen waren und Reanimation. Eine Reanimation war bei insgesamt 4,2 % (4,1 % in Gruppe 1 und 4,6 % in Gruppe 2) der Patienten erforderlich, bei welchen es im Anschluss an das „Rapid Pacing“ zu einer hämodynamischen Instabilität kam. Diese kann durch ein durch „Rapid Pacing“ ausgelöstes Kammerflimmern bedingt sein ¹⁴⁷. Doch auch durch die Ballonvalvuloplastie, welche in der Regel direkt vor der Implantation der TAVI-Prothese erfolgt, kann eine akute Aortenklappeninsuffizienz zu einer schweren hämodynamischen Instabilität führen ¹⁴⁸.

Eine weitere mögliche Komplikation der TAVI ist eine höhergradige paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz. Tritt diese auf, obwohl die Klappe in richtiger Position implantiert worden ist, kann eine Nachdilatation die Situation verbessern. Besteht die AI aber aufgrund einer fehlpозиtionierten, also zu hoch oder zu niedrig implantierten Klappe, ist die Implantation einer zweiten Klappe in richtiger Position möglich, um die AI zu vermindern ¹⁴⁹. Mit 3,8 % war in unserem Patientenkollektiv die Implantation von mehr als einer Klappe in Gruppe 2 häufiger als in Gruppe 1 mit 1,1 % ($p=0,052$). Insgesamt wurde in 1,7 % der Patienten mehr als eine TAVI-Klappe implantiert, in fast allen Fällen aufgrund einer verbliebenen höhergradigen Aortenklappeninsuffizienz. Damit liegt die Inzidenz etwas unter der im französischen und europäischen Register beschriebenen Inzidenz von etwa 2 % für die Implantation von mehr als einer Klappe ^{64, 74, 150}.

In manchen Fällen kann es intraoperativ zu Situationen kommen, die eine Konversion zur offenen Operation mit Sternotomie und gegebenenfalls eine konventionelle AKE nötig machen. Dies war bei insgesamt 18 Patienten (3,1 %) der Fall, wobei auch diese Komplikation einen Trend zu gehäuftem Auftreten in

Gruppe 2 (4,6 %) im Vergleich zu Gruppe 1 (2,7%) ($p=0,269$) zeigte. Mit 3,1 % liegt die Inzidenz für eine Konversion zur offenen OP im oberen Bereich der in verschiedenen Registern beschriebenen Inzidenz von 0,4-4,3 %^{74, 64, 150}. Als häufigste Gründe für die Konversion werden in der Literatur aortoavalvuläre Komplikationen wie Anulusruptur, Aortendissektion und Klappenembolisation genannt. Weitere mögliche Gründe sind Ventrikelperforation, schwere verbliebene AI und Koronargefäßverschluss¹⁵¹. Auch bei unserem Patientenkollektiv waren die Hauptgründe für eine Konversion Anulusrupturen und Klappendislokationen. Des Weiteren wurde aber bei Patienten mit mittel- oder höhergradiger verbliebender paravalvulärer Insuffizienzen die Indikation zum konventionellen AKE großzügig gestellt, da diese einen negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben haben.

In 3 Patienten (0,5 %), 2 aus Gruppe 1 (0,4 %) und 1 aus Gruppe 2 (0,8 %) ($p=0,537$), trat eine Anulusruptur auf, die eine sofortige Konversion zum konventionellen AKE zur Folge hatte. Diese Komplikation wird auch in anderen Studien in 0,5-1 %^{145, 152} der Fälle beschrieben und ist damit eine seltene aber schwerwiegende Komplikation die eine sofortige chirurgische Intervention nötig macht⁵⁷. Sie geht mit einer sehr hohen Mortalität einher, die mit etwa 50 % angegeben wird¹⁵². Ursache für die Ruptur ist meist eine Überschätzung der Anulusgröße, die zur Wahl einer zu großen ballonexpandierbaren Prothese führt. Eine starke Verkalkung, welche die Elastizität des Anulus vermindert, stellt einen zusätzlichen Risikofaktor dar¹².

Eine Klappenembolisation trat in insgesamt 1,2 % der Fälle auf, wobei die Prothese in 70 % nach ventrikulär und in 30 % nach aortal dislozierte. Hierbei zeigten sich keine Gruppenunterschiede bezüglich der Häufigkeit in beiden Gruppen. In der Literatur wird diese Komplikation mit einer Inzidenz von 0,3-2 %^{74, 100} beschrieben und geht mit einer erhöhten Mortalität einher¹⁵³. Gründe für eine Embolisation sind meistens Fehlpositionierung der Prothese, Unterschätzung der Anulusgröße mit Wahl einer zu kleinen Prothese oder starke exzentrische Verkalkungen an der Klappe. Auch eine Dislokation im Rahmen einer Reanimation wurde schon beschrieben. Bei Dislokation der Klappe nach aortal ist in einigen Fällen ein perkutanes Management mit Implantation einer

zweiten Klappe möglich ¹⁵³, bei unseren Patienten hatte eine Klappenembolisation allerdings immer eine Konversion zur offenen Operation zur Folge.

Die intraoperative Mortalität, die insgesamt bei 1,0 % lag, schien in Gruppe 2 mit 2,3 % höher als in Gruppe 1 mit 0,7 % ($p=0,132$). Alle diese bisher beschriebenen Komplikationen einschließlich der intraoperativen Mortalität wurden als operative Komplikationen zusammengefasst, die in 7,6 % der Patienten aus Gruppe 1 und 10,0 % der Patienten aus Gruppe 2 auftraten ($p=0,388$). Insgesamt gesehen war auffällig, dass alle Komplikationen aber vor allem der Einsatz der HLM, die Implantation einer 2. Klappe, die Konversion zur offenen Operation sowie die intraoperative Mortalität in Gruppe 2 häufiger auftraten, als in Gruppe 1. Jedoch erreichte dies nie statistische Signifikanz, was an einer zu kleinen Eventrate liegen könnte. Haensig et.al. konnten in ihrer Studie bereits zeigen, dass in TAVI-Eingriffen bei Patienten mit einer MI II-III° perioperative Komplikationen signifikant gehäuft auftraten. Dies galt für den Einsatz der HLM, Implantation von mehr als einer TAVI-Prothese und Konversion zum konventionellen AKE ¹⁰⁵.

5.3 Frühpostoperativer Verlauf

Weder bei der Nachbeatmungszeit noch bei der Krankenhausverweildauer zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied. Die mediane postoperative Nachbeatmungszeit belief sich auf 5 h in Gruppe 1 und 4 h in Gruppe 2 ($p=0,267$). Die mediane Verweildauer auf der Intensivstation betrug bei beiden Gruppen 1 Tag, die mediane Krankenhausverweildauer betrug 13 Tage. Sie liegt damit etwas über den Verweildauern, die Gilard et.al. (France-2 Registry) mit 11 Tagen ⁶⁴ und Ludman et.al. (UK TAVI Registry) mit 8 Tagen angegeben hatten ¹⁵⁴.

Blutungskomplikationen

Auch bezüglich postoperativer Blutungskomplikationen gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede. Bei insgesamt 18 Patienten (3,1 %) erfolgte postoperativ eine Rethorakotomie. Die beiden Hauptgründe waren Nachblutungen im Bereich des Zugangswegs (access related) und Perikardtamponade oder Hämatothorax bei Gerinnungsstörungen. 90 % der

Patienten, welche rethorakotomiert wurden, waren zuvor mittels TA-TAVI behandelt worden. Die Inzidenz von Rethorakotomien nach TAVI-Eingriffen ist in der Literatur nur selten erwähnt. Im deutschen Aortenklappenregister wird die Häufigkeit mit 0,9 % nach TF-TAVI-Eingriffen und 4,4 % nach TA-TAVI-Eingriffen angegeben ⁶². Die Inzidenz von 3,1 % in unserem Patientenkollektiv ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass der transapikale Zugang, welcher auch im deutschen Aortenklappenregister mit einer höheren Rethorakotomierate einherging ⁶², mit 68 % der am häufigste gewählte Zugangsweg war.

