
Aus dem Robert-Bosch-Krankenhaus
Zentrum für Operative Medizin
Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen

**Aortenklappenstenose und KHK
operativ vs. interventionell - ein Vergleich**

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

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

vorgelegt von

Schairer, Eva Roxane

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. F. W. Franke
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. P. Wendel

Tag der Disputation: 13.09.2018

Für Alexander und meine Familie, Ulrike, Karla und Martin.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 9

Abbildungsverzeichnis..... 12

Tabellenverzeichnis..... 14

1 Einleitung 16

 1.1 Die Aortenklappenstenose.....16

 1.1.1 Anatomie der Aortenklappe16

 1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie der Aortenklappenstenose.....17

 1.1.3 Pathogenese der Arteriosklerose.....18

 1.1.4 Pathophysiologie und klinische Befunde19

 1.1.5 Diagnostik.....20

 1.1.6 Therapie der Aortenklappenstenose.....21

 1.1.7 Konservative Therapie und Ballonvalvuloplastie22

 1.1.8 Operationsindikationen22

 1.1.9 Operativ-chirurgischer Aortenklappenersatz.....24

 1.1.10 Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI).....26

 1.2 Die koronare Herzerkrankung.....29

 1.2.1 Anatomie der Herzkrankgefäße.....29

 1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie der KHK.....29

 1.2.3 Pathophysiologie der KHK.....30

 1.2.4 Definition von Myokardischämie und Angina pectoris.....32

 1.2.5 Diagnostik der KHK33

Inhaltsverzeichnis

1.2.6	Konservative Therapie.....	34
1.2.7	Indikationen zur Koronarrevaskularisation.....	34
1.2.8	Interventionell	36
1.2.9	Chirurgisch	36
1.3	Bedeutung von Risikoscores	37
1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	38
1.5	Patienten mit AS und KHK.....	39
1.6	Ziele der Arbeit	40
2	Material und Methoden.....	42
2.1	Patientenkollektiv: Ein- und Ausschlusskriterien.....	42
2.2	Operationstechnik.....	43
2.2.1	Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI).....	43
2.2.2	OPCAB/MIDCAB	45
2.2.3	Chirurgischer Aortenklappenersatz und Koronarbypassanlage (AKE und CABG).....	46
2.2.4	Perkutane Koronarintervention (PCI) mit Stentimplantation	47
2.3	Materialerfassung und Auswertung	48
2.3.1	Präoperative klinische Parameter.....	48
2.3.2	Intraoperative Daten	48
2.3.3	Postoperative Daten	49
2.3.4	Follow-Up	50
2.3.5	Echokardiografische Daten.....	52
2.4	Der SF-36 Fragebogen.....	53

Inhaltsverzeichnis

2.4.1	Aufbau des SF-36-Fragebogens.....	53
2.4.2	Erhebung der Daten des SF-36-Fragebogens.....	55
2.4.3	Auswertung des SF-36-Fragebogens	55
2.4.4	Additive operationsassoziierte Fragen.....	56
2.5	Statistische Auswertung.....	57
3	Ergebnisse.....	58
3.1	Patientenkollektiv.....	58
3.2	Vergleich der präoperativen Daten	60
3.3	Intraoperativer Verlauf	65
3.3.1	Operationsdauer	65
3.3.2	Angaben zum Operationsverfahren.....	66
3.4	Frühpostoperativer Verlauf	68
3.4.1	Hospitale Mortalität.....	68
3.4.2	Nachbeatmungszeit und Liegedauer	69
3.4.3	Komplikationen	70
3.5	Follow-Up Daten im Vergleich	74
3.5.1	Zeiträume der echokardiografischen Nachuntersuchung	75
3.5.2	Transvalvuläre Gradienten im Verlauf	76
3.5.3	Aortenklappeninsuffizienz im Verlauf.....	79
3.5.4	Linksventrikuläre Funktion im Verlauf.....	80
3.5.5	Koronare Reintervention.....	81
3.5.6	NYHA-Stadium	82
3.5.7	Lebensqualität	83

Inhaltsverzeichnis

3.5.8	Mortalität.....	85
3.5.9	Rehospitalisation	89
3.5.10	Kardiale Komplikationen im Verlauf.....	95
3.5.11	Isolierte Betrachtung der Gruppe 2.....	96
4	Diskussion	99
4.1	Präoperative Daten.....	100
4.2	Intraoperativer Verlauf	102
4.2.1	Zugangswege und Prothesen.....	102
4.2.2	Operationsdauer	104
4.2.3	Intraoperative Komplikationen	105
4.3	Frühpostoperativer Verlauf	105
4.3.1	Liegedauer und Nachbeatmungszeit	106
4.3.2	Komplikationen	106
4.3.3	Hospitale Mortalität.....	111
4.4	Follow-Up.....	112
4.4.1	Die Klappenfunktion im Verlauf.....	112
4.4.2	Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Verlauf	114
4.4.3	Lebensqualität und NYHA-Stadium	115
4.4.4	Mortalität.....	115
4.4.5	Rehospitalisation	118
4.4.6	Kardiale Komplikationen während des FU.....	119
4.5	Limitationen der Arbeit.....	120
5	Zusammenfassung	121

Inhaltsverzeichnis

6	Anhang	123
7	Literaturverzeichnis	133
8	Danksagung.....	147

Abkürzungsverzeichnis

95 % KI	95 % Konfidenzintervall
A.	Arteria
ACE	Angiotensin converting enzyme
ACS	akutes Koronarsyndrom
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
ANOVA	Analysis of variance; einfaktorielle Varianzanalyse
AP	Angina pectoris
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AS	Aortenklappenstenose
BIMA	bilateral internal mammary artery grafting
BMS	bare metal stent
CABG	coronary artery bypass graft
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK-MB	Kreatinkinase Typ muscle brain
CWD	continuous wave Doppler
Δp_{mean}	Δ = delta; mittlerer transvalvulärer Gradient
DES	drug eluting stent
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ES	EuroSCORE
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European system of cardiac operative risk evaluation
FFR	fractional flow reserve

Abkürzungsverzeichnis

FRANCE - 2	French aortic national CoreValve and Edwards - 2 Registry
FU	Follow-Up
GARY	German Aortic Valve Registry
GE	Gefäßerkrankung
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HF	Herzfrequenz
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IMA	internal mammary artery
INR	International Normalized Ratio
IVSD	diastolische Septumdicke
KHK	koronare Herzerkrankung
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LCA	left coronary artery
LIMA	left internal mammary artery
LV	linker Ventrikel; linksventrikulär
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
m/s	Meter pro Sekunde
MIDCAB	minimally invasive direct coronary artery bypass
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MOV	Multiorganversagen
mV	Millivolt
Mw	Mittelwert
NSTEMI	Non-ST-Strecken Hebungsinfarkt
NT-pro-BNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
OMT	optimale medikamentöse Therapie
OPCAB	off-pump coronary artery bypass
PCI	perkutane koronare Intervention
PPM	Patienten-Prothesen-Mismatch

Abkürzungsverzeichnis

PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
PWD	pulse wave Doppler
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
RBK	Robert-Bosch-Krankenhaus
RCA	right coronary artery
RIMA	right internal mammary artery
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
STEMI	ST-Strecken Hebungsinfarkt
STS	Society of Thoracic Surgeons
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TA-TAVI	transapikale TAVI
Tao-TAVI	transaortale TAVI
TF-TAVI	transfemorale TAVI
VARC	Valve Academic Research Consortium
VHF	Vorhofflimmern
v_{\max}	maximale transvalvuläre Geschwindigkeit
Vs.	Versus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lage der Aortenklappe im Herzen; Aufsicht auf eine gesunde Aortenklappe.....	16
Abbildung 2: Übersicht der studienrelevanten, biologischen Prothesen.....	25
Abbildung 3: Expansionsmechanismus der TAVI-Prothesen.....	28
Abbildung 4: Einteilung und Beschreibung der Follow-Up Zeiträume.	51
Abbildung 5: Übersicht über das Patientenkollektiv im Verlauf der Studie.	60
Abbildung 6: Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen.....	61
Abbildung 7: Logistischer EuroSCORE und EuroSCORE II für alle Gruppen. ...	61
Abbildung 8: Aufteilung über das zusätzliche Verfahren in Gruppe 2.	68
Abbildung 9: Übersicht über die Studienteilnehmer im Verlauf der Studie.....	75
Abbildung 10: Verlauf des maximalen transvalvulären Gradienten über der Aortenklappe.....	77
Abbildung 11: Verlauf des mittleren Gradienten über der Aortenklappe.	78
Abbildung 12: Darstellung der residualen Aorteninsuffizienz über vier Jahre postoperativ.	79
Abbildung 13: Visualisierung der linksventrikulären Dysfunktion im Gruppenvergleich über vier Jahre postoperativ.	80
Abbildung 14: Darstellung der linksventrikulären Ejektionsfraktion im Verlauf. .	81
Abbildung 15: Darstellung des NYHA-Stadiums über vier Jahre postoperativ. .	82
Abbildung 16: Postoperative Lebensqualität.....	83

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 17: Darstellung des Gesamtüberlebens aller Gruppen in einer Kaplan-Meier-Kurve.....	86
Abbildung 18: Cox-Regressions-Kurve für das Überleben.....	87
Abbildung 19: Darstellung des Gesamtüberlebens mit einem log. EuroSCORE über 20 % bei Gruppe 1.....	89
Abbildung 20: Freiheit von Rehospitalisation aller Gruppen.....	91
Abbildung 21: Freiheit von Rehospitalisation aus kardialen Gründen.	92
Abbildung 22: Cox-Regressions-Kurve für die Wahrscheinlichkeit einer Rehospitalisation.....	95
Abbildung 23: Überleben der Gruppe 2 aufgeteilt nach den Revaskularisationstherapien.....	98

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Operationsindikationen bei Aortenklappenstenose.23

Tabelle 2: Stenosegrad entsprechend der Verminderung des Durchmessers ..31

Tabelle 3: Klassifizierung der Angina Pectoris.32

Tabelle 4: Indikation zur Revaskularisation bei KHK.35

Tabelle 5: Linksventrikuläre Funktion nach Ejektionsfraktion.....53

Tabelle 6: Klassifizierung der Aortenklappenstenose.....53

Tabelle 7: Itemzahl, Merkmalsausprägung und Beschreibung der acht
Dimensionen.54

Tabelle 8: Demographische Daten der Patienten aufgeteilt nach den OP-
Gruppen.....63

Tabelle 9: Herzspezifische präoperative Parameter.....65

Tabelle 10: Zeitangaben zu Operationsdauer, Bypass- und Aortenklemmzeit..66

Tabelle 11: Prothesendurchmesser und Klappentypen der Gruppe 1.....67

Tabelle 12: Zugangswege, Prothesendurchmesser und Klappentypen der
Gruppen 2 und 3.....67

Tabelle 13: Nachbeatmungszeit sowie Liegedauer auf Intensiv-,
Überwachungs- und Normalstation.....70

Tabelle 14: Kardiale Komplikationen im frühpostoperativen Verlauf.71

Tabelle 15: Chirurgische Komplikationen im frühpostoperativen Verlauf.72

Tabelle 16: Renale Komplikationen im frühpostoperativen Verlauf.....73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 17: Zerebrovaskuläre Komplikationen im frühpostoperativen Verlauf. .74	74
Tabelle 18: Eckdaten der echokardiografischen Nachuntersuchung.76	76
Tabelle 19: Postoperative, operationsassoziierte Fragen sowie Erhebung der Lebensqualität.....84	84
Tabelle 20: Kaplan-Meier Schätzung für das Überleben der drei Gruppen bis zu vier Jahre postoperativ.....85	85
Tabelle 21: Kaplan-Meier Schätzung für das Überleben der drei Gruppen bis zu vier Jahre postoperativ.....88	88
Tabelle 22: Tabelle Kaplan-Meier Schätzung für die Freiheit von Rehospitalisation bis zu zwei Jahre postoperativ.....90	90
Tabelle 23: Kaplan-Meier Schätzung für die Freiheit von Rehospitalisation aus kardialen Gründen bis einem Jahr postoperativ.....92	92
Tabelle 24: Kardiale Komplikationen im Verlauf in den jeweiligen Gruppen.96	96
Tabelle 25: Isolierte Betrachtung der Gruppe 2.....97	97
Tabelle 26: Kaplan-Meier Schätzung für das Überleben der Gruppe 2 aufgeteilt nach den Revaskularisationstherapien.97	97

1 Einleitung

1.1 Die Aortenklappenstenose

1.1.1 Anatomie der Aortenklappe

Die Aortenklappe ist eine der vier Herzklappen des menschlichen Körpers und befindet sich zwischen dem linksventrikulären Ausflusstrakt und der aufsteigenden Aorta (Loukas et al. 2014) (Abbildung 1). Sie ist in dem aus Kollagenfasern bestehenden Herzskelett verankert (Anderson 2007).

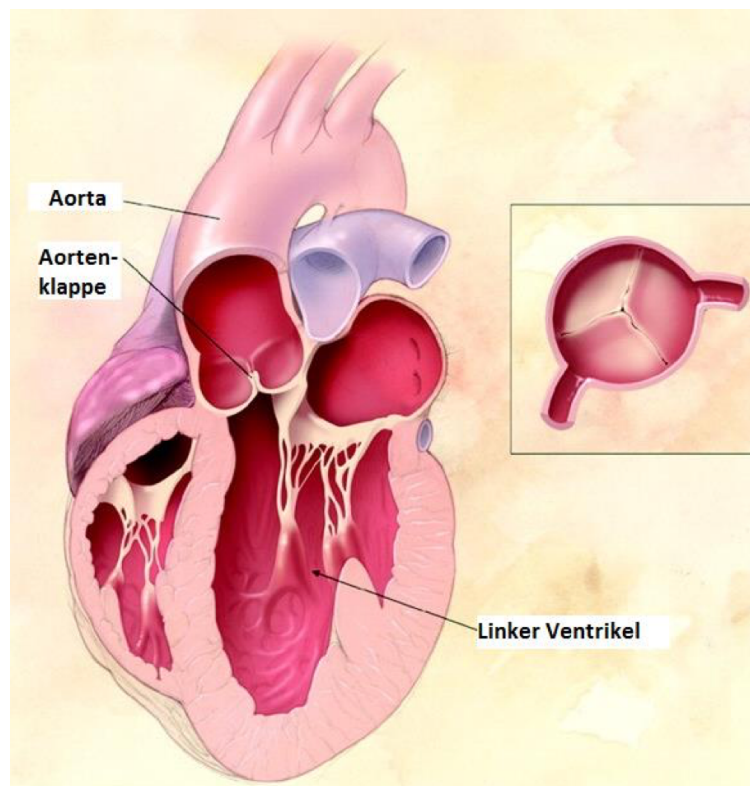


Abbildung 1: Lage der Aortenklappe im Herzen; Aufsicht auf eine gesunde Aortenklappe.

Nach (Nishimura 2002).

Bei der Aortenklappe handelt es sich um eine Taschenklappe. Sie besteht aus drei halbmondförmigen Kuppen, den Valvulae semilunares anterior, sinistra und dextra. Den Abschluss einer jeden Kuppe bilden zwei Kanten, die Lunulae, die mittig zu einem bindegewebigen Knoten zusammenlaufen, dem Nodus arantius. Bei Klappenschluss koadaptieren Nodus und Lunula und verhindern so einen Rückfluss des Blutes (Aumüller et al. 2010). Die Basis der Kuppen wird von einem fibrösen Anulus gebildet. Distal des Anulus weitet sich das Lumen zu den drei Sinus valsalvae aus. Dieser dadurch entstehende Raum verhindert die Okklusion der Koronarostien bei geöffneten Klappentaschen. An zwei der drei Sinus valsalvae befinden sich die Abgänge der linken und rechten Koronararterie (Anderson 2000).