Eine Transfusion von mindestens einem Erythrozytenkonzentrat (EK) erfolgte postoperativ in 46,4 % der Patienten. Während Di Mario et.al. deutlich niedriger Transfusionsraten von etwa 17 % ¹⁵⁰ angaben, berichteten Génèreux et.al. in 42 % der Fälle von mindestens einer Transfusion ¹⁴⁵. Dabei schien die Indikation zur Transfusion häufig nicht in Zusammenhang mit der Operation sondern mit einer präoperativen Anämie, gastrointestinalen Blutungen oder ähnlichen Ursachen zu stehen ¹⁴⁵. Da bei unseren Patienten präoperativ ein im Mittel erniedrigter Hämatokrit von 35,8 % vorlag, liegt auch hier die Vermutung nahe, dass bei vielen Patienten bereits präoperativ eine Anämie vorlag, die Transfusion also nicht immer Rückschlüsse auf eine Blutungskomplikation zulässt. Dies muss bei der Bewertung der hohen Transfusionsraten berücksichtigt werden. Aus diesem Grund sind auch die Inzidenzen von „minor“ (7,8 %), „major“ (20,2 %) und lebensbedrohlicher Blutungen (18,4 %), welche wir ausschließlich anhand der transfundierten Menge an EKs definierten, nur eingeschränkt bewertbar. Major Blutungen wurden in Studien bisher mit einer Inzidenz von 9-28 % ^{59, 61} und damit ähnlich häufig wie in unserem Patientenkollektiv beschrieben. Die Inzidenz von lebensbedrohlichen Blutungen lag bei uns höher als die bisher beschriebene Inzidenz von 10-14 % ^{79, 61}. Wie bereits erwähnt ist dies jedoch im Kontext der oben genannten Einschränkungen zu beurteilen. Zudem sind schwere Blutungskomplikationen bei transapikalen TAVI-Eingriffen häufiger ⁶⁴ und dieser war bei unseren Patienten der am häufigsten gewählte Zugangsweg.

Kardiale Komplikationen

Im frühpostoperativen Verlauf nach TAVI sind kardiale Komplikationen wie postoperative Reanimation, periprozeduraler Myokardinfarkt, neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder Schrittmacherimplantation möglich. Keine dieser Komplikationen war in einer der Gruppen häufiger als in der anderen.

5,9 % der Patienten in Gruppe 1 und 3,9 % der Patienten in Gruppe 2 mussten postoperativ reanimiert werden ($p=0,382$). Ein perioperativer Myokardinfarkt zeigte sich bei 0,5 % der Patienten. Die Inzidenz lag damit unter der in der Literatur für perioperative Myokardinfarkte beschriebene Inzidenz von etwa 1 %^{145, 100}. Bei 9 Patienten war postoperativ eine CK-MB Erhöhung aufgefallen, ohne dass klinische Ischämiezeichen oder intraoperative Komplikationen aufgetreten waren. Diese Patienten hatten alle eine TA-TAVI erhalten, sodass das Trauma am Apex im Rahmen des transapikalen Zugangs als Grund für die Biomarkererhöhung denkbar wäre¹⁵⁵.

Ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern wurde bei insgesamt 3,2 % der Patienten unseres Kollektivs festgestellt. Damit lag die Inzidenz unter der von Yankelson et.al. beschriebenen Inzidenz von etwa 8 %¹⁵⁶. Andere Studien gaben die Häufigkeit eines neu aufgetretenen VHF nach TAVI mit 6-12 % an^{150, 61}. Amat-Santos et.al. berichteten bei diesen Patienten von einem erhöhten Strokerisiko, während die Mortalität nicht signifikant erhöht war¹⁵⁷.

Eine der häufigsten Komplikationen nach TAVI ist die Implantation eines permanenten Schrittmachers aufgrund neuer Leitungsstörungen¹⁵⁸. Die meisten Leitungsstörungen treten innerhalb von 24 Stunden postoperativ, häufig aber sofort nach Klappenimplantation auf¹⁵⁹. Sie entstehen durch ein direktes Trauma, ein lokales Ödem oder eine Entzündung im Bereich des membranösen Septums in dem das His-Bündel verläuft. Risikofaktoren sind neben der CoreValve®-Klappe auch ein präoperativ bestehender RSB, die zu tiefe Implantation der Klappe oder die Wahl einer zu großen Prothese¹⁴⁹. Die Inzidenz hängt vom gewählten Prothesentyp ab und liegt mit 20-38 % innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation einer CoreValve®-Klappe^{61, 64, 79} deutlich höher als nach Implantation einer Edwards SAPIEN®-Klappe mit 5-17 %^{74, 79, 100}. In der

vorliegenden Untersuchung kam es in 7,9 % (Gruppe 1) bzw. 7,7% (Gruppe 2) der Fälle zur Implantation eines permanenten Schrittmachers. Die im Vergleich relativ niedrige Inzidenz hängt mit der Wahl des Klappentyps zusammen. CoreValve®-Klappen, die mit einem etwa 3-fachen Risiko für Schrittmacherimplantation einhergehen ¹⁶⁰, wurden nur in etwa 6 % der Patienten implantiert.

Renale Komplikationen

In der Herzchirurgie ist das postoperativ auftretende akute Nierenversagen (ANV) eine bekannte Komplikation ¹⁶¹ und wird auch nach TAVI-Prozeduren beschrieben. Die Kontrastmittelexposition, kurze Episoden extremer Hypotension im Rahmen von Rapid Pacing oder Ballonvalvuloplastie, sowie Embolisationen bei diffuser Arteriosklerose sind Risikofaktoren für das Auftreten von ANV bei TAVI-Patienten ¹⁶². In unserem Patientenkollektiv kam es in 19,3 % der Fälle zu einem ANV Stadium I-III. Die Häufigkeiten für ein ANV Stadium I, II und III waren 12,0 %, 1,7 % und 5,6 %. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2. Génèreux et.al. beschrieben in ihrer Arbeit das ANV mit einer fast identischen Inzidenz von 13,3 % für Stadium I, 2,7% für Stadium II und 5,3 % für Stadium III ¹⁴⁵. In unserer Studie war postoperativ bei 4,7 % der Patienten im Rahmen des ANV vorübergehend eine Dialysetherapie indiziert. Die Inzidenz entsprach damit in etwa der in der internationalen Literatur angegebenen Inzidenz von 2,9-6,7 % ^{62, 59, 74}.

Zerebrovaskuläre Komplikationen

Zerebrale ischämische Läsionen nach TAVI sind eine bekannte Komplikation. In etwa 70 % der Patienten können nach der TAVI-Implantation ischämische Läsionen in der Bildgebung festgestellt werden, diese sind aber häufig klinisch inapparent ¹⁶³. Meist treten multiple Läsionen in mehreren Strombahnen und beiden Hemisphären auf, was auf embolische Läsionen hinweist ¹⁶⁴. Zur Embolisation von kalzifiziertem Material kann es bei vielen Schritten des TAVI-Eingriffs kommen, zum Beispiel bei der Passage des Aortenbogens oder bei der Passage und Ballondilatation der verkalkten Klappe ¹⁴⁹. Die Inzidenz von klinisch apparenten Schlaganfällen wird in der Literatur mit 2-7 % angegeben ^{58, 79, 150}.

Eine ähnliche Schlaganfallrate wurde in unserer Studie beobachtet. In 4,0 % der Fälle trat innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ ein Schlaganfall auf, mit 4,5 % in Gruppe 1 scheinbar häufiger als in Gruppe 2 mit 2,3 % ($p=0,320$). Etwa die Hälfte der Schlaganfälle war nach den VARC-2 Kriterien¹²³ als „disabling“, die andere Hälfte als „nondisabling“ zu werten. Die Ätiologie der zerebralen Ereignisse war zu 95 % ischämisch, lediglich ein hämorrhagischer Schlaganfall wurde registriert.

5.4 Follow up

Klappenfunktion im Verlauf

Zur Überprüfung der Klappenfunktion im postoperativen Verlauf wurden im Follow up die transvalvulären Gradienten über der Klappe evaluiert. Dabei zeigte sich postoperativ eine deutliche Reduktion der Gradienten. Der maximale Gradient fiel von $78,19 \pm 25,50$ mmHg auf $21,06 \pm 9,86$ mmHg, der mittlere Gradient fiel von $45,82 \pm 16,00$ mmHg auf $11,10 \pm 6,25$ mmHg. Beide blieben über den gesamten weiteren Zeitraum weitestgehend konstant. Ergebnisse mit ähnlichen Gradienten nach TAVI präsentierten Toggweiler et.al. in ihrer Arbeit zum 5-Jahres-Outcome nach TAVI⁶⁵, sowie Hahn et.al. in der Kohorte A der Partner-Studie¹⁶⁵. Bezüglich der postoperativen Gradienten unterschieden sich die beiden Gruppen in unserer Studie nicht voneinander, in beiden Gruppen wurden gute Ergebnisse und eine deutliche Senkung der Gradienten nach TAVI erzielt. Eine andere Studie kam zu den gleichen Ergebnissen ohne signifikanten Gruppenunterschied zwischen den Patienten mit einer vorbestehenden mindestens mittelgradigen MI und den Patienten ohne MI⁹⁹.