1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie der Aortenklappenstenose

Da die Aortenklappe als Bindeglied zwischen dem linken Herzen und der Körperperipherie ständig den hohen Drücken des großen Kreislaufes ausgesetzt ist, ist sie die Klappe, die am häufigsten von Pathologien betroffen ist (Back et al. 2013). Kommt es zu einer Verengung des Ausflusstraktes spricht man von einer Aortenklappenstenose (AS). Die Aortenklappenstenose ist mit 43 % der häufigste Herzklappenfehler in der westlichen Bevölkerung. Die Prävalenz beläuft sich auf ca. 3 % bei den über 65-jährigen Erwachsenen (Herold 2016, Mohr et al. 2014a). Mit Erreichen der 8. Lebensdekade sind bereits 10 % der Bevölkerung von einer AS betroffen (Joseph et al. 2017). Bei der älteren Bevölkerung ist die degenerative, kalzifizierende AS die häufigste Ursache. Es finden sich Kalzifizierungen auf den Klappentaschen, welche die Separation dieser erschweren (Eveborn et al. 2013). Der AS liegt zunächst eine Aortenklappensklerose zugrunde, unter welcher ca. 1/3 der Bevölkerung leiden (Towler et al). Ursache dieser ist die Arteriosklerose, eine generalisierte Entzündung der Arterien, die auch für das gleichzeitige Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung verantwortlich sein kann. Dieser aktive Prozess wird

von einer Vielzahl an Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Rauchen, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Alter und Geschlecht beeinflusst (Herold 2016, Towler 2013). Die rheumatische AS sinkt in ihrer Prävalenz dank konsequenter antibiotischer Behandlung der zugrundeliegenden Streptokokkeninfektion. Als pathophysiologisches Korrelat sind Verwachsungen und Fusionen der Kommissuren zu finden. Meist findet sich hier ein kombiniertes Aortenvitium aus Stenose und Insuffizienz. Handelt es sich um eine kongenitale AS bei jüngeren Patienten, liegt nicht selten eine bikuspidale Aortenklappe zugrunde. Diese Anomalie, bei der nur zwei statt drei Kuspel zu finden sind, ist bei 0,5-2 % der Bevölkerung zu finden (Herold 2016). Bikuspidale Klappen haben eine höhere Wahrscheinlichkeit als trikuspidale Klappen, zu einem früheren Zeitpunkt von einer Kalzifizierung betroffen zu sein, da sie den großen mechanischen Scherkräften nicht gewachsen sind (Baumgartner et al. 2009).

1.1.3 Pathogenese der Arteriosklerose

Die Prozesse, die zu einer Kalzifizierung der Aortenklappe führen, sind den Anfangsstadien einer Arteriosklerose sehr ähnlich. Mechanische Scherkräfte verursachen Mikroverletzungen des Klappenendothels, was wiederum eine Einwanderung von Lipidzellen, u.a. Low-Density-Lipoproteine (LDL) und Lipoprotein(a), ermöglicht. Die oxidierten Lipoproteine dienen als Triggerfaktoren für proinflammatorische Zellen wie T-Zellen und Makrophagen, die ihrerseits proinflammatorische Zytokine sezernieren (Dweck et al. 2012). Unter dem Einfluss der Entzündung differenzieren Fibroblasten zu Myofibroblasten, sezernieren Matrix-Metallproteasen (MMP) und Kollagen, und es findet eine Reorganisation der extrazellulären Matrix statt. Die Folge sind beispielsweise durch Fibrose verdickte Klappentaschen und Plaqueentstehung in den Koronararterien. Die Differenzierung von Myofibroblasten zu Osteoblasten unter dem Einfluss von proosteogenen Zytokinen bildet den histopathologischen Grundstein der Kalzifizierung. Angiogenese in Form von

Neovaskularisation ist insbesondere in entzündlichen Bereichen zu finden (Dweck et al. 2012).

1.1.4 Pathophysiologie und klinische Befunde

Da die AS in der Regel ein langsam progredient verlaufender Prozess ist, haben die Strukturen des Herzens Zeit, sich an die veränderten hämodynamischen Bedingungen zu adaptieren. Aufgrund der zunehmenden Obstruktion der Aortenklappe erhöht sich die Nachlast und der Herzmuskel benötigt mehr Kraft, ein konstantes Herzminutenvolumen zur Versorgung der Peripherie zu gewährleisten (Dweck et al. 2012). Das Myokard versucht diese Situation mit einer linksventrikulären Hypertrophie zu kompensieren (Balachandran et al. 2011). Reicht die Wanddickenzunahme nicht aus, um die Wandspannung aufrecht zu erhalten, nimmt die Auswurfleistung ab und es resultiert eine Herzinsuffizienz (Kamperidis et al. 2016). Der durch die Hypertrophie aufkommende erhöhte Sauerstoffbedarf des Myokards zieht eine relative Koronarinsuffizienz nach sich. Zusätzlich entsteht eine verminderte Koronarperfusion, der zwei weitere Ursachen zu Grunde liegen: Durch den erhöhten diastolischen Ventrikeldruck kommt es zu einer verlängerten Kontraktion des Myokards und der intramyokardialen Arterien. Des Weiteren liegt eine diastolische Relaxationsstörung vor und die Dauer der Perfusion ist verkürzt (Christen et al. 2006). Außerdem kann sich das Wachstum der Kapillaren nicht der Hypertrophie des Myokards angleichen, was einen weiteren Grund für die Minderversorgung darstellt (Christen et al. 2006). Klinisch kann der Patient eine Angina pectoris präsentieren (Christen et al. 2006). Außerdem steigt der linksventrikuläre enddiastolische Druck, die sogenannte Vorlast (Van Aken et al. 2007). Ein Rückstau in den Lungenkreislauf führt zu einer erhöhten Nachlast auch im kleinen Kreislauf, was eine pulmonale Hypertonie zur Folge haben kann, und der Patient präsentiert sich mit Dyspnoe (Zuern et al.). Durch zerebrale Minderperfusion kommt es zu Schwindel und Synkope, welche bei

Belastung auftreten. Der plötzliche Herztod als klinischer Endpunkt kommt fast nur bei symptomatischen Patienten vor (Zuern et al. 2012).

1.1.5 Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose AS wird zunächst von einer körperlichen Untersuchung unterstützt. Auskultatorisch kann ein raues, spindelförmiges Systolikum mit punctum maximum über dem 2. Interkostalraum rechts parasternal mit Fortleitung in die Karotiden diagnostiziert werden. Klinisch kann ein Pulsus tardus et parvus ertastet werden (Herold 2016). Liegt eine höhergradige Stenose vor, lassen sich im EKG T-Negativierungen und Zeichen einer Linksherzhypertrophie linkspräkordial (Ableitungen V4-V6) als Zeichen einer linksventrikulären Druckbelastung finden (Nishimura 2002).

Die Echokardiografie, speziell die Dopplerechokardiografie, als nicht-invasive Methode spielt eine zentrale Rolle bei der Stratifizierung des Schweregrades der Stenose (Herold 2016). Hierbei werden neben den linksventrikulären Drücken, die Wanddicke und Auswurfleistung des linken Ventrikels (linksventrikuläre Ejektionsfraktion = LV-EF in %) auch aortenklappen-spezifische Parameter wie die Klappenöffnungsfläche (KÖF in cm^2), die maximale transvalvuläre Geschwindigkeit des Blutflusses (v_{max} in m/s) und der mittlere transvalvuläre Druckgradient (Δp_{mean} in mmHg) erhoben (Genereux et al. 2016).

Für die Erfassung des mittleren transvalvulären Gradienten sowie des v_{max} wird der continuous-wave-Doppler (CWD) genutzt. Für eine exaktere Anlotung bietet sich die gleichzeitige Nutzung des Farbdopplers an (Herold 2016). Eine präoperative, invasive Diagnostik in Form eines Linksherzkatheters empfiehlt sich, um eine gleichzeitig vorliegende koronare Herzerkrankung abzuklären und, die echokardiographischen Daten zu validieren. Mittels Ventrikulographie wird dabei der Peak-to-Peak Gradient bestimmt (Baumgartner et al. 2009).

Bei der Bestimmung der Klappenöffnungsfläche kann zwischen zwei verschiedenen Messmethoden, der anatomischen KÖF und der KÖF nach der Kontinuitätsgleichung, unterschieden werden. Für die Kontinuitätsgleichung werden v_{\max} der AK, der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) sowie die v_{\max} des LVOT benötigt.

Die Low-Gradient Aortenklappenstenose stellt eine besondere diagnostische Herausforderung darstellt. Obwohl diese meist eine KÖF von $<1\text{cm}^2$ zeigen, präsentieren sich die Patienten mit normwertigen Druckgradienten von $\Delta p_{\text{mean}} < 40$ mmHg über der AK. Eine reduzierte LV-EF ist der häufigste Grund. Man spricht dann von einer Low-Flow-Low-Gradient Aortenklappenstenose. Eine Diagnostik mittels einer Low-Dose Dobutamin-Stress-Echokardiografie zur Ermittlung der tatsächlichen Schwere der Stenose unter Erhöhung des Herzzeitvolumens wird empfohlen (Baumgartner et al. 2009). Steigt der mittlere transvalvuläre Druck > 40 mmHg und verringert sich die KÖF $< 1 \text{ cm}^2$ handelt es sich um eine echte, behandlungsbedürftige Stenose (Clavel et al. 2016).

Neben der bildgebenden Diagnostik gibt es auch noch laborchemische Parameter, die die Diagnose einer hochgradigen Aortenklappenstenose stützen können. Das B-Typ natriuretische Peptid (BNP) sowie das N-terminale pro-B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP) sind herzspezifische Biomarker, die mit der Schwere der AS und dem NYHA-Stadium korrelieren (Clavel et al. 2016). Sie werden bei zunehmender Belastung vom linksventrikulären Myokard sezerniert und dienen sowohl prä- als auch postoperativ als prognostische Marker für das Ergebnis (Steadman et al. 2010).

1.1.6 Therapie der Aortenklappenstenose

Die symptomatische AS hat eine 1-Jahres Mortalität von ca. 50 % (Bergler-Klein et al. 2004). Die Progression dieser Erkrankung ist nicht mit medikamentöser Therapie zu erreichen. Die operative Versorgung der

Aortenklappe ist nach wie vor die einzige prognostische Therapie (Bonow et al. 2016). In frühen Stadien kann eine Verlangsamung der Progression von Entzündungsprozessen und Kalzifizierung durch medikamentöse Therapie erreicht werden (Clavel et al. 2016, Marquis-Gravel et al. 2016). Handelt es sich um eine höhergradige Stenose, ist die operative Versorgung die Therapie der Wahl.

1.1.7 Konservative Therapie und Ballonvalvuloplastie

Die konservativen Methoden sind begrenzt. Eine pharmakologische Therapie, angepasst an das jeweilige NYHA-Stadium, sollte bei symptomatischer Herzinsuffizienz eingeleitet werden, wobei ein ACE-Hemmer in allen Stadien indiziert ist (Rajamannan et al. 2011). Entwickeln Patienten Beschwerden, sollten sie einem AKE zugeführt werden (Mohr et al. 2014a). Die Ballonvalvuloplastie galt viele Jahre für inoperable Patienten als die einzige Option. Heutzutage dient sie als Überbrückungstherapie für Hochrisikopatienten, die sich aufgrund von temporären Kontraindikationen keinem AKE oder einer kathetergestützten perkutanen Aortenklappenimplantation (TAVI) unterziehen können (Tissot et al. 2011). Durch die Sprengung der stenosierten Klappe mit einem Ballonkatheter wird eine temporäre Vergrößerung der Klappenöffnungsfläche erreicht, der transvalvuläre Gradient sinkt und die Patienten profitieren von einer raschen Symptombesserung. Mit einer Restenosierung nach 6-12 Monaten sowie einer 3-Jahres-Mortalität von 23 % ist die Ballonvalvuloplastie eine Alternative zur TAVI bei palliativer Situation, aber keine zum Aortenklappenersatz (Otto et al. 1994).

1.1.8 Operationsindikationen

Die Indikation für eine Intervention bei Aortenklappenstenose sind in folgender Tabelle dargestellt (aus Gründen der Übersichtlichkeit werden lediglich die Indikationen mit dem Empfehlungsgrad I aufgeführt):

Tabelle 1: Operationsindikationen bei Aortenklappenstenose.

AKE = Aortenklappenersatz; AS = Aortenklappenstenose; ACB = aortokoronarer Bypass; Empf. = Empfehlungsgrad; Δp_{mean} = mittlerer transvalvulärer Gradient; log. = logistischer; LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; TAVI = Transcatheter Aortic Valve Implantation (Baumgartner et al. 2017).

Symptomatischer Patient	Empf.- u. Evidenzgrad
$\Delta p_{\text{mean}} > 40$ mmHg oder $v_{\text{max}} > 4,0$ m/s	I B
low-flow, low-gradient (< 40 mmHg) Stenose und reduzierte LV-EF	I C
Wahl der Klappenprothese bei symptomatischem Patient	
<u>AKE</u> : Niedriges OP-Risiko (EuroSCORE II < 4 %, log. EuroSCORE I < 10 %) sowie keine weiteren Risikofaktoren (die in den Risikoscores nicht erwähnt werden).	I B
<u>TAVI</u> : bei Patienten mit schwerer, symptomatischer AS, die sich nach Beratung im Herzteam nicht für den konventionellen AKE eignen und eine Lebenserwartung von > 1 Jahr gegeben ist.	I B
Bei Patienten mit erhöhten OP-Risiko (EuroSCORE II > 4 %, log. EuroSCORE I > 10 %) soll eine interdisziplinäre Herzkonferenz nach individuellen Patientencharakteristika zwischen AKE und TAVI entscheiden (dabei TF-TAVI bei älteren Patienten bevorzugen).	I B
Asymptomatische Patienten (Indikation nur für AKE)	
Hochgradige AS und systolische LV-EF < 50 % ohne andere Ursache.	I C
Hochgradige AS und pathologischer Belastungstest, der belastungsabhängige, durch die AS bedingte Symptome zeigt	I C
Begleitende Aortenklappenchirurgie bei zusätzlichem kardiochirurgischem Eingriff	
AKE: indiziert bei Patienten mit hochgradiger AS, die sich einer ACB-OP, OP an der Aorta ascendens oder anderer Herzklappenoperation unterziehen.	I C

Über den richtigen Zeitpunkt für eine Intervention wird kontrovers diskutiert. 50 % aller Patienten präsentieren sich mit einer asymptomatischen Stenose und haben unabhängig vom Schweregrad eine bessere Prognose (Nishimura et al. 2014). Bei diesen Patienten wird auch im asymptomatischen Zustand ein Klappenersatz als sinnvoll erachtet, wenn es einen Anhalt für eine rasche

Progression gibt oder Befunde wie beispielsweise ein $v_{\max} > 5,5$ m/s und/oder ein $\Delta p_{\text{mean}} > 60$ mmHg (Genereux et al. 2016). Sollten im Krankheitsverlauf jedoch Symptome wie Dyspnoe, Angina pectoris und Synkopen auftreten, könnte das ein Hinweis auf eine Progression zu einer höhergradigen AS sein. In diesem Fall ist die Operationsindikation gegeben (Bonow et al. 2016). Die Entscheidung, welches Klappenverfahren angewendet wird, ist abhängig vom präoperativen Risikoprofil, welche mittels Risikoscores ermittelt wird, sowie dem individuellen Nutzen für den Patienten (Bonow et al. 2016).