Eine Unterschätzung der Anulusgröße, die zur Wahl einer zu kleinen Prothese und damit zu einer unzureichenden Öffnungsfläche der Klappe führt, ist ein möglicher Grund für eine schlechte Hämodynamik nach TAVI¹². Die Inzidenz von postoperativ erhöhten Gradienten (mittlerer $\Delta p > 20$ mmHg) wird nur in wenigen Studien beschrieben und dabei mit 0-2,9 % angegeben¹⁴⁵. In unserem Patientenkollektiv waren zum Zeitpunkt der Entlassung bei 3,0 % in Gruppe 1 und 2,0 % in Gruppe 2 erhöhte Gradienten gemessen worden. Damit lag die Häufigkeit im oberen Bereich der obengenannten beschriebenen Inzidenz. Im

weiteren Verlauf wurden bei 7 weiteren Patienten erhöhte Gradienten festgestellt. Es ist jedoch zu beachten, dass die meisten Gradienten nur im Bereich einer leichten Stenose lagen. Insgesamt wurde nur bei 3 Patienten eine mittel- bis hochgradige Stenose festgestellt, davon bei 2 Patienten direkt postoperativ und bei einem Patienten im ersten Jahr postoperativ. Bei Letzterem waren die Gradienten bei Entlassung im Normalbereich, weshalb in diesem Fall von einer Restenose gesprochen werden kann. Die meisten Studien und Register berichten von keinem Fall einer Restenose innerhalb von 5 Jahren postoperativ^{65, 66}, Gotzmann et.al. beschrieben jedoch ebenfalls bei 1,3 % ihrer Patienten eine Restenose im zweiten bzw. dritten Jahr postoperativ¹⁶⁶.

Eine bekannte und viel diskutierte Komplikation von TAVI ist die postoperative residuale Aortenklappeninsuffizienz. Die Technik des transkathetergestützten Verfahrens bringt mit sich, dass häufiger als nach konventionellem AKE eine AI zurückbleibt¹⁶⁵. Meist handelt es sich dabei um paravalvuläre Lecks, die dadurch entstehen, dass die Prothese nicht dicht am Anulus abschließt¹⁶⁷. Gründe dafür sind unzureichende Entfaltung der Klappe, steife und exzentrische Verkalkungsherde, Wahl einer zu kleinen Klappe oder Fehlposition der Klappe^{168, 169}. Auch in unserer Studie war die paravalvuläre Insuffizienz der häufigste Grund für eine residuale Insuffizienz nach TAVI. Je nach Ausmaß der verbleibenden AI kann intraoperativ durch Nachdilatation oder bei Fehlposition durch eine Valve-in-Valve-Prozedur oder eine Konversion zum konventionellen AKE versucht werden, die Situation zu verbessern¹⁷⁰. In unserem Patientenkollektiv erfolgte aus dieser Indikation heraus bei insgesamt 9 Patienten (1,6 %) intraoperativ eine Valve-in-Valve-Prozedur, bei 2 Patienten erfolgte aufgrund einer schweren verbliebenen AI eine Konversion zum konventionellen AKE.

In unserer Studie wurde bei Entlassung bei 48,0 % der Patienten aus Gruppe 1 und 49,5 % der Patienten aus Gruppe 2 eine paravalvuläre AI I° dokumentiert. Unsere Ergebnisse reihen sich damit in die Ergebnisse anderer Studien ein, bei welchen paravalvuläre AI I° mit einer Inzidenz von 40,5-63 % berichtet wurden^{65, 171, 172}. Zentrale Aortenklappeninsuffizienzen waren deutlich seltener und traten bei Entlassung in 6,8 % der Patienten aus Gruppe 1 und 9,1 % der Patienten aus

Gruppe 2 auf. Die zentralen Insuffizienzen waren stets Grad I, höhergradige zentrale Insuffizienzen wurden nicht dokumentiert.

Während in den Untersuchungen von Abdel-Wahab et.al. und John et.al. in 28-35 % der Fälle postoperativ keine Insuffizienz vorlag ^{168, 173}, wurden in unserer Untersuchung bei 45,0 % der Patienten aus Gruppe 1 und 43,1 % der Patienten aus Gruppe 2 zum Entlasszeitpunkt keine residuale AI festgestellt. Dass in unserer Studie etwas mehr Patienten frei von AI waren, könnte an der Wahl der Prothesen gelegen haben. Wir verwendeten vor allem ballonexpandierbare Prothesen, für welche bereits geringere Insuffizienzraten als für selbstexpandierbare Prothesen gezeigt wurden ⁷⁹.

Die Angaben bezüglich paravalvulärer AI II° postoperativ variieren in verschiedenen Studien stark und werden mit einer Häufigkeit von 0,8-10 % angegeben ^{79, 171, 172}. In unserem Patientenkollektiv wurde zum Entlasszeitpunkt bei 6 Patienten (1,6 %) aus Gruppe 1 und 3 Patienten (2,8 %) aus Gruppe 2 eine AI II° (von III°) dokumentiert. Eine AI III° zeigte sich weder bei Entlassung noch im weiteren Zeitverlauf. Auch diesbezüglich sind unsere Ergebnisse konsistent zu anderen Studien, in welchen die Inzidenz für eine paravalvuläre AI III° postoperativ mit 0-2 % angegeben wird ^{79, 166, 171, 172}.

Bezüglich der paravalvulären Insuffizienzen im Zeitverlauf ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied. Dies ist von Bedeutung, da eine mindestens mäßiggradige Aortenklappeninsuffizienz postoperativ mit einer erhöhten Mortalität einhergeht.

NT-proBNP im Verlauf

Bezüglich des NT-proBNP zeigte sich im mittelfristigen Verlauf, dass die BNP-Werte zwar postoperativ in beiden Gruppen absanken, sie jedoch im Mittel über den gesamten Zeitverlauf in Gruppe 2 höher lagen als in Gruppe 1. Der Grenzwert, ab welchem eine chronische Herzinsuffizienz als wahrscheinlich gilt, liegt bei 2000 pg/ml ¹⁷⁴. Während die Werte in Gruppe 1 postoperativ im Mittel unter diese Grenze fielen, war dies für die Patienten in Gruppe 2 nicht der Fall. Dies spricht dafür, dass bei Patienten in Gruppe 2 häufiger eine chronische

Herzinsuffizienz fortbestand, diese Patienten aber insgesamt trotzdem im Sinne eines Absinkens der BNP-Level nach TAVI profitierten, mit weitestgehend konstanten Werten bis zum 3. Jahr postoperativ. Es wurde bereits in einigen Studien gezeigt, dass es nach einer TAVI bei 45-65 % der Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz zu einer Verbesserung dieser kommt, dass sich jedoch bei etwa der Hälfte der Patienten die Mitralinsuffizienz verschlechtert oder nicht verändert^{99, 106, 107}. Bei Letzteren wären persistierende erhöhte BNP-Level durch die Mitralinsuffizienz zu rechtfertigen¹³⁴.

Zerebrovaskuläre Komplikationen und Schrittmacherimplantationen

Im Langzeitverlauf evaluierten wir das Auftreten von zerebralen Infarkten und Schrittmacherimplantation bis zu 5 Jahren postoperativ. Dabei zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich dieser Komplikationen. Die Inzidenz für einen Infarkt lag nach 30 Tagen bei 4,0 % (23 Patienten), nach einem Jahr bei 5,2 % (30 Patienten) und nach 5 Jahren bei 6,3 % (36 Patienten). In der Literatur wird die Inzidenz für zerebrale Infarkte nach 30 Tagen mit 2,8-6,7 %^{58, 59, 175} angegeben, nach 1 Jahr liegt sie bei 3,4-10,0 %^{59, 64, 175}. Zwei Studien von Barbanti et.al. und Toggweiler et.al. berichten eine 5-Jahres-Infarktrate von 7,5%⁶⁷ beziehungsweise 9,7 %⁶⁵.

Für Schrittmacherimplantationen ergab sich eine Inzidenz von 7,8 % (45 Patienten) nach 30 Tagen, 8,5 % (49 Patienten) nach einem Jahr und 9,6 % (55 Patienten) nach 5 Jahren. Dabei wird deutlich, dass die meisten Indikationen zur Schrittmacherimplantation innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ gestellt wurden. Je nach implantiertem Klappentyp (siehe Kapitel 5.3) wird die Inzidenz für Schrittmacherimplantationen mit 4,9-22,4 % nach 30 Tagen^{58, 100, 176}, 4,5-22,3 % nach 1 Jahr^{58, 61, 64} und 9,7 % nach 5 Jahren⁶⁶ angegeben.