1.1.9 Operativ-chirurgischer Aortenklappenersatz

Der operative Klappenersatz mit Bioprothesen ist seit 1972 ein gut etabliertes Verfahren zur Therapie der Aortenklappenstenose (Nishimura et al. 2014). Die Operationsletalität innerhalb von 30 Tagen liegt bei ca. 3 % (Jamieson et al. 1995). Da der biologische AKE nur eine begrenzte Haltbarkeit aufweist, ist unter anderem das Alter des Patienten ausschlaggebend für die Prothesenwahl. Eine Bioprothese wird ab einem Alter von 60 Jahren empfohlen, jedoch kann die Entscheidung individuelle Prämissen berücksichtigen (Baumgartner et al. 2017). Biologische Prothesen unterscheiden sich von mechanischen hinsichtlich des verwendeten Materials (Hoffmann et al. 2008). Mechanische Klappen werden aus Graphit mit einer Beschichtung aus pyrolytischem Kohlenstoff hergestellt. Bei jungen Patienten dominiert der mechanische Klappenersatz, da dieser eine praktisch unbegrenzte Haltbarkeit aufweist, jedoch eine lebenslange Antikoagulation verlangt (Vongpatanasin et al. 1996).

Biologische Klappen sind entweder echte porcine Aortenklappen oder bestehen aus Perikard verschiedener Spezies. Perikardklappen werden aus Rinder-, Schweine- oder Pferdeperikard hergestellt. Ist das Klappengewebe in ein stabilisierendes Metallgerüst eingefasst, spricht man von Stent-Bioprothesen. Beispiele von Stent-Bioprothesen, die auch in dieser Arbeit Anwendung fanden, sind die Carpentier-Edwards PERIMOUNT (Edwards Lifesciences, Irvine, CA,

Einleitung

USA)[®] und die St. Jude Medical Epic Prothese (St Jude Medical, Inc, St Paul, Minn)[®] (Abbildung 2). Zur Stabilisation der Kollagenstruktur wird das Fixationsmittel Glutaraldehyd verwendet, welches außerdem noch die Antigenität reduziert (Sievers et al. 2005). Stentless-Bioprothesen besitzen kein Gerüst und haben dadurch eine größere Öffnungsfläche mit gewinnbringender Hämodynamik, was einen früheren Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie beobachten lässt (Lee et al. 2017, Manji et al. 2006). Ein Beispiel für eine Stentless-Bioprothese wäre die Sorin-Freedom-Solo (Sorin Group, Saluggia, Italy)[®] (Thomson et al. 1998). Die Sorin-Solo Prothese hat den Vorteil, dass sie auch bei geringem Durchmesser des Aortenannulus zum Einsatz kommen kann (Sponga et al. 2017). Echte porcine Aortenklappen werden entweder als komplette Aortenwurzel oder subkoronar implantiert. Eine weitere biologische Klappentypen stellen die menschlichen Herzklappen dar. Diese Homografts werden entweder als Aortenklappenhomografts oder im Rahmen der Ross-Operation als Pulmonalklappenhomografts für den Aortenklappenersatz verwendet. Bei der technisch anspruchsvollen Autograft-Prozedur, der sog. Ross-Operation, wird anstelle der AK die eigene Pulmonalklappe, und anstelle dieser eine Spenderklappe eingesetzt (Hoffmann et al. 2008).



Abbildung 2: Übersicht der studienrelevanten, biologischen Prothesen.
Nach (Stanger et al. 2015, Welters 2008, Kirsten 2012)

1.1.10 Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI)

Obwohl der chirurgische AKE eine gut etablierte Therapie darstellt, werden 30 % der Patienten mit einer schweren AS aufgrund von limitierenden Faktoren wie Alter, Multimorbidität und linksventrikulärer Dysfunktion nicht operiert (Lung et al. 2005). Genau diese Hochrisikopatienten profitieren im Vergleich zu konservativen Therapieoptionen in Bezug auf Mortalität, Rehospitalisation und kardialen Symptome von einer TAVI (Leon et al. 2010, Webb et al. 2006, Vahanian et al. 2012). TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) ist die kathetergestützte Implantation einer Aortenklappenprothese am schlagenden Herzen (Leon et al. 2010). Über verschiedene Zugangswege wird eine in ein Stentgerüst eingefasste Klappenprothese mittels Katheter an Stelle der verbleibenden, nativen Klappe implantiert. Im Gegensatz zum biologischen AKE verbleibt die native Klappe an Ort und Stelle, radial wirkende Kräfte auf den Anulus garantieren eine feste Position der Klappe (Nijenhuis et al. 2015). Eine Herz-Lungen-Maschine (HLM) wird unter normalen Umständen nicht benötigt, wodurch die Faktoren, die für ein hohes Operationsrisiko bei multimorbiden Patienten verantwortlich sind, reduziert werden: Operationstrauma durch Sternotomie, lange Operationsdauer, dadurch prolongierte mechanische Ventilation und Exposition von Anästhetika sowie die Belastungen der HLM (Bleiziffer et al. 2009). Grundsätzlich sollten die Patienten, die für eine TAVI in Frage kommen, eine Lebenserwartung von über einem Jahr und eine hohe Wahrscheinlichkeit aufweisen, dass eine Verbesserung der Lebensqualität durch die TAVI trotz vorhandener Komorbiditäten möglich ist (Vahanian et al. 2012). Verschiedene Zugangswege können zur Implantation der Klappenprothese gewählt werden. Am häufigsten werden der transfemorale (TF), transapikale (TA) und der transaortale (Tao) Zugang angewendet. Bei einer Tao-TAVI wird über eine Inzisur in die Aorta die Prothese eingebracht und findet insbesondere bei Kombinationseingriffen mit aortokoronarem Bypass Anwendung (Ahad et al. 2017). Weitere Zugangswege (transsubclavial,

transcaval, transcarotidal) sind seltener (Conradi et al.). Bei allen TAVI-Verfahren ist ein interdisziplinäres Team aus Herzchirurgen, Kardiologen, Anästhesisten und Kardiotechnikern gefordert (Petronio et al. 2013, Bruschi et al. 2010).

Bei den Klappentypen wird hauptsächlich zwischen selbstexpandierenden und ballonexpandierenden Prothesen unterschieden (Vahanian et al. 2008). Die verwendeten Klappentypen dieser Arbeit waren die Prothesen der Firmen Edwards Lifesciences (Irvine, CA, USA) (Romano et al. 2017), Medtronic (Minneapolis, MN, USA) und JenaValve Technology GmbH (Munich, Germany) (Bleiziffer et al. 2009, Nijenhuis et al. 2015). Abgesehen von den Prothesen dieser Firmen existieren inzwischen zahlreiche weitere Modelle.

Die Edwards-Prothesen bestehen aus Rinderperikard und sind in einem Cobalt-Chromium- bzw. Stainless-steel Stentgerüst verankert, der durch Ballondilatation entfaltet wird. Nach Entfaltung ist die Prothese im Anulus der Aortenklappe und den nativen Taschenklappen fixiert und nicht mehr in ihrer Position veränderbar (Holoshitz et al. 2012).

Die selbstexpandierende CoreVale-Prothese besteht aus Schweineperikard, das in einem Nitinolrahmen befestigt ist (Forrest 2012). Durch das breitere distale Ende des Stents ist eine feste Verankerung in der Aorta möglich. Die Koronarperfusion bleibt durch das Gitternetz des Stents unbeeinflusst. Die Klappe expandiert Schritt für Schritt durch den Rückzug des Katheters (Bleiziffer et al. 2009). Von Vorteil ist, dass zur Expansion kein Ballon benötigt wird; ein weiterer, dass sie noch in ihrer Position veränderbar ist (Forrest 2012). Abbildung 3 zeigt die Expansionsmechanismen der beiden erwähnten Klappentypen.

Edwards-Sapien -
Prothese



CoreValve - Prothese



Abbildung 3: Expansionsmechanismus der TAVI-Prothesen.

Links wird der Mechanismus der ballonexpandierenden Edwards-Sapien-Prothese dargestellt. Rechts ist die schrittweise Freisetzung der selbstexpandierenden CoreValve durch Rückzug des Katheters zu sehen. Nach (Forrest 2012).

Die JenaValve-Prothese, eine selbstexpandierende aus Schweineperikard bestehende Klappe, die von einem Nitinolstent umfasst wird, ist mit drei Positionierungsfühlern ausgestattet, die ihr die Möglichkeit einer exakten Positionierung mit Möglichkeit der Reposition geben. Durch das Festklemmen an den nativen Klappentaschen weist sie einen zusätzlichen Verankerungsmechanismus auf als die bisherigen Prothesen weg (Nijenhuis et al. 2015). Jede Prothese hat durch die unterschiedlichen Implantationsmechanismen und vorhandenen Prothesengrößen Vor- und Nachteile und haben dementsprechend spezifische Indikationen und unterschiedliche Einsatzschwerpunkte. Studien zeigten im Vergleich zwischen der CoreValve- und der Edwards-Sapien-Prothese, bei letzterer häufiger vaskuläre Komplikationen.

Dafür besteht nach der CoreValve-Prothese häufiger eine paravalvuläre Leckage und die Notwendigkeit für eine Schrittmacher-implantation ist höher (Forrest 2012, Abdel-Wahab et al. 2014).

1.2 Die koronare Herzerkrankung

1.2.1 Anatomie der Herzkrankgefäße

Die Herzkranzgefäße stellen als Vasa privata die Blutversorgung des Herzens sicher. Es gibt zwei Koronararterien, die Arteria coronaria sinistra (LCA), und die Arteria coronaria dexter (RCA) (Aumüller et al. 2010, Rao et al. 2017). Sie werden in der Diastole mit Blut versorgt. Der Hauptstamm der LCA ist meist der stärkere Ast und teilt sich in den Ramus interventricularis anterior (RIVA) und den Ramus circumflexus (RCX) (Angelini et al. 1999). Beim ausgeglichenen Versorgungstyp (60-80% aller Menschen), wird der linke Vorhof, die Vorderwand des linken Ventrikels, sowie das Kammerseptum von der LCA (Aumüller et al. 2010, Herold 2016). Die RCA versorgt den rechten Ventrikel, die diaphragmale Hinterwand und wichtige Teile des Reizleitungssystems wie den Sinusknoten und den AV-Knoten. (Angelini et al. 1999, Aumüller et al. 2010). Man spricht von einem Rechtsversorgertyp, wenn eine Dominanz der RCA vorliegt. Die Anatomie der Koronargefäße zeigt jedoch eine große Variabilität bezüglich Aufteilung, Versorgungsbereiche des Myokards, Abgänge aus den Ostien und Kaliberstärke (Angelini et al. 1999).

1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie der KHK

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die häufigste Todesursache in den Industrieländern (Mack et al. 2014). Die Lebenszeitprävalenz, in Deutschland an einer KHK zu erkranken, liegt für Männer bei 30 % und für Frauen bei 15 %,

wohingegen jüngst ein Anstieg der Inzidenz beim weiblichen Geschlecht verzeichnet wurde. In 40 % der Fälle manifestiert sich die KHK als Angina pectoris (AP) (Mack et al. 2014). Weitere Formen der Erstmanifestation sind das akute Koronarsyndrom (ACS) (50%) und der plötzliche Herztod (10%) (Insull 2009).

Ursache der KHK ist die Arteriosklerose der Herzkrankgefäße. Verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren führen zu einer Beschleunigung dieses Prozesses, wie Nikotinabusus, der mit 36 % der häufigste Kofaktor eines Myokardinfarktes ist (Yusuf et al. 2004, Erhardt 2009). Weitere Risikofaktoren sind erhöhte Blutfettwerte wie LDL (Low-density Lipoprotein) und Apolipoprotein B / Apolipoprotein A1 Ratio (ApoB/ApoA1) (Lu et al. 2011), Diabetes mellitus, Adipositas und arterielle Hypertonie (Ozgun et al. 2010). Die familiäre Hypercholesterinämie, bedingt durch eine Mutation im LDL-Rezeptorgen, ist durch einen erhöhten Plasmaspiegel von LDL gekennzeichnet (Herold 2016). Bei diesen Patienten kann es bereits in jungen Jahren zu kardiovaskulären Ereignissen und beschleunigter Plaquentstehung kommen (Stary et al. 1994). Unter jungen Patienten, die von einer KHK betroffen sind, ist der stärkste Prädiktor, einen unvorhergesehenen Myokardinfarkt zu erleiden, eine positive Familienanamnese (Otaki et al. 2013). Laut der INTERHEART-Studie sind eine erhöhte ApoB/ApoA1-Ratio und ein aktuell bestehender Nikotinabusus die zwei einflussreichsten Risikofaktoren, jedoch erweist sich die Kumulation aller Risikofaktoren als der stärkste Prädiktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (Yusuf et al. 2004). Je nach Anzahl der stenosierten Gefäße (LAD, RCX, RCA) spricht man von einer ein-, zwei oder drei- Gefäßerkrankung (GE) (Herold 2016).

1.2.3 Pathophysiologie der KHK

Bereits unter Ruhebedingungen hat der Herzmuskel einen hohen Sauerstoffbedarf. Der Koronarwiderstand, die Diastolendauer und der

Perfusionsdruck während der Diastole bestimmen die Perfusion der Koronarien (Herold 2016). Die Fähigkeit der Koronararterien, den Fluss dem Bedarf anzugleichen, nennt man koronare Flussreserve. Unter Belastung steigt der Sauerstoffbedarf. Der koronare Blutfluss wird über hormonelle und nervale Stimuli erhöht, indem in den intramyokardialen Arteriolen der Gefäßwiderstand gesenkt und somit das Lumen erweitert wird. Über Sezernierung von vasodilatatorischen Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO) und Prostaglandinen regulieren die Endothelzellen in den koronaren Widerstandsgefäßen den Gefäßtonus (Pries et al. 2015). Liegt jedoch eine Koronarstenosen vor, die mehr als 50 % des Gefäßlumens verengt, kommt es zu einer Limitation des Blutflusses und infolge dessen zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot des Herzmuskels (Herold 2016). Zwar sind die Koronarien in der Lage, über Kollateralgefäße ischämische Bereiche distal der Stenose kompensatorisch zu versorgen, jedoch nicht in ausreichendem Maße (Pries et al. 2015). Diese Koronarinsuffizienz führt zu einer Myokardischämie. Der komplette Verschluss führt zu einer irreversiblen Myokardnekrose (Herold 2016). Die verschiedenen Schweregrade der Stenose werden anhand der prozentualen Verminderung ihres Durchmessers bestimmt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Stenosegrad entsprechend der Verminderung des Durchmessers (Herold 2016).

Grad	Verminderung des Durchmessers [%]	Kommentar
Grad I	25 – 49	nicht signifikante Stenose
Grad II	50 – 74	signifikante Stenose
Grad III	75 – 99	kritische Stenose

Ab Stenosegrad II können die Patienten bei mittlerer Belastung eine Symptomatik im Sinne einer Angina pectoris entwickeln. Man spricht von einer hämodynamisch relevanten Stenose ab einer Verlegung des Lumens von mehr als 70 % (Herold 2016).

1.2.4 Definition von Myokardischämie und Angina pectoris

Die koronare Herzkrankheit kann symptomatisch sein oder asymptomatisch verlaufen (Bonzel et al. 2008). Die Angina pectoris (AP), als Leitsymptom der KHK, wird anhand der Canadian Cardiovascular Society (CCS) wie folgt klassifiziert (Tabelle 3).

Tabelle 3: Klassifizierung der Angina Pectoris.

AP = Angina pectoris; CCS: Canadian Cardiovascular Society (Kaul et al. 2009).

Score	Definition
CCS I	Keine AP bei normaler körperlicher Belastung; AP bei starker körperlicher Anstrengung
CCS II	Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
CCS III	Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
CCS IV	AP in Ruhe oder bei geringster körperlicher Belastung

Eine stabile AP definiert sich über belastungsabhängige, anfallsartige retrosternale Schmerzen, brennenden oder stechenden Charakters, die in Arm und Kiefer ausstrahlen können (Netter 2014). Der akute Myokardinfarkt, bei dem es zu einer irreversiblen Myokardnekrose kommt, wird anhand von seiner ST-Streckenkonfiguration im EKG in zwei Formen eingeteilt wird (Achenbach et al. 2012): Der NSTEMI (Non-ST-segment-elevation myocardial infarction), bei welchem keine ST-Strecken-Erhöhungen sichtbar sind. Eine Troponinerhöhung definiert den nicht-transmuralem Infarkt. Beim STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction) sind die ST-Strecke über > 20 Minuten erhöht und eine Troponinerhöhung vorhanden. Der STEMI repräsentiert einen transmuralen Infarkt (Kolh et al. 2014a). Eine persistierende ST-Hebung geht mit einer schlechteren Prognose einher, da meist ein kompletter Verschluss des Gefäßes vorliegt (Achenbach et al. 2012). Eine sofortige Reperfusion sollte angestrebt werden. Gesondert zu erwähnen sind symptomatische Patienten, vorwiegend weiblichen Geschlechts, bei denen trotz relevanter AP keine relevante

Obstruktion der großen Koronararterien angiografisch nachgewiesen werden kann. Ursache sind Mikroangiopathien der kleinen intramuralen Koronargefäße (Bugiardini et al. 2005).

1.2.5 Diagnostik der KHK

Die Anamnese ist häufig wegweisend für die KHK, bei der auf die typischen Symptome geachtet werden sollte (Montalescot et al. 2013a). Das 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) in Ruhe kann insbesondere beim akuten Geschehen richtungsweisend sein (Montalescot et al. 2013a). Erregungsrückbildungsstörungen, Blockbilder und Herzrhythmusstörungen können auf einen früheren Infarkt hinweisen. In 50 % der Fälle ist das EKG selbst bei erheblicher AP jedoch ohne jeglichen Befund (Montalescot et al. 2013a, Herold 2016). Ein Vergleich mit vorigen EKG-Befunden ist sinnvoll und empfehlenswert (Achenbach et al. 2012). Das weitere diagnostische Vorgehen richtet sich nach dem Ergebnis von drei Parametern: typische oder atypische Angina-Pectoris-Symptomatik, das Alter und das Geschlecht des Patienten (Montalescot et al. 2013a, Herold 2016). Hieraus ergibt sich eine gut validierte Wahrscheinlichkeit, dass eine KHK vorliegt. Bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit wird zunächst eine Ischämiediagnostik mittels Ergometrie, Stress-Echokardiografie, kardialer Magnetresonanztomographie oder Myokardszintigraphie durchgeführt. Bei einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit erfolgt direkt die invasive Koronardiagnostik in Form der Koronarangiografie (Montalescot et al. 2013b).

Die Koronarangiografie ist ein bildgebendes diagnostisches Mittel zur Darstellung der Herzkrankgefäße, wodurch eventuelle Stenosen mit Kontrastmittel lokalisiert werden können (Bonzel et al. 2008). Dieses Verfahren gilt als GOLD-Standard der Koronardiagnostik und hat einen hohen Evidenzgrad bei Patienten mit CCS III und IV oder mit akutem Koronarsyndrom (Herold 2016). Von Vorteil ist, dass direkt eine Intervention am stenosierten

Koronargefäß, eine direkte Bildgebung mittels intravaskulärem Ultraschall oder eine dynamische Funktionsdiagnostik angeschlossen werden können. Die intrakoronare Dopplerflussmessung zur Feststellung der fraktionellen Flussreserve (FFR = fractional flow reserve) versucht visuell nicht eindeutige Befunde funktionell durch den Druckabfall über die Stenose zu objektivieren (Wijns et al. 2010). Eine Koronarstenose ist ab einer FFR von $< 0,8$ hämodynamisch relevant (De Bruyne et al. 2012).

1.2.6 Konservative Therapie

Neben einer Lebensstiländerung zählt der Verzicht auf Nikotin zu einer der wichtigsten Maßnahmen: Nikotinkarenz als präventive Maßnahme führt zu einer deutlichen Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, des Re-Infarkt-Risikos und der Blutfettwerte. Das 10-Jahres-Risiko kann um bis zu 50 % gesenkt werden (Erhardt 2009, Rigotti et al. 2013). Die Ziele der medikamentösen Therapie sind die Prävention von kardiovaskulären Ereignissen und Symptombefreiheit (Montalescot et al. 2013a). Mit u.a. Statinen, Antihypertonika und Antianginosa soll dies erreicht werden. Viele Studien konnten zeigen, dass eine Therapie mit Statinen zu einer signifikanten Senkung des LDL- und Cholesterinblutspiegels und konservativ zu einer Senkung der Progredienz der Arteriosklerose führt. Damit geht die Senkung der kardiovaskulären Mortalität einher. Die Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer kann die Mortalität von Patienten mit KHK signifikant senken, da sie der Thrombusbildung an der Plaque vorbeugt und dadurch die Gefahr akuter Koronarverschlüsse senkt (Insull 2009, Sacks et al. 1996).

1.2.7 Indikationen zur Koronarrevaskularisation

Die Indikation für eine Revaskularisation bei Patienten mit stabiler AP und mit nachgewiesener Ischämie oder einer FFR $< 0,80$ sind in Tabelle 4 dargestellt, genauso wie die jeweiligen Therapieverfahren (aus Gründen der

Einleitung

Übersichtlichkeit werden lediglich die Indikationen mit dem Empfehlungsgrad I aufgeführt):

Tabelle 4: Indikation zur Revaskularisation bei KHK.

ACB - OP = aortokoronare Bypassoperation; AP = Angina pectoris; Bev. = Bevorzugt; Empf. = Empfehlungsgrad; GE = Gefäßkrankung; LCA = linke Koronararterie; LM = linker Hauptstamm; LV = linker Ventrikel; LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; OMT = optimale medikamentöse Therapie; PCI = perkutane koronare Intervention. * = aufgelistet mit Empfehlungs- und Evidenzgrad (Kolh et al. 2014a, Windecker et al. 2014).

Ausmaß der KHK (funktionell/anatomisch)		Empf. – u. Evidenzgrad
Prognostische Indikation	Hauptstammstenose LCA > 50 %	I A
	Beteiligung proximale LCA > 50 %	I A
	2 - oder 3 - GE mit < 50 %iger Stenose und eingeschränkter LV-EF < 40 %	I B
	Nachgewiesenes großes Ischämieareal (> 10 % des LV)	I B
	Letztes verbleibendes, offenes Gefäß mit > 50 % Stenose	I C
Symptomatische Indikation	Jede Stenose mit > 50 % mit limitierender AP/AP-Äquivalent, die nicht auf OMT anspricht	I A
Indikationen für ACB-OP vs. PCI		
Subgruppe der KHK nach Anatomie	Bev. ACB*	Bev. PCI*
1-GE oder 2-GE ohne proximale LAD	IIb C	I C
1-GE oder 2-GE mit proximale LAD	I A	IIa B
3-GE, einfache Läsionen, komplett funktionelle Revaskularisation erreichbar mit PCI, SYNTAX-Score < 22	I A	IIa B
3-GE, einfache Läsionen, inkomplett funktionelle Revaskularisation erreichbar mit PCI, SYNTAX-Score > 22	I A	III A
LM (isoliert oder 1 GE, Ostium/Schaft)	I A	IIa B
LM (isoliert oder 1 GE, distale Bifurkation)	I A	IIb B
LM + 2-GE oder 3-GE, SYNTAX < 32	I A	IIb B
LM + 2-GE oder 3-GE, SYNTAX > 32	I A	III B

Liegt zusätzlich eine AP nach CCS III vor, sollte eine Revaskularisation innerhalb von zwei Wochen erfolgen (Windecker et al. 2014). Die Entscheidung wird in einer interdisziplinären Herzkonferenz gefällt. Der Syntax-Score, ein angiografischer Score, der die Komplexität einer KHK quantifiziert, kann zur Entscheidungsfindung herbeigezogen werden (Kolh et al. 2014a).

1.2.8 Interventionell

Eine perkutane koronare Intervention (PCI) ist ein nicht operatives, katheterbasiertes Verfahren zur Erweiterung von Koronarstenosen mittels Ballondilatation (Smith et al. 2006). Der Ballondilatation schließt sich in den meisten Fällen eine Stentimplantation an. Es stehen mehrere Stenttypen zur Auswahl: unbeschichtete Metallstents (BMS), medikamentenbeschichtete Stents (DES) und resorbierbare Polymerstents, ebenfalls medikamentenbeschichtet. Die Beschichtung der Stents erfolgt mit antiproliferativ wirksamen Substanzen (z.B. Immunsuppressiva wie Everolimus), um die Gefahr der In-Stent-Stenose zu vermindern (Bangalore et al. 2013). Die signifikant niedrigste Rate an In-Stent-Stenosen werden mit der neuen Generation der DES erzielt (Bangalore et al. 2012, Bangalore et al. 2013). Patienten mit Stenosen, die keine myokardialen Ischämien verursachen, also hämodynamisch nicht relevant sind und eine FFR > 0,8 haben, profitieren nicht von einer PCI mit DES, sondern von einer medikamentösen Therapie (De Bruyne et al. 2012).

1.2.9 Chirurgisch

Voraussetzungen für eine aortokoronare Bypassoperation, CABG (Coronary Artery Bypass Graft), sind der Nachweis suffizienter peripherer Koronararterien, die sich für eine Anastomose eignen, sowie ein funktionsfähiges Myokard im Revaskularisationsgebiet. (Wijns et al. 2010). Ziel ist die Überbrückung der Stenose mit einem autologen Transplantat (Graft). Als bestes Bypassmaterial hat sich hier die Arteria thoracica interna (IMA) erwiesen. Es stehen aber auch

weitere arterielle Grafts, wie die A. radialis, oder venöse Grafts, wie die Vena saphena magna, zur Verfügung (Kolh et al. 2014a). Der Vorteil der IMA-Bypässe ist, dass sie als in-Situ-Transplantat verwendet werden können, wodurch eine proximale Anastomose nicht notwendig ist (Kolh et al. 2014a). IMA-Bypässe zeigen nach 10 Jahren eine Offenheitsrate von > 90 % und sind den Venenbypässen, die eine 32-71 %-ige Offenheitsrate zeigen, überlegen (Herold 2016, Sabik et al. 2005). Bei der Verwendung beider Mammarien, sog. BIMA (bilateral internal mammary arteries)-Bypässe, zeigen die Patienten ein signifikant niedrigeres Mortalitätsrisiko und niedrigere Re-Operationsraten (Lytle et al. 1999). Da das Verfahren, insbesondere bei Diabetikern, insgesamt mit einer etwas höheren Rate an Wundheilungsstörungen einhergeht, kann das Risiko deutlich minimiert werden, indem die skelettierende Technik angewendet wird (Deo et al. 2013, Pevni et al. 2003, Sa et al. 2015). Je nach Art des Eingriffs, wie zum Beispiel beim Kombinationseingriff AKE und CABG, kommt die Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz. Bei MIDACAB (minimally invasive coronary artery bypass) oder OPCAB (Off-Pump coronary artery bypass)-Verfahren handelt es sich um Eingriffe ohne HLM am schlagenden Herzen.

1.3 Bedeutung von Risikoscores

Für die Herzchirurgie ist die perioperative Letalität ein wichtiger Indikator der Operationsqualität (Beckmann et al. 2002). Da jedoch die Zahl der Eingriffe an Hochrisikopatienten von Jahr zu Jahr zunimmt, ist die Letalität nur eine aussagekräftige Einflussgröße unter Voraussetzung der Einbeziehung des individuellen Risikoprofils des Patienten (Warner et al. 1997, Roques et al. 1999). Zur Kalkulation eines solchen Profils sind in der Herzchirurgie diverse Risikostratifizierungsmodelle von Nutzen, allen voran der EuroSCORE und der STS-Score (Metzler 2011). Der EuroSCORE I (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation I; ES I) ist ein Risikoscore, der anhand von 17

Risikofaktoren (patienten-, herz- und operationsabhängig) die perioperative Letalität bis zu 30 Tagen nach einem offen-herzchirurgischen Eingriff abschätzt (Metzler 2011). Das Risiko kann entweder via eines additiven Modells oder über einen später entwickelten logistische Score ermittelt werden (Roques et al. 2003). Da jedoch das Mortalitätsrisiko sowohl bei TAVI-Prozedur als auch bei Kombinationsreingriffen wie AKE + CABG überschätzt wurde, ist 2012 der EuroSCORE II (ES II) entwickelt worden (Basraon et al. 2011, Nashef et al. 2012, Parolari et al. 2009). Auch wenn der ES II etwas genauer die 30-Tage-Mortalität bei TAVI prognostiziert als der ES I oder der STS-Score, ist die Vorhersage dennoch nicht zufriedenstellend (Watanabe et al. 2013, Biancari et al. 2014). Der STS-Score (STS = Society of thoracic Surgeons) basiert ebenfalls auf der Untersuchung von Risikofaktoren, erfordert aber eine detailliertere Dateneingabe als der ES zur Berechnung. Des Weiteren können neben der Mortalität auch andere klinische Endpunkte wie die Morbidität errechnet werden (Shahian et al. 2009). Durch die Neuausrichtung des ES II kann dieser nun für kombinierte Eingriffe (AKE + CABG) als gleichwertig zum STS-Score angesehen und angewendet werden (Chalmers et al. 2013, Wang et al. 2016).

1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erfassung der Lebensqualität hat in den letzten Jahren sowohl in der alltäglichen Medizin wie auch in der Forschung zunehmend an Bedeutung gewonnen (Bech 1995). Dabei wird zwischen gesundheitsbezogener und krankheitsspezifischer Lebensqualität unterschieden. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann als ein multidimensionales Konzept verstanden werden, welches sich aus der subjektiven Wahrnehmung der Funktionsfähigkeit und dem psychischen Wohlbefinden des Betroffenen ergibt (Ellert et al. 2013). Der Short-Form-36 (SF-36) Fragebogen gehört zu einem der am häufigsten

international eingesetzten generischen Messinstrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und findet in unserer Studie Anwendung (Ellert et al. 2013, Bullinger et al. 1995). Dem gegenüber steht die krankheitsbezogene Lebensqualität, bei der die Erfassung bestimmter Symptome einer Krankheit im Fokus steht. Ein Beispiel zur Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualität ist der „Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire“, der bei Patienten mit Herzversagen eingesetzt wird (Riegel et al. 2002).