Mortalität

Im gesamten Patientenkollektiv verstarben 6 Patienten (1,0 %) intraoperativ und 19 Patienten (3,3 %) perioperativ, die 30-Tages-Mortalität betrug 9,9 %. Nach 1, 2, 3 und 4 Jahren zeigten sich Überlebensraten von 72,3 %, 62,2 %, 51,7 % und 39,3 %. Im Kontext des Risikoprofils unseres Patientenkollektivs sind diese

Ergebnisse als zufriedenstellend zu werten. Einige Studien berichteten ähnliche Ergebnisse mit einer 30-Tages-Mortalität von 8,5-11,3 %^{74, 100, 177}, und Überlebensraten von 74-76 % nach 1 Jahr^{64, 100, 178} bzw. 61-64 % nach 2 Jahren^{100, 177}. Andere Studien beschrieben jedoch bessere Überlebensraten von 79-86 % nach 1 Jahr und 70-74 % nach 2 Jahren^{61, 65, 73}. Dabei ist einschränkend zu bemerken, dass bei einer dieser Studien, die Patienten ausgeschlossen worden waren, welche innerhalb der ersten 30 Tage verstorben waren⁶⁵. Außerdem müssen bei der Interpretation der Daten noch andere Faktoren miteinbezogen werden. Mit 27,48 % war der logistische EuroSCORE in unserer Studie höher als in einigen anderen Studien, was auf ein anderes Risikoprofil unseres Patientenkollektivs schließen lässt. Darauf weist auch die Tatsache hin, dass in unserer Studie der transapikale der am häufigsten gewählte Zugang war. Patienten die eine TA-TAVI erhalten, haben bei höherem operativem Risiko durch vermehrte präoperative Komorbiditäten niedrigere Überlebensraten als Patienten einer TF-TAVI^{142, 59}.

Beim Vergleich der beiden Gruppen im Hinblick auf das Überleben fiel bei der intra- und perioperativen Mortalität ein statistisch nicht signifikanter Trend zur erhöhten Sterblichkeit in Gruppe 2 auf (perioperative Mortalität 2,7 % in Gruppe 1 vs. 5,4 % in Gruppe 2, $p=0,160$). Die 30-Tages Mortalität zeigte keinen Gruppenunterschied (9,4 % in Gruppe 1, 11,5 % in Gruppe 2, $p=0,481$). Im mittelfristigen Verlauf bis zu vier Jahre postoperativ unterschieden sich die beiden Gruppen jedoch signifikant voneinander, mit einer höheren Überlebensrate in Gruppe 1 im Vergleich zur Gruppe 2. In anderen Studien wurde die mindestens mittelgradige MI bereits als Prädiktor für ein vermindertes Überleben im mittel- und langfristigen Verlauf sowohl nach AKE als auch nach TAVI beschrieben^{101, 179}. Bedogni et.al. berichteten für Patienten mit mindestens mittelgradiger MI eine erhöhte Mortalität nach 30 Tagen und einem Jahr¹⁸⁰. Toggweiler et.al. konnten hingegen nur einen negativen Einfluss auf die 30-Tages-Mortalität jedoch nicht auf den weiteren postoperativen Verlauf feststellen. Sie unterschieden dabei im Gegensatz zu unserer Studie drei verschiedene Gruppen (keine MI/MI I°, MI II°, MI III°)⁹⁹.

Bezüglich der Überlebensunterschiede beider Gruppen muss das Risikoprofil der Gruppen noch einmal betrachtet werden. Die Patienten in Gruppe 2 waren signifikant älter als in Gruppe 1, für das Alter allein wurde bisher allerdings noch kein negativer Einfluss auf die Ergebnisse nach TAVI nachgewiesen^{181, 182}. Eine größere Rolle spielen Komorbiditäten. In Gruppe 2 traten VHF, pHT und linksventrikuläre Dysfunktion präoperativ signifikant gehäuft auf. Auch die NT-proBNP-Werte waren in Gruppe 2 höher als in Gruppe 1. Sowohl VHF als auch pHT zählen als Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität und ein vermindertes Langzeitüberleben nach TAVI¹⁷¹. Des Weiteren sind eine verminderte Pumpfunktion^{183, 165} und höhere präoperative BNP-Werte mit einem schlechteren Outcome assoziiert¹³⁷. Außerdem bestand ein nicht signifikanter Trend zur Häufung von intraoperativen Komplikationen in Gruppe 2, von welchen einige, wie zum Beispiel die Konversion zum konventionellen AKE, ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität einhergehen¹⁷⁹.

Es liegt die Vermutung nahe, dass die erhöhte Sterblichkeit in Gruppe 2 nicht allein durch die Mitralinsuffizienz selbst bedingt ist, sondern durch die kardialen Veränderungen, die eine MI zur Folge haben kann bzw. die bei der funktionellen MI zur Insuffizienz selbst führen können. Moazami et.al. postulierten in ihrer Arbeit den Grad der funktionellen MI vor einem konventionellen AKE als Marker für den Grad der ventrikulären Dysfunktion und erklärten damit die erhöhte postoperative Mortalität bei Patienten mit MI II-III^o¹⁰⁷. Ruel et.al. zeigten in ihrer Studie, dass eine mittelgradige MI alleine kein Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität nach konventionellem AKE ist, sondern nur in Kombination mit anderen Risikofaktoren wie VHF, dilatierter Vorhof und low-flow/low-gradient AS bei verminderter Pumpfunktion, welche bei Patienten mit MI gehäuft auftreten⁹⁸. Ähnlich differenzierte Untersuchungen liegen für den TAVI-Eingriff noch nicht vor. Es wurde jedoch bereits gezeigt, dass sich eine mittelgradig bis schwere MI nach TAVI in bis zu 60 % der Fälle verbessern kann^{99, 104, 105}, auch ein „reverse Remodeling“ mit Verbesserung der linksventrikulären Funktion und Geometrie wurde beschrieben¹⁰⁵.

Die 30-Tages-Mortalität, die sich in unseren Patientenkollektiven nicht unterschied, und die vergleichbaren perioperativen Komplikationen bestätigen,

dass die TAVI-Prozedur eine valide Therapieoption für Patienten mit begleitender MI darstellt. Die im mittelfristigen Verlauf erhöhte Mortalität des Patientenkollektivs mit mittelschwerer bis schwerer MI zeigt allerdings, dass eine postinterventionelle Re-Evaluation der bestehenden MI durchgeführt und je nach Ergebnis eine Therapie der MI angestrebt werden sollte. Dafür stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Inzwischen sind mehrere Verfahren zur perkutanen Mitralklappenrekonstruktion in Entwicklung^{184, 185}, das bisher am besten untersuchte und am häufigsten angewendete Verfahren ist aktuell der MitraClip®^{184, 186}. In kleinen Patientenkollektiven wurde bereits eine Therapie mit MitraClip bei fortbestehender MI nach TAVI beschrieben^{108, 109}. Eine andere Option für die Therapie einer MI im Verlauf ist die Durchführung einer transkatheter Mitralklappenimplantation. Für dieses Verfahren gibt es bisher allerdings nur wenig klinische Erfahrung mit kleinen Fallzahlen^{110, 111}. Außerdem wurde bisher bei einem kleinen Patientenkollektiv die Implantation einer TAVI-Klappe in Mitralklappenposition durchgeführt, dies ist jedoch nicht bei MI sondern nur bei Mitralklappenstenosen oder als valve-in-valve beim Zustand nach biologischem Mitralklappenersatz beschrieben^{187, 188}.

Rehospitalisationen im Verlauf

Rehospitalisationen waren im Follow up Zeitraum häufig. Die geschätzte Freiheit von Rehospitalisation lag nach einem Jahr bei 66,6 % (SE 0,026) in Gruppe 1 und 56,8 % (SE 0,053) in Gruppe 2, es zeigte sich eine nicht signifikante Tendenz zur häufigeren Rehospitalisation in Gruppe 2. Die hohe Rate an Rehospitalisationen nach TAVI hängt mit dem Alter und der hohen Prävalenz an Komorbiditäten in diesem Patientenkollektiv zusammen und wurde auch schon in einer Studie von Hammerer et.al. beschrieben¹⁸⁹. Rehospitalisationen aus kardialen Gründen traten seltener aber dennoch häufig auf. Die geschätzte Freiheit von kardialer Rehospitalisation lag nach einem Jahr bei 82,0 % (SE 0,022) für Gruppe 1 und 75,1 % (SE 0,050) für Gruppe 2. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte eine Tendenz zur häufigeren Rehospitalisation in Gruppe 2 (p=0,102). Die Patienten in Gruppe 2 hatten, durch die Mitralklappeninsuffizienz verursacht, häufiger ein VHF und eine verminderte Pumpfunktion. Außerdem weisen das postoperativ tendenziell höhere NT-proBNP und die niedrigere EF auf eine

chronische Herzinsuffizienz hin. Diese Faktoren könnten die gehäuften kardialen Rehospitalisationen in Gruppe 2 begründen.