1.5 Patienten mit AS und KHK

Bei Patienten, die älter als 80 Jahre sind und eine AS aufweisen, stellt die KHK die häufigste Begleiterkrankung mit einer Prävalenz von 65 % dar (Ahad et al. 2017). Ursächlich hierfür ist eine ähnliche Pathogenese auf dem Boden degenerativ, arteriosklerotischer Vorgänge. Zudem lassen sich ähnliche Risikofaktoren wie männliches Geschlecht, Alter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und chronische Niereninsuffizienz identifizieren (Baumbach et al. 2016, Otto et al. 1999). Nach aktuellen Leitlinien ist die Indikation für eine totale Myokardrevaskularisation in Kombination mit einem AKE ab einer 50 %-igen Verlegung des Lumens einer Hauptstammarterie gegeben (Kolh et al. 2014b). Das über Jahre etablierte klassisch-operative Verfahren der CABG und AKE gilt nach wie vor als Therapieverfahren der Wahl (Mohr et al. 2014a). Bei Patienten, die einen chirurgischen AKE aufgrund einer AS erhalten, ist eine unbehandelte KHK mit einer höheren intraoperativen Mortalität, vermehrten postoperativen Myokardinfarkten und einem schlechteren Langzeitergebnis assoziiert (Griese et al. 2014). Da jedoch die Mortalität bei Hochrisikopatienten bezüglich dieses Kombinationseingriffs höher ist im Vergleich zum isolierten Klappenersatz, kommt für diese Patientengruppe der

Klappenersatz mittels TAVI alternativ in Betracht (Leon et al. 2010, Mohr et al. 2014b). Es bietet sich an, im Falle einer gleichzeitig vorliegenden KHK, was bei 75 % der TAVI-Patienten zutrifft (Goel et al. 2013), alle vorhandenen Therapieoptionen in Erwägung zu ziehen, da das Vorliegen einer KHK mit einem schlechteren klinischen Endpunkt vergesellschaftet ist (Abdel-Wahab et al. 2012). TAVI-Kandidaten können von einer präoperativen PCI profitieren, jedoch nicht jede KHK sollte primär mit einer PCI behandelt werden (Wenaweser et al. 2011, Abdel-Wahab et al. 2012). Handelt es sich um Stenosen mit hoher Komplexität, ist die chirurgische Revaskularisation die Therapie der Wahl (Mohr et al. 2013). Für diese Patienten ist die Revaskularisation mittels OPCAB und MIDCAB eine Möglichkeit, die extrakorporale Zirkulation und gegebenenfalls die totale Sternotomie, zu umgehen (Ahad et al. 2014). Die Kombination aus off-pump-Koronarrevaskularisation und TAVI, beides ohne HLM, könnte eine Alternative zur klassischen Bypassoperation und Aortenklappenersatz mit der HLM darstellen, um die Sterblichkeit und die Morbidität bei diesen Hochrisikopatienten zu senken.

1.6 Ziele der Arbeit

Der kathetergestützte Aortenklappenersatz hat sich zu einem Routineeingriff und zu einer Alternative für Hochrisikopatienten mit Aortenklappenstenose etabliert (Vahanian et al. 2012). Ebenso zeigen die minimalinvasiven Verfahren der Koronarchirurgie ohne Herz-Lungen-Maschine gleichwertige Ergebnisse im kurz - und langfristigen Verlauf (Shroyer et al. 2017). Während die isolierten Verfahren gut untersucht sind, gibt es für die Kombinationseingriffe an den Koronarien und der Aortenklappe fast keine vergleichenden Untersuchungen. Das Ziel dieser Arbeit ist, drei Kombinationsverfahren hinsichtlich der Mortalität,

Einleitung

der Haltbarkeit und Funktion der Aortenklappe und der Lebensqualität im mittel- und langfristigen Verlauf zu vergleichen. Patienten mit konservativer Therapie mittels Kombinationseingriff an der HLM wurden verglichen mit Patienten, die einzzeitig eine TAVI in Kombination mit einer Koronaroperation ohne HLM erhalten hatten. Patienten der dritten Gruppe hatten eine interventionelle Koronartherapie und eine TAVI zweizeitlich erhalten.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv: Ein- und Ausschlusskriterien

Das Patientenkollektiv umfasst alle Patienten mit einer Kombination aus Aortenklappenoperationen und Revaskularisierung, welche in einem Zeitraum von September 2008 bis Oktober 2015 aufgrund einer AS sowie einer KHK in der Herz - und Gefäßchirurgie des Robert-Bosch-Krankenhauses behandelt wurden. Diese Patienten wurden entsprechend ihrer Operationsmethode in drei Gruppen eingeteilt:

In Gruppe 1 wurden alle Patienten eingeschlossen, die mittels der konventionell chirurgischen Methode, AKE und CABG in gleicher Sitzung, und nicht vor dem Jahr 2008, versorgt wurden. Zudem wurde eine untere Altersgrenze von 75 Jahre festgelegt, um die Vergleichbarkeit zu den weiteren Gruppen zu ermöglichen.

In Gruppe 2 wurden Patienten eingeschlossen, die eine TA- oder Tao-TAVI in Kombination mit dem OPCAB oder MIDCAB-Verfahren in gleicher Sitzung erhielten.

Gruppe 3 umfasste alle Patienten, die eine interventionelle Aortenklappenoperation mittels TF- oder TA-TAVI erhalten hatten und maximal 12 Monate vor der TAVI mittels PCI revaskularisiert wurden. Die PCI war meist nicht im RBK, sondern in kardiologischen Abteilungen von zuweisenden Häusern durchgeführt worden. Da das TAVI-Verfahren im RBK im wesentlichen 2009 eingeführt wurde, ergeben sich unterschiedliche Einschlusszeiträume. Alle Patienten mit anderen kardiovaskulären Eingriffen, wie Mitralklappenoperationen und Karotis-TEA wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden die Daten von 626 Patienten ausgewertet. Daten von Patienten, die bereits vor dem Beginn des Follow-Up verstarben, wurden mit der Zustimmung der Angehörigen in die Auswertung miteinbezogen. An die lebenden Patienten wurden Einladungen zur Nachuntersuchung sowie ein SF-36-Fragebogen verschickt. Zudem wurden die Patienten über die Ziele der Studie aufgeklärt. Bei Patienten, die nicht zum Follow-Up erscheinen konnten, wurde der niedergelassene Kardiologe kontaktiert und die Übermittlung der aktuellen Befunde erbeten. Bei 34 Patienten konnte kein Kontakt hergestellt werden. Das „Lost-to-Follow-Up“ Ergebnis beträgt damit 5,4 %.

2.2 Operationstechnik

2.2.1 Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI)

Alle Eingriffe wurden im Robert-Bosch-Krankenhaus von einem interdisziplinären Team aus den Abteilungen der Herz- und Gefäßchirurgie und der Kardiologie durchgeführt. Die Patienten wurden im Vorhinein über das Verfahren aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung.

Drei unterschiedliche Klappentypen fanden in unserer Studie Verwendung: Die CoreValve[®] für den transfemorale sowie die JenaValve[®] für den transapikalen Zugangsweg als zwei selbstexpandierende Prothesen. Von der ballonexpandierten Klappenprothese wurden alle Entwicklungsstufen der Edwards-Klappen, das sind die Edwards SAPIEN[®], SAPIEN XT[®] und die SAPIEN 3[®] verwendet, welche sich sowohl für den transapikalen, als auch transfemorale Zugang eignen (Forrest 2012, Webb et al. 2006).

Unabhängig vom Zugangsweg ist der Ablauf der Implantation ähnlich. Ein Führungsdraht wird bis zur Aortenklappe vorgeschoben, so dass anschließend ein Ballonkatheter platziert werden kann. Vor jeder Prothesenimplantation kann

eine Ballonvalvuloplastie erfolgen, um die native Aortenklappe zu sprengen. Die Dilatation erfolgt unter „rapid pacing“ des Ventrikels. Beim „rapid pacing“ wird die Herzfrequenz über temporäre Schrittmachersonden auf ca. 180 Schläge/Minute erhöht, was eine Reduktion der Ejektionsfraktion zur Folge hat. Die korrekte Positionierung der Klappe erfolgt unter aortographischer Durchleuchtung oder transoesophagealer Ultraschallkontrolle mit anschließender Expansion unter Durchleuchtung. Die Sapien 3 und SAPIEN XT werden über eine Ballondilatation expandiert, die CoreValve ohne Ballon über den Rückzug des Katheters schrittweise entfaltet (Vahanian et al. 2008). Nach Entfernung des Drahtes wird zum Ausschluss einer Protheseninsuffizienz eine Echokardiografie durchgeführt. Sollte eine relevante paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz nachweisbar sein, kann diese durch Nachdilatation beseitigt werden. Die Freisetzung der JenaValve erfolgt in zwei Schritten: Nach Passage der nativen Aortenklappe werden die Positionsfühler freigesetzt (Schritt 1), anschließend erfolgt die Freisetzung des unteren Prothesenteils mit Fixation an den nativen Kuppen (Schritt 2). Anschließend erfolgt die komplette Freisetzung.

2.2.1.1 TF-TAVI

Bei der transfemorale Technik erfolgt der Zugang über die A. femoralis. Die Arterie wird zunächst perkutan oder chirurgisch freigelegt und eine Schleuse eingebracht. Der Führungsdraht wird eingeführt, passiert die Aortenklappe retrograd und wird bis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Anschließend wird der Ballonkatheter auf Höhe des Aortenannulus platziert und es wird das oben genannte Verfahren fortgesetzt. Bei perkutaner Punktion erfolgt der Verschluss der Punktionsstelle mit einem Arterienverschlussystem. Im RBK wird in ausgewählten Fällen die transfemorale TAVI-Implantation unter Lokalanästhesie durchgeführt.

2.2.1.2 TA-TAVI

Über eine ca. 4-6 cm Hautinzision im linken Submammärspalt eröffnet der Operateur mit einer antero-lateralen Minithorakotomie den Thorax im 5. Interkostalraum. Nach Eröffnung des Perikards werden temporäre Schrittmacherkabel auf einem gefäßfreien Areal platziert. Im Anschluss erfolgen eine doppelte Tabaksbeutelnaht am Apex der linksventrikulären Vorderwand und das Einbringen einer Schleuse in die linke Herzkammer. Ein Führungsdraht passiert antegrad die Aortenklappe und wird bis in die Aorta descendens vorgeschoben, über welchen dann die Klappensprengung und Prothesenimplantation erfolgen. Nach Einbringen der Thoraxdrainage erfolgt der schichtweise Verschluss der Wunde.

2.2.1.3 Tao-TAVI

Die isolierten Tao-TAVI kann über eine partielle kraniale Sternotomie als Zugangsweg durchgeführt werden. Bei den in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Kombinationsoperationen erfolgt die Operation über die komplette mediane Sternotomie. Nach Eröffnung des Perikards wird an der distalen Aorta ascendens mit einer Tabaksbeutelnaht die Schleuse eingebracht. Der Führungsdraht passiert die Aortenklappe retrograd und wird bis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Das oben genannte Verfahren schließt sich an. Nach Einbringen der Thoraxdrainage erfolgt der schichtweise Verschluss der Wunde.

2.2.2 OPCAB/MIDCAB

Da in Gruppe 2 unserer Studie die TAVI-Implantation als Kombinationsverfahren mit OPCAB oder MIDCAB durchgeführt wurde, folgt nun die Erläuterungen dieser Revaskularisationstherapien. Die Implantation der TAVI, die in Gruppe 2 ausschließlich über den transaortalen oder transapikalen Zugangsweg erfolgte, schließt sich der Revaskularisationstherapie an. In der Kombination einer Tao-TAVI mit simultanem OPCAB wurde die OP über eine

mediane Stenotomie ausgeführt. Lag eine Eingefäßerkrankung vor, wurde eine TA-TAVI mit MIDCAB via linksseitiger anterolateraler Minithorakotomie kombiniert (Vahanian et al. 2008). Bei der OPCAB Methode wird hinsichtlich der Operationsschritte wie bei der klassischen Methode (s.u.) vorgegangen. Da die HLM keine Anwendung findet, erfolgt die Revaskularisation am schlagenden Herzen.

Für das MIDCAB-Verfahren wird nur der RIVA (Ramus interventricularis anterior) mit der LIMA anastomosiert. Über eine anterolaterale linksseitige Minithorakotomie erfolgt zunächst die Revaskularisation, ebenfalls am schlagenden Herzen, ohne den Einsatz der HLM. Anschließend erfolgt die Implantation der TA-TAVI über denselben Zugang.

2.2.3 Chirurgischer Aortenklappenersatz und Koronarbypassanlage (AKE und CABG)

Es standen insgesamt fünf verschiedene Klappentypen zur Verfügung: Mit der Carpentier-Edwards Perimount® (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA), der St. Jude Medical Epic Stented Tissue Valve® und der Mitroflow with PRT® (Sorin Group, Saluggia, Italy) drei Stent-Bioprothesen. Bei den Stentless-Bioprothesen fiel die Wahl auf die Medtronic Freestyle® (Medtronic GmbH, Meerbusch, Germany) und die Sorin Freedom Solo® (Sorin Group, Saluggia, Italy). Als Bypass-Transplantate (Grafts) standen die Vena saphena magna als venöser, die linke und rechte IMA, LIMA (Left internal mammary artery) und RIMA (Right internal mammary artery) und die A. radialis als arterielle Grafts zur Verfügung (Herold 2016). Über eine mediane Sternotomie eröffnet der Operateur den Thorax. Sind die IMA die Transplantate der Wahl, müssen diese zunächst in skelettierter Technik von der Brustwand präpariert werden. Wird ein venöser Graft benötigt, erfolgt simultan die endoskopische Entnahme der V. saphena magna am Bein. Der Patient wird heparinisiert und es folgt der Anschluss an die HLM. Über die Kanülierung der Aorta und des rechten

Vorhofs wird eine extrakorporale Zirkulation hergestellt. Nach Abklemmen der Aorta ascendens wird mit Hilfe einer kardioplegen Lösung ein künstlicher Herzstillstand zum Schutz des Herzens während der Ischämiezeit herbeigeführt (Groesdonk et al. 2016). Des Weiteren kann der Patient einer systemischen Hypothermie ausgesetzt werden, um den Sauerstoffbedarf zu senken. Es folgt das Klemmen der ascendierenden Aorta und im Anschluss die Gabe der Kardioplegie, wodurch das Herz zum Stillstand kommt. Nach Evaluation einer geeigneten Anastomosenstelle wird der entsprechende Graft an die Koronararterie über eine End-zu-Seit-Anastomose, bei Anwendung mehrerer Bypässe auch Seit-zu-Seit, angenäht. Für den AKE wird die Aorta quer oberhalb der Klappenebene inzidiert und es erfolgt die Exzision der alten Klappen sowie das Entkalken des Anulus. Die Klappenprothese wird in den Klappenring eingenäht. Es folgt die Reperfusion des Herzens durch Lösen der Aortenklemme. Es werden temporäre Schrittmacherkabel auf das Endokard aufgenäht, sollte es im Verlauf zu Herzrhythmusstörungen kommen. Nach Entwöhnung von der HLM unter gleichzeitiger Aufwärmung des Patienten erfolgt die Dekanülierung und der Verschluss der Sternotomie.

2.2.4 Perkutane Koronarintervention (PCI) mit Stentimplantation

Für eine PCI wird ein Linksherzkatheter durchgeführt, der wie folgt abläuft: Als Gefäßzugang eignen sich jeweils die linke und rechte A. femoralis, radialis und brachialis. Nach sterilem Abdecken des Patienten punktiert der Untersucher das arterielle Gefäß via Seldingertechnik und legt eine Schleuse ein. Diese minimiert den Blutverlust und erlaubt einen atraumatischen Katheterwechsel. Über einen J-förmigen, weichen Führungsdraht wird unter Durchleuchtung der Katheter über den Aortenbogen bis vor die Koronarostien vorgeschoben. Nach Darstellung der Koronararterien und Identifikation der Stenosen wird der Führungsdraht über die Stenose in die Peripherie vorgeschoben. Über nachfolgender Einführung eines Ballonkatheters wird die Engstelle dilatiert und ein Stent zur Offenhaltung des Gefäßes und Gewährleistung des Blutflusses

platziert. Nach Beendigung der Intervention und Kontrolle erfolgt der Rückzug des Katheters und der Verschluss der Punktionsstelle mittels Druckverband oder arteriellen Verschlussystemen (Bonzel et al. 2008).

2.3 Materialerfassung und Auswertung

2.3.1 Präoperative klinische Parameter

Die klinisch relevanten Daten zum OP-Zeitpunkt wurden dem Gapit, ein Patienten-Daten-Management-System, entnommen. Zu diesen zählt das NYHA-Stadium, erfasst aus digitalisierten Patientenakten und durch die präoperativ erhobene Anamnese, kardiale Untersuchungsbefunde wie echokardiografische Daten, EKG, angiografische Voruntersuchungen sowie relevante Komorbiditäten. Zu nennen sind unter anderem das Vorliegen einer Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit, Myokardinfarkte in der Vorgeschichte, Lungenerkrankungen wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder Asthma bronchiale, Diabetes mellitus (DM) und die pulmonale und arterielle Hypertonie. Des Weiteren wurden folgende präoperative Laborparameter zur Risikostratifizierung erhoben: Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und Gerinnungsparameter wie INR und aPTT. Das perioperative Mortalitätsrisiko wurde präoperativ mithilfe des EuroSCORE errechnet.

2.3.2 Intraoperative Daten

Als relevante intraoperative Daten werden solche definiert, die den Verlauf des Eingriffs optimal widerspiegeln. Hierzu gehören z.B. die Operationsdauer, und bei Verwendung einer HLM die Dauer der Bypass- und Aortenklammzeit sowie die Art der Klappenprothese.

2.3.3 Postoperative Daten

Zur Beurteilung des frühpostoperativen Verlaufs wurden die Daten anhand der VARC-2 (= Valve Academic Research Consortium 2) Kriterien verglichen. Obgleich es sich bei diesen Kriterien um standardisierte Definitionen klinischer Endpunkte nach TAVI handelt, haben wir uns entschlossen, auch die Patientengruppe 1 und 2 nach diesen Kriterien zu bewerten, da diese die potenziellen Komplikationen am systematischsten wiedergeben (Kappetein et al. 2012). Da der Operationszeitpunkt von einigen Patienten aus Gruppe 1 vor dem Publikationsjahr (2012) der VARC-Kriterien liegt, ist darauf hinzuweisen, dass einige Parameter wie die Blutungs-, Gefäß- und kardiale Komplikationen retrospektiv so gut wie möglich eingepflegt wurden, um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen.

Ein akutes Nierenversagen (ANV) wurde anhand der AKIN-Stadien klassifiziert. Nach AKIN (Acute Kidney Injury Network) handelt es sich um ein ANV, wenn innerhalb von 48 Stunden eine abrupte Verschlechterung der Nierenfunktion in Form von Kreatinin-Anstieg und Oligo- oder Anurie zu vermerken ist (Cruz et al. 2009, Thomas et al. 2015).

Zur Quantifizierung eines postoperativen Myokardinfarktes wurden innerhalb von 72 Stunden mehrmals kardiospezifische Laborwerte erhoben. Im Laufe der Jahre hat sich die Diagnostik weiterentwickelt, so wurde je nach Zeitpunkt der Operation das Troponin I, Troponin T oder das hochsensitive Troponin T-hs, sowie CK und CK-MB entnommen und der höchste Wert notiert. Bei allen Laborwerten griffen wir auf die Normwerte des Labors des RBK zurück. Die unterschiedlichen Troponin-Normwerte sind:

- Troponin I < 0,16 µg/l
- Troponin T < 0,03 ng/ml
- Troponin T-hs < 14 pg/ml

Die Blutungskomplikationen wurden anhand des Transfusionsbedarfs von Erythrozytenkonzentraten (EK) festgemacht. Neben den für die VARC-2-Kriterien relevanten Daten wurden noch die Liegezeiten auf der Intensiv- und der Überwachungsstation erhoben.

Trat bei Patienten postoperativ eine neurologische Symptomatik auf, wurde eine Computertomographie des Kopfes (cCT) durchgeführt.

2.3.4 Follow-Up

Alle Patienten, die sich im Zeitraum Januar 2008 bis Oktober 2015 im RBK den Eingriffen TAVI, TAVI + OPCAB/MIDCAB oder AKE+CABG unterzogen, erhielten ein Schreiben, welches eine Einladung zu einer Follow-Up-Untersuchung im Hause und die Aufklärung über die Studie enthielt. Des Weiteren lag ein SF-36-Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität sowie ein frankierter Rückumschlag mit Bitte um Rückantwort bei.

Die dadurch erfassten Follow-Up Daten wurden in fünf Nachuntersuchungszeiträume eingeteilt (Abbildung 4). Die Echokardiografie bei Entlassung wird als Startpunkt der Untersuchungen im Rahmen des Follow-Up gesehen und wird als Zeitraum eins gezählt, auch wenn es sich eher um einen Zeitpunkt als -raum handelt. Alle Nachuntersuchungen, die vom Zeitpunkt der Entlassung bis einschließlich Tag 365, also im ersten postoperativen Jahr, stattfanden, zählen zum Nachuntersuchungszeitraum zwei. Die erste Follow-Up Untersuchung in diesem Zeitraum fand meist in der Anschlussrehabilitationseinrichtung statt. Demzufolge werden nun alle Untersuchungsergebnisse des zweiten (Tag 366 - 730), dritten (Tag 731 - 1095) und vierten (Tag 1096 - 1461) Jahres zusammengefasst, welche die Zeiträume 3 - 5 bilden. Die Untersuchungen in diesen Zeiträumen fanden entweder beim niedergelassenen Kardiologen oder im RBK im Rahmen dieser Studie statt. In den Jahren 5 bis 9 (Tag 1462 - 2923) nach Initialoperation liegen lediglich Nachuntersuchungsergebnisse für Gruppe 1 vor, da als Einschlusskriterium Eingriffe (AKE + CABG) ab dem Jahr 2008 festgelegt

Material und Methoden

wurden, um eine hinreichende Datenmenge zu erlangen. Diese Ergebnisse wurden nicht miteinbezogen. Da der Kombinationseingriff TAVI + OPCAB/MIDCAB oder eine PCI innerhalb von 12 Monaten aber erst ab dem Jahr 2012 im Robert-Bosch-Krankenhaus eingeführt wurde, liegen demzufolge keine Ergebnisse der Gruppen 2 und 3 in den Jahren 5 bis 9 post-OP vor, die zu einem Vergleich herangezogen werden könnten.

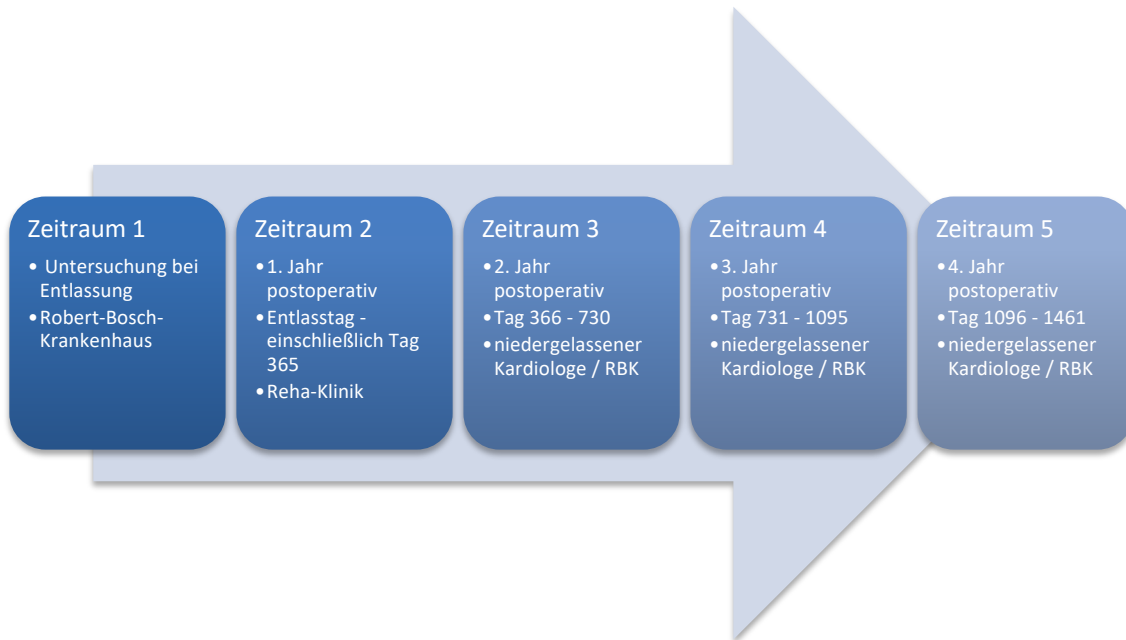


Abbildung 4: Einteilung und Beschreibung der Follow-Up Zeiträume.
RBK = Robert-Bosch-Krankenhaus.

Die Nachuntersuchung, die im Rahmen der Studie im RBK durchgeführt wurden, liefen standardisiert ab:

- Anamnese für kardiospezifische Symptome:
 - Dyspnoe
 - Erhebung des NYHA-Stadiums
 - AP-Beschwerden
 - Beinödeme
 - Schmerzen am Sternum/an der Operationsstelle
 - Müdigkeit

- Frage nach Rehospitalisation und aktueller Antikoagulation
- Blutentnahme mit Erfassung folgender Parameter:
 - o Troponin T-hs
 - o NT-pro-BNP
 - o Kreatinin/GFR
 - o INR/aPTT
- Transthorakale Echokardiografie (Parameter siehe 2.3.5)

2.3.5 Echokardiografische Daten

Bei der transthorakalen echokardiografischen Untersuchung wurden folgende Parameter erhoben:

Linker Ventrikel:

- Visuelle Kontraktilität
- Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD) und Septumdicke in der Diastole (IVSD) zur Beurteilung einer linksventrikulären Hypertrophie in 2D-Darstellung
- Ejektionsfraktion nach der biplanen Scheibchensummationsmethode (modifiziert nach Simpson) zur Erfassung der systolischen linksventrikulären Funktion (Baumgartner et al. 2009); nach Teichholz bei erschwerter apikaler Anlotung

Aortenklappe:

- Δp_{\max} , Δp_{mean} , v_{\max} mit dem CW-Doppler zur Identifikation einer Stenose
- Regurgitation über der AK im Farbdoppler als Zeichen einer AI
- Beurteilung der Klappenmorphologie

Weitere Evaluation von Klappenvitien.

Die Bewertung erfolgte anhand von folgenden Normwerten (siehe Tabelle 5 und 6):

Tabelle 5: Linksventrikuläre Funktion nach Ejektionsfraktion.
(Buck et al. 2009)

Ejektionsfraktion	Linksventrikuläre Funktion
> 55 %	Hyperkinetisch, normal
45 – 54 %	leichtgradig eingeschränkt
30 – 44 %	mittelgradig eingeschränkt
< 30 %	hochgradig eingeschränkt

Tabelle 6: Klassifizierung der Aortenklappenstenose.

Δp_{mean} = mittlerer transvalvulärer Gradient; KÖF = Klappenöffnungsfläche; v_{max} = mittlere transvalvuläre Geschwindigkeit (Lang et al. 2015, Buck et al. 2009).

Grad	Δp_{mean} [mmHg]	v_{max} [m/s]
Leichte AS	< 20	2,6 – 2,9
Mittlere AS	20-40	3,0 – 4,0
Schwere AS	> 40	> 4,0

2.4 Der SF-36 Fragebogen

2.4.1 Aufbau des SF-36-Fragebogens

Der Short Form - (SF) 36 Fragebogen ist ein Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und subjektiven Gesundheitsauffassung. Die 36 Items sind acht Dimensionen zugeordnet. Die Antwortmöglichkeiten sind in zwei - bis sechsfacher Form abgestuft. Er kann für Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren eingesetzt werden (Bullinger et al. 1998).

In Tabelle 7 sind die verschiedenen Dimensionen und ihre Beschreibung aufgeführt. Die Dimension 1 - 4 repräsentieren die körperliche, die Dimensionen 5 - 8 die psychische Gesundheit.

Tabelle 7: Itemzahl, Merkmalsausprägung und Beschreibung der acht Dimensionen.
(Bullinger 1996)

Skala-Nr.	Skala	Item-anzahl	Merkmals-ausprägung	Beschreibung der Skala
1	Körperliche Funktionsfähigkeit	10	21	Ausmaß, wie stark körperliche Aktivitäten wie Gehen, Treppensteigen, Selbstversorgung, Heben, Bücken, mittelschwere oder anstrengende Tätigkeit durch den Gesundheitszustand beeinträchtigt sind.
2	Körperliche Rollenfunktion	4	5	Ausmaß der Beeinträchtigung des körperlichen Gesundheitszustands auf Arbeit und/oder andere tägliche Aktivitäten
3	Körperliche Schmerzen	2	11	Ausmaß und Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit innerhalb und außerhalb des Hauses.
4	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	5	21	eigenständige Beurteilung der Gesundheit, einschließlich des aktuellen Gesundheitszustandes, Widerstandsfähigkeit und zukünftiger Erwartungen.
5	Vitalität	4	21	Subjektive Beurteilung eigener Vitalität (voller Schwung und energiegeladen oder müde und erschöpft)
6	Soziale Funktionsfähigkeit	2	9	Beeinträchtigung der normalen, sozialen Aktivitäten durch körperliche und emotionale Gesundheit
7	Emotionale Rollenfunktion	3	4	Bewertung des Ausmaßes, in wieweit

Material und Methoden

				emotionale Probleme die Arbeit und alltäglichen Aktivitäten beeinträchtigen.
8	Psychisches Wohlbefinden	5	26	Allgemeine psychische Gesundheit einschließlich Angst, Depressionen, verhaltensbezogene und emotionale Kontrolle und allgemeine positive Gestimmtheit.

2.4.2 Erhebung der Daten des SF-36-Fragebogens

Das Zusenden des Fragebogens erfolgte via Post, gemeinsam mit der Einladung zur Nachuntersuchung sowie einer Erläuterung der Studie. Ein frankierter Rückumschlag wurde beigelegt. Für einige Patienten, die unter einer schwerwiegenden Grunderkrankung wie Demenz, Morbus Parkinson litten oder bei denen eine Sprachbarriere vorlag, war das Ausfüllen des Fragebogens erschwert oder nicht möglich. Für jedwede Schwierigkeit standen wir telefonisch zur Verfügung.

2.4.3 Auswertung des SF-36-Fragebogens

Für die Auswertung des Fragebogens werden für jede Skala die den Antworten speziell zugeordneten Punktescores aufaddiert. Hierfür steht ein Auswertungsprogramm zur Verfügung. Die Auswertung ist nur möglich, wenn nicht mehr als 50 % der Werte bzw. nicht mehr als 25 % der Daten fehlen. Sollte dies der Fall sein, können fehlende Werte durch die Mittelwerte ersetzt werden. Durch Transformation der acht Dimensionen in eine Werteskala von 0-100 wird eine Vergleichbarkeit der Skalen, auch über verschiedene Subgruppen hinweg, hergestellt. Hohe Werte entsprechen prinzipiell einem subjektiv besseren Gesundheitszustand. Aus den Skalen 1-4 kann ein körperlicher, aus den Skalen 5-8 ein psychischer Summenwert errechnet werden.