Lebensqualität und NYHA-Status im Verlauf

Postoperativ wurde die Lebensqualität mit dem SF-36 Fragebogen erhoben. Dabei zeigten sich keine Gruppenunterschiede. Es konnte für Gruppe 2 lediglich eine Tendenz zu niedrigeren Werten für die Skalen allgemeine Gesundheitswahrnehmung und soziale Funktionsfähigkeit beobachtet werden. Da nur für 44 Patienten aus Gruppe 2 und 166 Patienten aus Gruppe 1 Daten über die Lebensqualität vorlagen, sind diese Daten nicht als repräsentativ anzusehen. Einige Studien konnten eine Verbesserung der Lebensqualität nach TAVI beobachten ^{190, 191}. Leider lagen für unsere Patienten keine präoperativen Daten zur Lebensqualität vor, sodass für die vorliegende Arbeit keine Aussage über deren Entwicklung nach dem TAVI-Eingriff möglich ist. Ebenso wenig kann eine Aussage darüber getroffen werden, ob und inwieweit eine präoperativ bestehende Mitralklappeninsuffizienz sich auf die Entwicklung der Lebensqualität auswirkt.

5.5 Limitationen der Arbeit

Diese Studie hat als retrospektive Studie einige Limitationen. Unter anderem waren beide Gruppen nicht uneingeschränkt vergleichbar, da sich bei den präoperativen Charakteristika Gruppenunterschiede gezeigt hatten. Diese Heterogenität der Patientengruppen ist jedoch als Teil der Problematik im klinischen Alltag zu sehen und ein wesentlicher Aspekt dieser Arbeit.

Bezüglich der echokardiografischen Nachuntersuchungen ist ein Selektionsbias zu vermuten, da sich Patienten, die ihre Wohnung aufgrund von fehlender Belastbarkeit kaum noch verließen, meist nicht zum Follow up motivieren ließen und damit vermutlich eher die fitten Patienten zur Nachuntersuchung erschienen. Dem versuchten wir dadurch zu begegnen, dass auch die echokardiografischen Daten aus den Untersuchungen im Rahmen von Rehospitalisationen in die Studie miteinbezogen wurden.

Im Hinblick einiger Aspekte der Nachuntersuchung lagen zu kleine Datenmengen vor, was in der Auswertung zu Trends ohne statistische Signifikanz führte, die erneut mit größeren Datenmengen untersucht werden müssten.

Aufgrund der nur lückenhaften Dokumentation des Schweregrads der Mitralklappeninsuffizienz postoperativ, konnten wir keine Aussage zum Verlauf der MI nach TAVI machen, obwohl dies ebenfalls interessant gewesen wäre.

6 Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose ist eine häufige Klappenerkrankung mit steigender Prävalenz im Alter. Da sich mit dem Auftreten von Symptomen die Prognose der Patienten deutlich verschlechtert, besteht ab diesem Moment die Indikation zur Intervention. Der Aortenklappenersatz ist die einzige Therapieoption. Die transkatheter gestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) ist ein relativ neues OP-Verfahren, das für inoperable und für Hochrisikopatienten zugelassen ist. Inzwischen wurde dieses Verfahren in mehreren Studien untersucht, wobei sich gute Ergebnisse im kurz- bis mittelfristigen Verlauf zeigten. Im klinischen Alltag sind zwischen den Patienten jedoch Unterschiede im postoperativen Verlauf zu beobachten. Da das TAVI-Patientenkollektiv viele Komorbiditäten und meist auch ein höheres Alter aufweist, stellt sich die Frage, welche präoperativen Faktoren Einfluss auf den Verlauf nach TAVI haben.

Die Mitralklappeninsuffizienz ist eine häufige Komorbidität bei Patienten mit therapiebedürftiger AS. Es wurde bereits in Studien gezeigt, dass sich mit dem Beheben der AS in einigen Fällen auch die MI verbessert, allerdings wurde die MI selbst schon als Risikofaktor mit negativem Einfluss auf das Überleben nach TAVI beschrieben.

In unserer Studie untersuchten wir die Ergebnisse nach TAVI im mittelfristigen Verlauf und verglichen dabei das Outcome von Patienten mit mindestens mittelgradiger MI (MI II°-III°) mit dem Outcome der Patienten ohne oder mit lediglich milder MI (keine MI/MI I°). Wir betrachteten dabei sowohl die präoperativen Gruppencharakteristika, als auch intra- und postoperative Aspekte. Im postoperativen Verlauf verglichen wir besonders die Mortalität, aber auch die Klappenfunktion und die Lebensqualität, welche mit Hilfe des SF-36-Fragebogens evaluiert worden war.

Hierbei zeigten sich für beide Gruppen zufriedenstellende intraoperative Ergebnisse mit vergleichbarer Operationsdauer. Intraoperative Komplikationen wie der Einsatz der HLM, die Implantation von mehr als einer TAVI-Prothese und

die intraoperative Mortalität traten in der Tendenz bei Patienten mit MI häufiger auf. Die postoperative Klappenfunktion war in beiden Gruppen vergleichbar gut mit wenigen Fällen von schwerer Insuffizienz oder Stenose. Auch für die kardialen, renalen und zerebrovaskulären Komplikationen im postoperativen Verlauf zeigten sich keine Gruppenunterschiede. Bezüglich des NT-proBNP als Marker für die chronische Herzinsuffizienz zeigte sich trotz postoperativer Abnahme der Werte ein Trend zu höheren Werten in Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1. Die mediane (95%-KI) Freiheit von kardialer Rehospitalisation lag für Gruppe 1 bei 58,2 (32,0-83,5) Monaten und für Gruppe 2 bei 40,5 (24,6-56,4) Monaten. Die Ergebnisse der Evaluation der Lebensqualität waren in beiden Patientengruppen vergleichbar. Im Hinblick auf die Mortalität zeigte sich zwar bei der 30-Tages-Mortalität kein Gruppenunterschied (9,4% vs. 11,5%; $p=0,481$), im mittelfristigen Verlauf starben Patienten mit MI jedoch früher mit einem medianen (95%-KI) Überleben von 40,4 (33,8-47,1) Monate für Gruppe 1 und 33,1 (16,5-49,71) Monate für Gruppe 2 ($p=0,046$).

Abschließend kommen wir zu dem Schluss, dass die transkathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) bei Patienten mit einer vorbestehenden MI bei insgesamt vergleichbaren Operationsergebnissen und perioperativen Mortalität eine sehr gute Therapiemöglichkeit darstellt. Die erhöhte mittelfristige Mortalität in dieser Patientengruppe ist im Rahmen der deutlich schlechteren Prognose bei konservativer Therapie der symptomatischen AS tolerierbar. Die mit der MI einhergehende Häufung kardialer Komorbiditäten bedingt ein anderes Risikoprofil dieser Patienten und damit eine höhere Mortalität.

Für die Frage einer gezielten Therapie persistierender MI nach TAVI sind weitere Studien mit einem prospektiven Design notwendig.

Literatur

1. Nishimura RA (2002) Cardiology patient pages. Aortic valve disease. *Circulation* 106(7): 770–772
2. Dweck MR, Boon NA, Newby DE (2012) Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60(19): 1854–1863
3. Misfeld M, Sievers H-H (2007) Heart valve macro- and microstructure. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 362(1484): 1421–1436
4. Iung B, Baron G, Butchart EG et al. (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur. Heart J.* 24(13): 1231–1243
5. Grimard BH, Larson JM (2008) Aortic stenosis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 78(6): 717–724
6. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F, Lorusso R, D'Aloia A, Dei Cas L (2006) Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound* 4: 27
7. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K (2013) The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart* 99(6): 396–400
8. Freeman RV, Otto CM (2005) Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 111(24): 3316–3326
9. Carabello BA, Paulus WJ (2009) Aortic stenosis. *Lancet* 373(9667): 956–966
10. Svensson LG, Al Kindi, Adil H, Vivacqua A et al. (2014) Long-term durability of bicuspid aortic valve repair. *Ann. Thorac. Surg.* 97(5): 1539–47; discussion 1548
11. Hoffman, Julien I E, Kaplan S (2002) The incidence of congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39(12): 1890–1900
12. Holmes DR, Mack MJ, Kaul S et al. (2012) 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 59(13): 1200–1254
13. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD (1994) Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 90(2): 844–853
14. Sverdlov AL, Ngo DT, Chapman MJ, Ali OA, Chirkov YY, Horowitz JD (2011) Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear. *Am J Cardiovasc Dis* 1(2): 185–199
15. Avakian SD, Annicchino-Bizzacchi JM, Grinberg M, Ramires JA, Mansura AP (2001) Apolipoproteins AI, B, and E polymorphisms in severe aortic valve stenosis. *Clin. Genet.* 60(5): 381–384
16. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME (2001) Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am. J. Cardiol.* 88(6): 693–695
17. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. (1997) Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 29(3): 630–634

18. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I et al. (2001) Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 38(3): 827–834
19. Gould KL, Carabello BA (2003) Why angina in aortic stenosis with normal coronary arteriograms? *Circulation* 107(25): 3121–3123
20. Carabello BA (2013) Introduction to aortic stenosis. *Circ. Res.* 113(2): 179–185
21. Park S-J, Enriquez-Sarano M, Chang S-A et al. (2013) Hemodynamic patterns for symptomatic presentations of severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 6(2): 137–146
22. Herold G (2012) *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung.* Herold, Köln
23. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. (2008) 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52(13): e1-142
24. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. (2012) Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 42(4): S1-44
25. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J et al. (2009) Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 10(1): 1–25
26. Malyar NM, Schlosser T, Buck T, Erbel R (2006) Using cardiac magnetic resonance tomography for assessment of aortic valve area in aortic valve stenosis. *Herz* 31(7): 650–657
27. Franke A, Kühl HP (2006) Diagnose und Schweregradbeurteilung bei Aortenklappenstenose (Diagnosis and assessment of severity of aortic valve stenosis). *Herz* 31(7): 644–649
28. Larsen LH, Kofoed KF, Carstensen HG et al. (2014) Aortic valve area assessed with 320-detector computed tomography: comparison with transthoracic echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 30(1): 165–173
29. Haimerl J, Freitag-Krikovic A, Rauch A, Sauer E (2005) Quantification of aortic valve area and left ventricular muscle mass in healthy subjects and patients with symptomatic aortic valve stenosis by MRI. *Z Kardiol* 94(3): 173–181
30. Monin J-L, Quéré J-P, Monchi M et al. (2003) Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 108(3): 319–324

31. Grayburn PA (2006) Assessment of low-gradient aortic stenosis with dobutamine. *Circulation* 113(5): 604–606
32. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS (1988) Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am. J. Cardiol.* 61(1): 123–130
33. Ross J, Braunwald E (1968) Aortic stenosis. *Circulation* 38(1 Suppl): 61–67
34. Chiam, Paul T L, Ruiz CE (2009) Percutaneous transcatheter aortic valve implantation: Evolution of the technology. *Am. Heart J.* 157(2): 229–242
35. Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, Mao S, Zhao XQ, O'Brien KD (2002) HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* 359(9312): 1125–1126
36. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M (2002) Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40(10): 1723–1730
37. Rosenhek R, Rader F, Loho N et al. (2004) Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 110(10): 1291–1295
38. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J (2010) Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 121(2): 306–314
39. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K et al. (2008) Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 359(13): 1343–1356
40. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT et al. (2002) Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 106(17): 2224–2230
41. O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT et al. (2005) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch. Intern. Med.* 165(8): 858–862
42. (1991) Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Circulation* 84(6): 2383–2397
43. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW et al. (1994) Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation* 89(2): 642–650
44. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. (2014) 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. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 148(1): e1-e132
45. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA et al. (2005) Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 111(24): 3290–3295

46. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA (2005) Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 112(9 Suppl): I377-82
47. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M et al. (2004) Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 109(19): 2302–2308
48. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G et al. (2009) The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 88(1 Suppl): S23-42
49. Kleikamp G, Maleszka A, Zittermann A, Körfer R (2006) Standardtherapie der Aortenklappenstenose. Indikation und Ergebnisse (Surgical management of aortic valve stenosis). *Herz* 31(7): 670–675
50. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD, Gualano SK (2009) Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2(6): 533–539
51. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora, Jo Ann H, Griffith BP, Gammie JS (2009) Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 137(1): 82–90
52. Chiappini B, Camurri N, Loforte A, Di Marco L, Di Bartolomeo R, Marinelli G (2004) Outcome after aortic valve replacement in octogenarians. *Ann. Thorac. Surg.* 78(1): 85–89
53. Forrest JK (2012) Transcatheter aortic valve replacement: design, clinical application, and future challenges. *The Yale journal of biology and medicine* 85(2): 239–247
54. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM (1992) Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur. Heart J.* 13(5): 704–708
55. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A et al. (2002) Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 106(24): 3006–3008
56. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR et al. (2006) Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 113(6): 842–850
57. Nielsen, Hans Henrik Møller (2012) Transcatheter aortic valve implantation. *Danish medical journal* 59(12): B4556
58. Leon MB, Smith CR, Mack M et al. (2010) Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N. Engl. J. Med.* 363(17): 1597–1607
59. Smith CR, Leon MB, Mack MJ et al. (2011) Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine* 364(23): 2187–2198

60. Kodali SK, Williams MR, Smith CR et al. (2012) Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *The New England journal of medicine* 366(18): 1686–1695
61. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ et al. (2014) Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *The New England journal of medicine* 370(19): 1790–1798
62. Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D et al. (2014) The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *European heart journal* 35(24): 1588–1598
63. Mohr FW, Holzhey D, Möllmann H et al. (2014) The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13,680 patients with aortic valve disease. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 46(5): 808–816
64. Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B et al. (2012) Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *The New England journal of medicine* 366(18): 1705–1715
65. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M et al. (2013) 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 61(4): 413–419
66. Mack MJ, Leon MB, Smith CR et al. (2015) 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. *Lancet (London, England)* 385(9986): 2477–2484
67. Barbanti M, Petronio AS, Ettori F et al. (2015) 5-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve Prosthesis. *JACC. Cardiovascular interventions* 8(8): 1084–1091
68. Thyregod, Hans Gustav Hørsted, Steinbrüchel DA, Ihlemann N et al. (2015) Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 65(20): 2184–2194
69. Piazza N, Kalesan B, van Mieghem N et al. (2013) A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients. *JACC. Cardiovascular interventions* 6(5): 443–451
70. Rosato S, Santini F, Barbanti M et al. (2016) Transcatheter Aortic Valve Implantation Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *Circulation. Cardiovascular interventions* 9(5): e003326
71. Vahanian A, Alfieri OR, Al-Attar N et al. (2008) Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 34(1): 1–8
72. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C et al. (2006) Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the

- initial feasibility studies: the French experience. *Journal of the American College of Cardiology* 47(6): 1214–1223
73. Lotfi S, Dohmen G, Götzenich A et al. (2014) Midterm outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Innovations (Philadelphia, Pa.)* 9(5): 343-7; discussion 348
 74. Thomas M, Schymik G, Walther T et al. (2010) Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 122(1): 62–69
 75. Bapat V, Attia R (2012) Transaortic Transcatheter Aortic Valve Implantation: Step-by-Step Guide. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 24(3): 206–211
 76. Muensterer A, Mazzitelli D, Ruge H et al. (2013) Safety and efficacy of the subclavian access route for TAVI in cases of missing transfemoral access. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 102(9): 627–636
 77. Bleiziffer S, Ruge H, Mazzitelli D et al. (2009) Valve implantation on the beating heart: catheter-assisted surgery for aortic stenosis. *Deutsches Ärzteblatt international* 106(14): 235–241
 78. Binder RK, Rodés-Cabau J, Wood DA, Webb JG (2012) Edwards SAPIEN 3 valve. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 8 Suppl Q: Q83-7
 79. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C et al. (2014) Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA* 311(15): 1503–1514
 80. Nijenhuis VJ, Swaans MJ, Michiels V, Kroon T de, Heijmen RH, Ten Berg, J M (2015) "First experience with JenaValve™: a single-centre cohort". *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* 23(1): 35–41
 81. Gaede L, Möllmann H (2015) Perkutane Aortenklappenimplantation (TAVI). *Aktueller Stand (Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): Current perspectives)*. *Herz* 40(5): 742–751
 82. Huber C, Wenaweser P, Windecker S, Carrel T (2014) Transapical transcatheter aortic valve implantation using the second-generation self-expanding Symetis ACURATE TA valve. *Multimedia manual of cardiothoracic surgery : MMCTS / European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2014
 83. Schofer J, Colombo A, Klugmann S et al. (2014) Prospective multicenter evaluation of the direct flow medical transcatheter aortic valve. *Journal of the American College of Cardiology* 63(8): 763–768
 84. Backer O de, Göteborg M, Ihlberg L et al. (2016) Efficacy and safety of the Lotus Valve System for treatment of patients with severe aortic valve stenosis and intermediate surgical risk: Results from the Nordic Lotus-TAVR registry. *International journal of cardiology* 219: 92–97
 85. Manoharan G, Spence MS, Rodés-Cabau J, Webb JG (2012) St Jude Medical Portico valve. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in*

- collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology 8 Suppl Q: Q97-101
86. Tzikas A, Piazza N, van Dalen, Bas M et al. (2010) Changes in mitral regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 75(1): 43–49
 87. Caballero-Borrego J, Gómez-Doblas JJ, Cabrera-Bueno F et al. (2008) Incidence, associated factors and evolution of non-severe functional mitral regurgitation in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 34(1): 62–66
 88. Absil B, Dagenais F, Mathieu P et al. (2003) Does moderate mitral regurgitation impact early or mid-term clinical outcome in patients undergoing isolated aortic valve replacement for aortic stenosis? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 24(2): 217-22; discussion 222
 89. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A (2009) Mitral regurgitation. *Lancet* 373(9672): 1382–1394
 90. Levine RA, Schwammenthal E (2005) Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation* 112(5): 745–758
 91. Unger P, Dedobbeleer C, van Camp G, Plein D, Cosyns B, Lancellotti P (2010) Mitral regurgitation in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. *Heart (British Cardiac Society)* 96(1): 9–14
 92. Schulman DS, Remetz MS, Elefteriades J, Frances CK (1989) Mild mitral insufficiency is a marker of impaired left ventricular performance in aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 13(4): 796–803
 93. Sabbah HN, Rosman H, Kono T, Alam M, Khaja F, Goldstein S (1993) On the mechanism of functional mitral regurgitation. *The American journal of cardiology* 72(14): 1074–1076
 94. Ducas RA, White CW, Wassef AW et al. (2014) Functional mitral regurgitation: current understanding and approach to management. *The Canadian journal of cardiology* 30(2): 173–180
 95. Tunick PA, Gindea A, Kronzon I (1990) Effect of aortic valve replacement for aortic stenosis on severity of mitral regurgitation. *The American journal of cardiology* 65(18): 1219–1221
 96. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD, Stewart WJ (1995) Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 25(2): 305–310
 97. Dal-Bianco JP, Beaudoin J, Handschumacher MD, Levine RA (2014) Basic mechanisms of mitral regurgitation. *The Canadian journal of cardiology* 30(9): 971–981
 98. Ruel M, Kapila V, Price J, Kulik A, Burwash IG, Mesana TG (2006) Natural history and predictors of outcome in patients with concomitant functional mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement. *Circulation* 114(1 Suppl): I541-6
 99. Toggweiler S, Boone RH, Rodés-Cabau J et al. (2012) Transcatheter aortic valve replacement: outcomes of patients with moderate or severe mitral

- regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 59(23): 2068–2074
100. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A et al. (2010) 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.* 55(11): 1080–1090
 101. Barreiro CJ, Patel ND, Fitton TP et al. (2005) Aortic valve replacement and concomitant mitral valve regurgitation in the elderly: impact on survival and functional outcome. *Circulation* 112(9 Suppl): I443-7
 102. Vassileva CM, Li S, Thourani VH et al. (2014) Outcome characteristics of multiple-valve surgery: comparison with single-valve procedures. *Innovations (Philadelphia, Pa.)* 9(1): 27–32
 103. Harris KM, Malenka DJ, Haney MF et al. (1997) Improvement in mitral regurgitation after aortic valve replacement. *The American journal of cardiology* 80(6): 741–745
 104. Shibayama K, Harada K, Berdejo J et al. (2014) Effect of transcatheter aortic valve replacement on the mitral valve apparatus and mitral regurgitation: real-time three-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circulation. Cardiovascular imaging* 7(2): 344–351
 105. Haensig M, Holzhey DM, Borger MA et al. (2014) Improved mitral valve performance after transapical aortic valve implantation. *The Annals of thoracic surgery* 97(4): 1247-53; discussion 1253-4
 106. McCarthy FH, Desai ND, Herrmann HC et al. (2014) Aortic and mitral valve replacement versus transcatheter aortic valve replacement in propensity-matched patients. *The Annals of thoracic surgery* 98(4): 1267–1273
 107. Moazami N, Diodato MD, Moon MR et al. (2004) Does functional mitral regurgitation improve with isolated aortic valve replacement? *Journal of cardiac surgery* 19(5): 444–448
 108. Kische S, D'Ancona G, Paranskaya L et al. (2013) Staged total percutaneous treatment of aortic valve pathology and mitral regurgitation: institutional experience. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 82(4): E552-63
 109. Rudolph V, Schirmer J, Franzen O et al. (2013) Bivalvular transcatheter treatment of high-surgical-risk patients with coexisting severe aortic stenosis and significant mitral regurgitation. *International journal of cardiology* 167(3): 716–720
 110. Sondergaard L, Brooks M, Ihlemann N et al. (2015) Transcatheter mitral valve implantation via transapical approach: an early experience†. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*
 111. Lutter G, Frank D (2016) Interventioneller Ersatz der Mitralklappe. Aktueller Stand (Interventional mitral valve replacement. Current status). *Herz* 41(1): 31–36
 112. Arangalage D, Cimadevilla C, Alkhoder S et al. (2014) Agreement between the new EuroSCORE II, the Logistic EuroSCORE and the Society

- of Thoracic Surgeons score: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Archives of cardiovascular diseases* 107(6-7): 353–360
113. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R (1999) European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 16(1): 9–13
 114. Nashef, Samer A M, Roques F, Sharples LD et al. (2012) EuroSCORE II. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 41(4): 734-44; discussion 744-5
 115. Shih T, Paone G, Theurer PF, McDonald D, Shahian DM, Prager RL (2015) The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database Version 2.73: More Is Better. *The Annals of thoracic surgery*
 116. Hemmann K, Sirotna M, Rosa S de et al. (2013) The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 17(2): 359–364
 117. Stähli BE, Tasnady H, Lüscher TF et al. (2013) Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: comparison of the novel EuroScore II with established risk scores. *Cardiology* 126(1): 15–23
 118. Ferrans CE, Zerwic JJ, Wilbur JE, Larson JL (2005) Conceptual model of health-related quality of life. *Journal of nursing scholarship : an official publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing / Sigma Theta Tau* 37(4): 336–342
 119. Bech P (1995) Quality of life measurement in the medical setting. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 10 Suppl 3: 83s-5s
 120. Ellert U, Kurth BM (2013) Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) (Health related quality of life in adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56(5-6): 643–649
 121. Bullinger M, Kirchberger I, Ware J (1995) Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *J Public Health* 3(1): 21–36
 122. Badesch DB, Champion HC, Sanchez, Miguel Angel Gomez et al. (2009) Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 54(1 Suppl): S55-66
 123. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P et al. (2013) Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 145(1): 6–23
 124. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. (2006) Recommendations for chamber quantification. *European journal of echocardiography : the journal*

- of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology 7(2): 79–108
125. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG et al. (2009) 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. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 22(9): 975-1014; quiz 1082-4
 126. Buck T, Plicht B, Erbel R (2006) Aktuelle Empfehlungen zur echokardiographischen Schweregradbeurteilung der Mitralklappeninsuffizienz. Standardisierung und praktische Anwendung mittels eines Scoringsystems (Current recommendations on echocardiographic evaluation of the severity of mitral regurgitation: standardization and practical application using a scoring system). *Herz* 31(1): 30–37
 127. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA et al. (2010) European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 11(4): 307–332
 128. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ (2006) *The echo manual*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
 129. Bullinger M, Kirchberger I (1998) Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handbuch für die deutschsprachige Frageversion. Hogrefe, Göttingen
 130. Gehl LG, Mintz GS, Kotler MN, Segal BL (1982) Left atrial volume overload in mitral regurgitation: a two dimensional echocardiographic study. *The American journal of cardiology* 49(1): 33–38
 131. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D (1994) Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 89(2): 724–730
 132. Enriquez-Sarano M, Rossi A, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ (1997) Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 29(1): 153–159
 133. Alexopoulos D, Lazzam C, Borricco S, Fiedler L, Ambrose JA (1989) Isolated chronic mitral regurgitation with preserved systolic left ventricular function and severe pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 14(2): 319–322

134. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos J-F et al. (2005) B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation* 111(18): 2391–2397
135. Vanderheyden M, Goethals M, Verstreken S et al. (2004) Wall stress modulates brain natriuretic peptide production in pressure overload cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 44(12): 2349–2354
136. Sutton TM, Stewart, Ralph A H, Gerber IL et al. (2003) Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 41(12): 2280–2287
137. Gotzmann M, Czauderna A, Aweimer A et al. (2014) B-type natriuretic peptide is a strong independent predictor of long-term outcome after transcatheter aortic valve implantation. *The Journal of heart valve disease* 23(5): 537–544
138. Gaasch WH, Meyer TE (2008) Left ventricular response to mitral regurgitation: implications for management. *Circulation* 118(22): 2298–2303
139. Nashef, Samer A M, Sharples LD, Roques F, Lockowandt U (2013) EuroSCORE II and the art and science of risk modelling. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 43(4): 695–696
140. Basraon J, Chandrashekhkar YS, John R et al. (2011) Comparison of risk scores to estimate perioperative mortality in aortic valve replacement surgery. *The Annals of thoracic surgery* 92(2): 535–540
141. Ben-Dor I, Gaglia MA, Barbash IM et al. (2011) Comparison between Society of Thoracic Surgeons score and logistic EuroSCORE for predicting mortality in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions* 12(6): 345–349
142. Schymik G, Würth A, Bramlage P et al. (2015) Long-term results of transapical versus transfemoral TAVI in a real world population of 1000 patients with severe symptomatic aortic stenosis. *Circulation. Cardiovascular interventions* 8(1)
143. O' Sullivan, Katie E, Hurley ET, Segurado R, Sugrue D, Hurley JP (2015) Transaortic TAVI Is a Valid Alternative to Transapical Approach. *Journal of cardiac surgery* 30(5): 381–390
144. Stortecky S, O'Sullivan CJ, Buellesfeld L, Windecker S, Wenaweser P (2013) Transcatheter aortic valve implantation: the transfemoral access route is the default access. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 9 Suppl: S14-8
145. Génèreux P, Head SJ, Van Mieghem, Nicolas M et al. (2012) Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *Journal of the American College of Cardiology* 59(25): 2317–2326
146. Holzhey DM, Hänsig M, Walther T et al. (2012) Transapical aortic valve implantation - The Leipzig experience. *Annals of cardiothoracic surgery* 1(2): 129–137