Die Auswertung des Fragebogens erfolgt in drei Stufen (Bullinger et al. 1998):

1. Umkodierung und Rekalibrierung von 10 der 36 Items: Ableitung der Itemwerte, damit die acht Skalenwerte berechnet werden können.
2. Berechnung der Skalenrohwerte: durch Addition der Itemwerte einer Skala wird die algebraische Summe aus allen Itemwerten der jeweiligen Skala erstellt.
3. Transformation der Skalenwerte: Umrechnung der Skalenrohwerte in eine Skala von 0 bis 100 unter Anwendung folgender Formel:

$$\frac{(\textit{tats\u00e4chlicher Rohwert} - \textit{niedrigster m\u00f6glicher Rohwert}) \times 100}{\textit{m\u00f6gliche Spannweite der Rohwerte}}$$

2.4.4 Additive operationsassoziierte Fragen

Zu den standardisierten Fragen des SF-36 Bogens stellten wir den Patienten noch f\u00fcnf zus\u00e4tzliche, klinisch relevante Fragen. Diese k\u00f6nnen mit der Operation und dem postoperativen Verlauf in Verbindung gebracht werden. So wird z.B. evaluiert, ob nach der Operation eine Blutung oder ein Schlaganfall aufgetreten ist, die Operationsnarbe als st\u00f6rend empfunden wird oder der Patient ein subjektiv neu aufgetretenes Herzger\u00e4usch im Sinne eines Klicken h\u00f6rt. Der komplette Fragebogen ist im Anhang angef\u00fcgt.

2.5 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden mithilfe des Statistikprogrammes IBM SPSS Statistics Version 24 f\u00fcr Mac (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ausgewertet. Dieses Programm steht Studenten der Eberhard Karls Universit\u00e4t T\u00fcbingen zur freien Verf\u00fcgung.

Die qualitativen Daten wurden mittels Kreuztabellen und die Signifikanz mittels des Pearson-Chi-Quadrat Test oder des Exakten Fischer-Test errechnet. Bei den quantitativen Daten wurde zunächst überprüft, ob diese einer Normalverteilung entsprechen. Das hierbei verwendete statistische Mittel war die Darstellung von Histogrammen mit Aufzeichnung einer Normalverteilungskurve. Schiefe und Kurtosis wurden zur Beurteilung ebenfalls berechnet. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Werte zwischen -1 und + 1 liegen, sodass eine Normalverteilung anzunehmen war. Die Ergebnisse der normalverteilten Daten werden als Mittelwert und Standardabweichung (Mittelwert \pm SD) angegeben. Für die Signifikanztestung wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (=ANOVA) angewandt. Der Median und die Interquartilsabstände (* = Median (IQR 1. - 3. Quartile)) kamen bei nicht-normalverteilten Daten zur Anwendung. Mittels des Kruskal-Wallis-Tests, ein nicht-parametrisches Verfahren bei unabhängigen Stichproben, wurde die Signifikanz nachgewiesen. Bei allen Signifikanztesten wurde zuvor eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ (5 %) als Signifikanzniveau festgelegt. Zur Überlebenszeitanalyse sowie Freiheit von Rehospitalisation wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt. Dieses Verfahren wird zur Schätzung von Überlebenswahrscheinlichkeiten angewendet. Um jedoch zu zeigen, dass sich die Überlebenschancen zwischen den drei Gruppen signifikant unterscheiden, muss ein statistischer Test eingesetzt werden (Kropf et al. 2016). Die Verwendung des Log-Rank-Test, ein nicht-parametrisches Verfahren, ist hier das Mittel der Wahl und stellt sicher, dass das Mortalitätsrisiko in den Gruppen verschieden ist (Ziegler et al. 2007). Um den Einfluss von Variablen auf das Überleben zu überprüfen, wird die Cox-Regression und das Hazard-Ratio berechnet. Die Cox-Regression dient zur Modellierung von Überlebenszeiten. Das Hazard-Ratio ist ein deskriptives Maß zum Vergleich von Überlebenszeiten. Die Cox-Regression wird auch „proportional hazards regression“ oder „Cox potential Hazard Analysis“ (CoxPH-Analysis) genannt, da sie die Konstanz des Hazard-Ratio über die Zeit voraussetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst insgesamt 718 Patienten, welche in einem Zeitraum von September 2008 bis Oktober 2015 aufgrund einer Aortenklappenstenose sowie einer koronaren Herzerkrankung in der Herz - und Gefäßchirurgie des Robert-Bosch-Krankenhauses mit einer Kombinationsbehandlung beider Krankheitsbilder behandelt wurden (siehe Abbildung 5). Gruppe 1 (n = 481) beinhaltet alle Patienten, die mittels der konventionell chirurgischen Methode, also einem AKE sowie einem CABG mit HLM in gleicher Sitzung, versorgt wurden. Es wurden insgesamt 17 Patienten aus der Gruppe ausgeschlossen, womit sich die finale Zahl der Patienten auf n = 464 beläuft. Zu den Ausschlusskriterien zählten bei 14 Patienten ein zusätzlicher herzchirurgischer Eingriff wie ein Mitralklappenersatz oder -rekonstruktion, bei einem Patienten eine simultane TEA der Karotiden, bei einer Patientin, die einen isolierten AKE erhalten sollte und bei der sich erst durch einen iatrogenen Verschluss eines Koronarostiums die Notwendigkeit einer Myokardrevaskularisation ergab und eine Patientin, die sich lediglich mit einer Koronarsklerose präsentierte. Zur zweiten Gruppe wurden 52 Patienten gezählt, deren AS mittels TAVI und die KHK mit dem OPCAB oder MIDCAB-Verfahren behandelt wurden. Es erfolgte der Ausschluss von zwei Patienten, bei welchen intraoperativ beschlossen wurde, eine ursprünglich geplante MIDCAB nicht zu vollziehen. Für Gruppe 3 wurden 185 Patienten gescreent, die sich ausschließlich einer interventionellen Versorgung mittels TF- oder TA-TAVI im Robert-Bosch-Krankenhaus unterzogen haben. Die KHK wurde mit einer vorangegangenen PCI mit Stent-Implantation therapiert. Zwischen diesen beiden Verfahren wurde eine Zeitspanne von maximal 12 Monaten akzeptiert. Insgesamt wurden 73 Patienten aus dieser Gruppe ausgeschlossen. Bei 59 lag der Zeitpunkt der PCI außerhalb des definierten Zeitraums von 12 Monaten, ein

Ergebnisse

Patient wurde zusätzlich mit einem Mitralklappenersatz behandelt und vier präsentierten sich lediglich mit einer Koronarsklerose. Neun Patienten, die innerhalb von 12 Monaten eine PCI, eine TAVI und eine MIDCAB bekommen haben, wurden aus dieser Gruppe aus- und in Gruppe 2 eingeschlossen. Bei drei Patienten wurde intraoperativ aufgrund einer nicht tragbaren Protheseninsuffizienz nach TAVI zu einem konventionellen AKE gewechselt. Diese Patienten werden weiterhin in Gruppe 3 betrachtet, da diese Entscheidung als Intention-to-treat angesehen wird. Schlussendlich wurden 92 Patienten aufgrund der oben genannten Kriterien von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 626 Patienten in der Studie ausgewertet. Daten von 106 Patienten, die bereits vor Beginn des Follow-Up verstorbenen waren, wurden mit der Zustimmung der Angehörigen in die Auswertung einbezogen. Insgesamt wurden 520 Einladungen mit SF-36-Fragebogen verschickt. Bei 102 Patienten erreichte uns die Nachricht vom Tode erst nach dem Anschreiben und vier Patienten verstarben nach ihrer Teilnahme noch im Studienverlauf. Die Zahl der verstorbenen Patienten beläuft sich also auf insgesamt 212. So meldeten sich von 418 möglichen Patienten 384 zurück. 286 beantworteten den Fragebogen, was einer Rücklaufquote von 68,4 % entspricht. Der Einladung zur Nachuntersuchung im RBK kamen 112 Patienten nach. Es liegen insgesamt Follow-Up-Daten von 244 Patienten vor. Bei Patienten mit einer erfolgreichen Briefzustellung aber fehlender Rückmeldung wurde sich telefonisch nach ihrem Befinden erkundigt, eine Kurzanamnese zur kardialen Symptomen durchgeführt und eine erneute Einladung zur Nachuntersuchung ausgesprochen. Bei Patienten, die lediglich den Fragebogen zurücksendeten, wurde der niedergelassene Kardiologe kontaktiert und die aktuellsten Echobefunde angefordert. Bei 34 Patienten konnte der Brief nicht zugestellt und der aktuelle Wohnsitz nicht ermittelt werden. Das „Lost-to-Follow-Up“ Ergebnis beträgt damit 5,4 %.

Ergebnisse

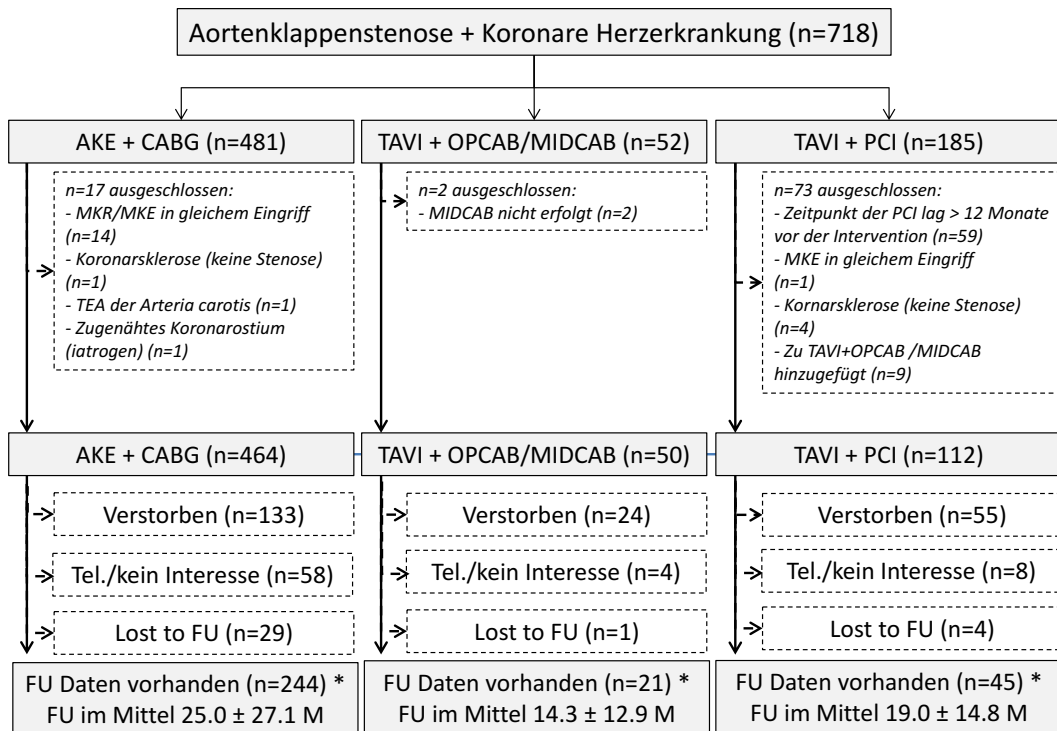


Abbildung 5: Übersicht über das Patientenkollektiv im Verlauf der Studie.

* Bei der Gesamtzahl der Follow-Up Daten wurden bereits 4 Patienten, die nach ihrer Rückmeldung im Studienverlauf verstorben sind, abgezogen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind diese hier nicht aufgeführt. CABG = Coronary Artery Bypass Graft; FU = Follow-Up; M = Monate; MIDCAB = Minimally Invasive Coronary Artery Bypass; MKE = Mitralklappenersatz; OPCAB = Off-pump coronary artery bypass; PCI = Perkutane koronare Intervention; SAVR = Surgical Aortic Valve Replacement; TAVI = Transcatheter Aortic Valve Implantation; TEA = Thrombendarteriektomie, Tel. = Telefonat.

3.2 Vergleich der präoperativen Daten

Tabelle 8 fasst alle präoperativen demografischen Daten zusammen. Das durchschnittliche Alter aller Patienten beläuft sich auf 79,42 Jahre. Das Alter der Patienten in OP-Gruppe 1 ist durchschnittlich 78,69 Jahre. Im Vergleich dazu ist das Durchschnittsalter von 82,10 Jahre bei Gruppe 2 und 81,28 Jahre bei

Ergebnisse

Gruppe 3 signifikant höher ($p < 0,001$). Im Hinblick auf das Geschlecht ergibt sich folgende Verteilung: bei 63,9 % handelt es sich um männliche, bei 36,1 % um weibliche Probanden. Somit ergibt sich eine Verteilung von männlich zu weiblich von ca. 3 : 1. Abbildung 6 zeigt die Geschlechterverteilung innerhalb der OP-Gruppen:

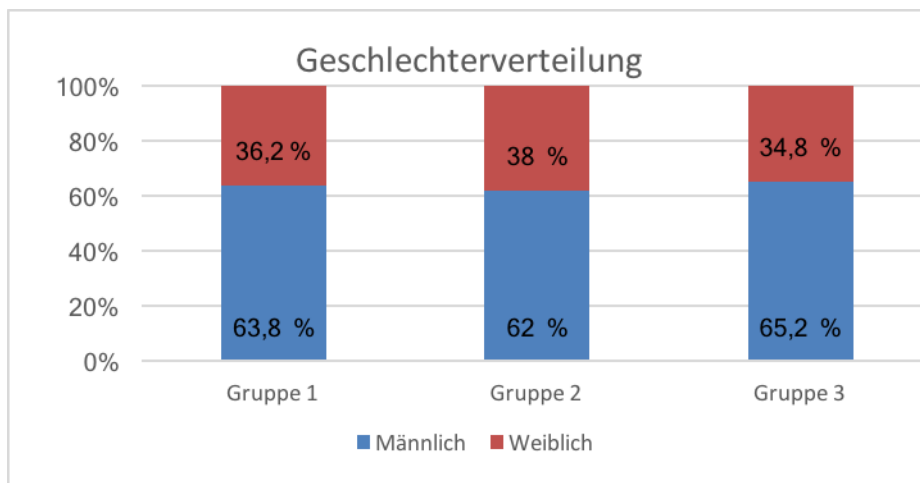


Abbildung 6: Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen.