147. Al-Attar N, Ghodbane W, Himbert D et al. (2009) Unexpected complications of transapical aortic valve implantation. *The Annals of thoracic surgery* 88(1): 90–94
148. Loncar S, Perlman G, Planer D et al. (2014) Acute aortic regurgitation and hemodynamic collapse after balloon aortic valvuloplasty. *International journal of cardiology* 171(1): 88–89
149. Toggweiler S, Webb JG (2012) Challenges in transcatheter aortic valve implantation. *Swiss Med Wkly* 142: w13735
150. Di Mario C, Eltchaninoff H, Moat N et al. (2013) The 2011-12 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: in-hospital results in 4,571 patients. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 8(12): 1362–1371
151. Hein R, Abdel-Wahab M, Sievert H et al. (2013) Outcome of patients after emergency conversion from transcatheter aortic valve implantation to surgery. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 9(4): 446–451
152. Barbanti M, Yang T-H, Rodès Cabau J et al. (2013) Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *Circulation* 128(3): 244–253
153. Makkar RR, Jilaihawi H, Chakravarty T et al. (2013) Determinants and outcomes of acute transcatheter valve-in-valve therapy or embolization: a study of multiple valve implants in the U.S. PARTNER trial (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve Trial Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve). *Journal of the American College of Cardiology* 62(5): 418–430
154. Ludman PF, Moat N, de Belder, Mark A et al. (2015) Transcatheter Aortic Valve Implantation in the United Kingdom: Temporal Trends, Predictors of Outcome, and 6-Year Follow-Up: A Report From the UK Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Registry, 2007 to 2012. *Circulation* 131(13): 1181–1190
155. Yong ZY, Wiegerinck, Esther M A, Boerlage-van Dijk K et al. (2012) Predictors and prognostic value of myocardial injury during transcatheter aortic valve implantation. *Circulation. Cardiovascular interventions* 5(3): 415–423
156. Yankelson L, Steinvil A, Gershovitz L et al. (2014) Atrial fibrillation, stroke, and mortality rates after transcatheter aortic valve implantation. *The American journal of cardiology* 114(12): 1861–1866
157. Amat-Santos IJ, Rodés-Cabau J, Urena M et al. (2012) Incidence, predictive factors, and prognostic value of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 59(2): 178–188
158. Buellfeld L, Stortecky S, Heg D et al. (2012) Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 60(6): 493–501

159. Bagur R, Rodés-Cabau J, Gurvitch R et al. (2012) Need for permanent pacemaker as a complication of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis and similar baseline electrocardiographic findings. *JACC. Cardiovascular interventions* 5(5): 540–551
160. Erkapic D, Rosa S de, Kelava A, Lehmann R, Fichtlscherer S, Hohnloser SH (2012) Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive analysis of the literature. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 23(4): 391–397
161. Vives M, Wijeyesundera D, Marczin N, Monedero P, Rao V (2014) Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 18(5): 637–645
162. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F et al. (2010) Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *European heart journal* 31(7): 865–874
163. Rodés-Cabau J, Dumont E, Boone RH et al. (2011) Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches. *Journal of the American College of Cardiology* 57(1): 18–28
164. Ghanem A, Müller A, Nähle CP et al. (2010) Risk and fate of cerebral embolism after transfemoral aortic valve implantation: a prospective pilot study with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology* 55(14): 1427–1432
165. Hahn RT, Pibarot P, Stewart WJ et al. (2013) Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: a longitudinal study of echocardiography parameters in cohort A of the PARTNER trial (placement of aortic transcatheter valves). *Journal of the American College of Cardiology* 61(25): 2514–2521
166. Gotzmann M, Czauderna A, Hehnen T et al. (2014) Three-year outcomes after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve prosthesis. *The American journal of cardiology* 114(4): 606–611
167. Ewe SH, Ng, Arnold C T, Schuijf JD et al. (2011) Location and severity of aortic valve calcium and implications for aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *The American journal of cardiology* 108(10): 1470–1477
168. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M et al. (2011) Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart (British Cardiac Society)* 97(11): 899–906
169. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM et al. (2013) Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *Journal of the American College of Cardiology* 61(15): 1585–1595
170. Génèreux P, Head SJ, Hahn R et al. (2013) Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *Journal of the American College of Cardiology* 61(11): 1125–1136

171. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A et al. (2012) Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *Journal of the American College of Cardiology* 60(19): 1864–1875
172. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ et al. (2014) Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 63(19): 1972–1981
173. John D, Buellesfeld L, Yuecel S et al. (2010) Correlation of Device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the self-expanding CoreValve prosthesis. *JACC. Cardiovascular interventions* 3(2): 233–243
174. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. (2008) ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European journal of heart failure* 10(10): 933–989
175. Ussia GP, Barbanti M, Petronio AS et al. (2012) Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis. *European heart journal* 33(8): 969–976
176. Moat NE, Ludman P, de Belder, Mark A et al. (2011) 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. *Journal of the American College of Cardiology* 58(20): 2130–2138
177. Webb JG, Altwegg L, Boone RH et al. (2009) Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation* 119(23): 3009–3016
178. Thomas M, Schymik G, Walther T et al. (2011) One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 124(4): 425–433
179. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A et al. (2011) Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 123(3): 299–308
180. Bedogni F, Latib A, Marco F de et al. (2013) Interplay between mitral regurgitation and transcatheter aortic valve replacement with the CoreValve Revalving System: a multicenter registry. *Circulation* 128(19): 2145–2153
181. Buellesfeld L, Gerckens U, Erbel R et al. (2012) Age-stratified baseline and outcome characteristics of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: results from the German multicenter registry. *The Journal of invasive cardiology* 24(10): 531–536
182. Havakuk O, Finkelstein A, Steinvil A et al. (2014) Comparison of outcomes in patients ≤ 85 versus 85 years of age undergoing transcatheter

- aortic-valve implantation. *The American journal of cardiology* 113(1): 138–141
183. Gotzmann M, Rahlmann P, Hehnen T et al. (2012) Heart failure in severe aortic valve stenosis: prognostic impact of left ventricular ejection fraction and mean gradient on outcome after transcatheter aortic valve implantation. *European journal of heart failure* 14(10): 1155–1162
 184. Rana BS, Calvert PA, Punjabi PP, Hildick-Smith D (2015) Role of percutaneous mitral valve repair in the contemporary management of mitral regurgitation. *Heart (British Cardiac Society)* 101(19): 1531–1539
 185. Colli A, Manzan E, Rucinkas K et al. (2015) Acute safety and efficacy of the NeoChord procedure†. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 20(5): 575-80; discussion 580-1
 186. Feldman T, Kar S, Rinaldi M et al. (2009) Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *Journal of the American College of Cardiology* 54(8): 686–694
 187. Wilbring M, Alexiou K, Tugtekin SM et al. (2013) Transapical transcatheter valve-in-valve implantation for deteriorated mitral valve bioprostheses. *The Annals of thoracic surgery* 95(1): 111–117
 188. Backer O de, Piazza N, Banai S et al. (2014) Percutaneous transcatheter mitral valve replacement: an overview of devices in preclinical and early clinical evaluation. *Circulation. Cardiovascular interventions* 7(3): 400–409
 189. Hammerer M, Schuler J, Altenberger J et al. (2012) Rehospitalization rates after transcatheter aortic valve implantation. *Wiener klinische Wochenschrift* 124(1-2): 45–52
 190. Gonçalves A, Marcos-Alberca P, Almeria C et al. (2013) Quality of life improvement at midterm follow-up after transcatheter aortic valve implantation. *International journal of cardiology* 162(2): 117–122
 191. Biermann J, Horack M, Kahlert P et al. (2015) The impact of transcatheter aortic valve implantation on quality of life: results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde im Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart, Abteilung für Herzchirurgie unter Betreuung von Prof. Dr. med. Ulrich Franke durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Hardy Baumbach.

Die gesamte Datenerhebung wurden von mir durchgeführt. Die echokardiografische Untersuchung erfolgte mit Unterstützung durch Frau Dr. med. Christina Wachter. Die laborchemischen Untersuchungen erfolgten im Vertragslabor des Robert-Bosch-Krankenhauses.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 13.09.2017