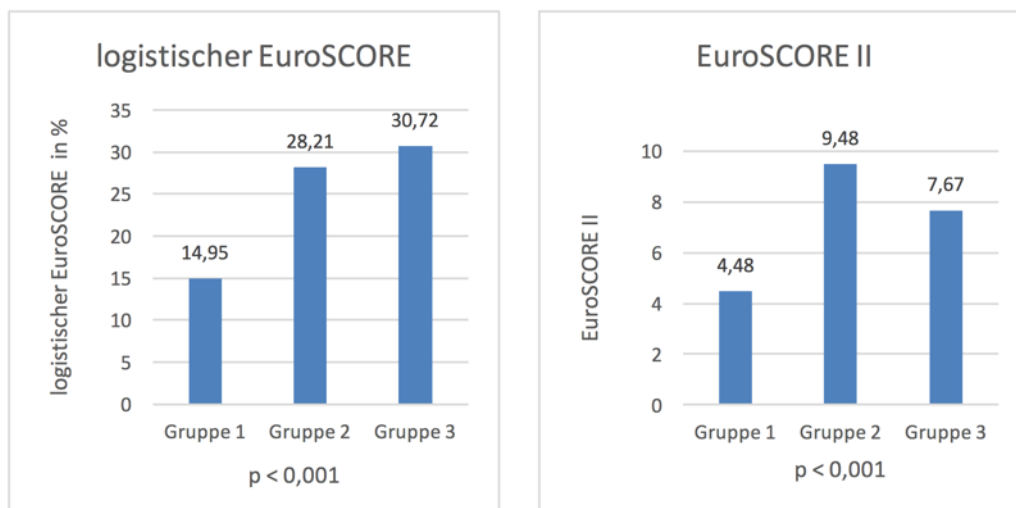


Abbildung 7: Logistischer EuroSCORE und EuroSCORE II für alle Gruppen.

Ergebnisse

Die Höhe des logistischen EuroSCORE und des EuroSCORE II (Abbildung 7) unterscheidet sich zwischen den Gruppen. Beide Scores waren in Gruppe 2 und 3 höher als in Gruppe 1 (siehe Abbildung 7 und Tabelle 8). Dieses Ergebnis ist hochsignifikant.

Bezüglich der demografischen Patientendaten ergibt sich folgendes Bild: Gruppe 2 zeigt den prozentual höchsten Anteil an behandlungspflichtigem Diabetes. Ferner liegt bei beiden TAVI-Gruppen (Gruppe 2 und 3) gegenüber Gruppe 1 häufiger eine chronische Niereninsuffizienz und eine Dialysepflichtigkeit vor. Bei den präoperativen Laborwerten lässt sich nahezu keine Diskrepanz feststellen. Gruppe 1 präsentiert sich mit einem Kreatinin von 1,0 mg/dl und einer GFR von 73 ml/min im Durchschnitt mit den besten Nierenretentions- und funktionsparametern ($p < 0,001$).

Hinsichtlich des NYHA-Stadiums zeigen sich zwischen den drei Gruppen signifikante Unterschiede. In Gruppe 1 ist eine relativ homogene Verteilung der Patienten auf Stadium II (37,1 %) und Stadium III (43,3 %) zu vermerken. Gruppe 2 und 3 haben einen höheren Patientenanteil mit NYHA III und IV. Gruppe 2 hat mit 30,0 % den größten Anteil von Patienten mit NYHA Stadium IV.

In Gruppe 1 leiden nur 27,6 % der Patienten unter einer pulmonalen Hypertonie, in Gruppe 2 und 3 hingegen sind mehr als 50 % der Patienten daran erkrankt. Ein weiterer Unterschied zeigt sich in Gruppe 2 bezüglich des Auftretens eines Myokardinfarktes innerhalb eines Zeitraums von 90 Tagen vor OP. Bei 32,0 % der Patienten traf dies zu und somit häufiger als bei Gruppe 1 (16,8 %) und 3 (20,5 %). Dieses Ergebnis erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. War bei einem Patienten bereits ein oder mehrere kardiochirurgische Eingriffe erfolgt, wurde die Operation als kardiale Reoperation gewertet. Dies traf am häufigsten auf Gruppe 3 zu. Zu den Voroperationen wurden operative Revaskularisationen, Klappenoperationen und Eingriffe an der thorakalen Aorta gezählt.

Ergebnisse

Tabelle 8: Demographische Daten der Patienten aufgeteilt nach den OP-Gruppen.

AKE = Aortenklappenersatz; BMI = Body-Mass-Index; CABG = Coronary artery bypass graft; CNI = chronische Niereninsuffizienz; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GE = Gefäßerkrankung; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; INR = International Normalized Ratio; KHK = koronare Herzerkrankung; LE = Lungenerkrankungen; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; NYHA = New York Heart Association; OAD = Orale Antidiabetika; OPCAB = off-pump coronary artery bypass; PAP_{Sys} = pulmonal-arterieller systolischer Druck; PCI = Perkutane koronare Intervention; SR = Sinusrhythmus; TAVI = Transcatheter Aortic Valve Implantation; TIA = transitorisch ischämische Attacke; VHF = Vorhofflimmern;

Mittelwert ± SD; * = Median (IQR 1.- 3. Quartile)

	Gruppe 1: AKE+CABG (n=464)	Gruppe 2: TAVI+OPCAB (n=50)	Gruppe 3: TAVI+PCI (n=112)	p-Wert
Alter [Jahren]	78,69 ± 3,09	82,10 ± 4,25	81,28 ± 5,70	< 0,001
weiblich	168 (36,2 %)	19 (38,0 %)	39 (34,8 %)	0,923
BMI [kg/m²]	27,16 ± 3,79	26,14 ± 4,70	25,96 ± 3,93	0,011
EuroSCORE I *	9,22 (8 - 12)	12 (11 - 14)	12 (11 - 15)	< 0,001
EuroSCORE I [%] *	14,95 (8,67 - 27,65)	28,21 (21,22 - 44,30)	30,72 (21,81 - 48,96)	< 0,001
EuroSCORE II *	4,48 (2,70 - 7,42)	9,48 (5,78 - 14,95)	7,67 (5,34 - 13,45)	< 0,001
EuroSCORE I über 40?	51 (11,0 %)	14 (28,0 %)	38 (33,9 %)	< 0,001
Kardiale Reoperation				< 0,001
- Nein	443 (95,5 %)	49 (98,0 %)	74 (66,1 %)	
- Ja, erste	19 (4,1 %)	1 (2,0 %)	35 (31,3 %)	
- Ja, zweite	1 (0,2 %)	0 (0 %)	2 (1,8 %)	
- Ja, dritte	1 (0,2 %)	0 (0 %)	1 (0,9 %)	
Dialyse präoperativ?	9 (1,9 %)	4 (8,0 %)	7 (6,3 %)	0,014
Kompensierte CNI	112 (24,1 %)	22 (44,0 %)	49 (43,8 %)	< 0,001
Kreatinin [mg/dl]*	1,0 (0,80 - 1,20)	1,15 (0,90 - 1,53)	1,10 (0,90 - 1,60)	< 0,001
GFR [ml/min]*	73 (56 - 87)	60 (43 - 78)	60 (44 - 76)	< 0,001
Diabetes mellitus				0,318
- Nein	284 (61,2 %)	31 (62,0 %)	79 (70,5 %)	
- Diät	31 (6,7 %)	0 (0 %)	7 (6,3 %)	
- OAD	93 (20,0 %)	12 (24,0 %)	13 (11,6 %)	
- Insulin	55 (11,9 %)	7 (14,0 %)	13 (11,6 %)	

Ergebnisse

Lungen- erkrankungen				0,030
- Nein	408 (88,1 %)	41 (82,0 %)	86 (76,8 %)	
- COPD	38 (8,2 %)	5 (10,0 %)	17 (15,2 %)	
- Andere LE	17 (3,7 %)	4 (8,0 %)	9 (8,0 %)	
Neurologie				0,675
- Apoplex	39 (8,4 %)	6 (12,0 %)	14 (12,5 %)	
- TIA	7 (1,5 %)	1 (2,0 %)	2 (1,8 %)	
KHK				0,570
- 1-GE	105 (22,6 %)	8 (16,0 %)	29 (25,9 %)	
- 2-GE	147 (31,7 %)	14 (28,0 %)	34 (30,4 %)	
- 3-GE	212 (44,7 %)	28 (56,0 %)	49 (43,8 %)	
NYHA				< 0,001
- I	34 (7,3 %)	1 (2,0 %)	0 (0 %)	
- II	172 (37,1%)	7 (14,0 %)	10 (8,9 %)	
- III	201 (43,3 %)	27 (54,0 %)	73 (65,2 %)	
- IV	57 (12,3 %)	15 (30,0 %)	29 (25,9 %)	
Myokardinfarkt 90 Tage vor OP	78 (16,8 %)	16 (32,0 %)	23 (20,5 %)	0,116
Rhythmus präoperativ?				0,819
- SR	281 (61,0 %)	30 (60,0 %)	62 (55,4 %)	
- VHF	133 (28,9 %)	15 (30,0 %)	35 (31,3 %)	
- Sonstiges	47 (10,2 %)	5 (10,0 %)	15 (13,4 %)	
Pulmonale Hypertonie [PAP_{sys} über 30 mmHg]*	128 (27,6 %)	27 (54,0 %)	62 (55,4 %)	< 0,001

Bezüglich des kardiologischen Profils zeigt Gruppe 2 eine durchschnittliche LV-EF von 48,32 %. Auch Gruppe 3 zeigt mit 51,34 % eine niedrigere EF als die Gruppe 1 (55,72 %). Somit zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich mit $p < 0.001$. Weitere herzspezifische Parameter können Tabelle 9 entnommen werden.

Ergebnisse

Tabelle 9: Herzspezifische präoperative Parameter.

LV – EF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; KÖF = Klappenöffnungsfläche; Δp = transvalvulärer Druckgradient.

Mittelwert \pm SD; * = Median (IQR 1. - 3. Quartile)

	Gruppe 1 (n=464)	Gruppe 2 (n=50)	Gruppe 3 (n=112)	p-Wert
LV-EF [%]	55,72 \pm 13,80	48,32 \pm 14,41	51,34 \pm 2,56	< 0,001
Δp_{mean} *	40,0 (28 - 50,50)	40,50 (32 - 45)	40,50 (32,25 - 53)	0,027
Δp_{max}	66,61 \pm 25,72	67,92 \pm 19,67	72,15 \pm 23,30	0,150
Anulus- diameter [cm]*	23,0 (22,0 - 26,0)	24,0 (22,0 - 25,25)	23,0 (21,0 - 24,25)	0,092

3.3 Intraoperativer Verlauf

3.3.1 Operationsdauer

Bei der Operationsdauer sowie die Zeit des kardiopulmonalen Bypasses und die Aortenklemmzeit muss zwischen dem AKE mit CABG (Gruppe 1) und den beiden TAVI-Gruppen (Gruppe 2 + 3) unterschieden werden. Bei Letzteren wird der Eingriff grundsätzlich ohne Zuhilfenahme der HLM durchgeführt. In Gruppe 1 kann die Bypasszeit mit der Zeit, die der Patient an der HLM verbringt, gleichgesetzt werden. Da sich jedoch aufgrund diverser Komplikationen bei einigen Fällen der Einsatz der HLM als zwingend notwendig zeigte, sind auch bei Gruppe 2 und 3 Zeitangaben zum kardiopulmonalen Bypass und der Aortenklemmzeit zu finden. Eine Konversion zum konventionellen AKE war bei insgesamt zwei Patienten aus Gruppe 2 und drei Patienten aus Gruppe 3 der Grund für die Verwendung der HLM. Eine hämodynamische Instabilität bei drei Patienten und eine intraoperative Reanimationspflichtigkeit bei zwei Patienten waren weitere Gründe in Gruppe 2; In Gruppe 3 stellten ein Ventrikelriss bei einem Patienten und eine intraoperative Reanimation mit Kreislaufversagen bei zwei Patienten die Indikation für den Einsatz der HLM.

Ergebnisse

Die Operation dauerte im Mittel 221 Minuten bei Gruppe 1, 175 Minuten bei Gruppe 2 und 66,50 Minuten bei Gruppe 3. Aufgrund der Verwendung der HLM sowie die längere Operationsdauer bei einem AKE ist die um 46 Minuten (Vergleich zu Gruppe 2) und 154,5 Minuten (Vergleich Gruppe 3) längere Operationsdauer von Gruppe 1 zu erklären. Zudem ist in Gruppe 3 lediglich eine TAVI und kein Revaskularisationseingriff erfolgt (Tabelle 10).

Tabelle 10: Zeitangaben zu Operationsdauer, Bypass- und Aortenklammzeit.

	Gruppe 1 (n=464)	Gruppe 2 (n=50)	Gruppe 3 (n=112)	p-Wert
Operationsdauer [min]*	221,0 (190,0 - 245,0)	175,0 (145,8 - 230,5)	66,5 (52,5 - 82,8)	< 0,001
Einsatz HLM [%]	464 (100%)	7 (14,0 %)	6 (5,4 %)	< 0,001
Bypasszeit [min]*	109,5 (93,0 - 128,0)	64,0 (33,0 - 94,0) (n = 7/50)	45,50 (17,5 - 89,5) (n = 6/112)	< 0,001
Aortenklammzeit [min]*	75,0 (63,0 - 87,0)	39,0 (25,0 - 39,0) (n = 3/50)	50,0 (33,0 - 61,0) (n = 3/112)	< 0,001

3.3.2 Angaben zum Operationsverfahren

Tabelle 11 zeigt die Häufigkeit der Klappentypen in Gruppe 1. Die Carpentier-Edwards Perimount® Prothese wurden mit 327 von insgesamt 464 Eingriffen in Gruppe 1 am häufigsten implantiert. Der durchschnittliche Prothesendurchmesser betrug 23 mm. Überdies erfolgte die Operation in allen 464 Eingriffen über eine mediane Sternotomie. In Tabelle 12 ist die Häufigkeit der TAVI-Prothesen und der Zugangswege für Gruppe 2 und 3 aufgezeigt. In Gruppe 2 fiel mit 60 % am häufigsten die Wahl auf die Sapien XT. In Gruppe 3 ist eine homogene Verteilung zwischen den drei Edwards-Prothesen zu beobachten. Da die CoreValve-Prothese ausschließlich für den transfemorale Zugangsweg geeignet ist, wurde sie ausschließlich in Gruppe 3 verwendet ($p < 0,001$). Der mittlere Prothesendurchmesser in den TAVI-Gruppen war jeweils 26 mm ($p = 0,288$) und somit größer als in Gruppe 1. Da aufgrund des OPCAB/MIDCAB-Verfahrens der Weg über den Thorax vorgegeben ist, wurde

Ergebnisse

in Gruppe 2 nur auf Tao und - TA Zugangswege zurückgegriffen. Dasselbe gilt für Gruppe 3, wo aufgrund des interventionellen Prozederes der transaortale Weg im Vorhinein ausgeschlossen wurde ($p < 0,001$).

Tabelle 11: Prothesendurchmesser und Klappentypen der Gruppe 1.

* = Median (IQR 1. - 3. Quartile)

Klappentyp	
- Carpentier-Edwards Perimount®	327 (70,5 %)
- St. Jude Medical Epic®	93 (20,0 %)
- Mitroflow®	2 (0,4 %)
- Sorin Freedom Solo®	40 (8,6 %)
- Medtronic Freestyle®	2 (0,4 %)
Prothesendurchmesser [mm]*	23 (23 - 25)

Tabelle 12: Zugangswege, Prothesendurchmesser und Klappentypen der Gruppen 2 und 3.

* = Median (IQR 1. - 3. Quartile)

	Gruppe 2 (n = 50)	Gruppe 3 (n = 112)	p-Wert
Klappentyp			< 0,001
- Sapien®	2 (4,0 %)	32 (28,6 %)	
- Sapien XT®	30 (60,0 %)	30 (26,8 %)	
- Sapien 3®	16 (32,0 %)	27 (24,1 %)	
- CoreValve®	0 (0 %)	8 (7,1 %)	
- JenaValve®	2 (4,0 %)	14 (12,5 %)	
Zugangsweg			< 0,001
- transfemoral	0 (0 %)	42 (37,5 %)	
- transapikal	29 (58,0 %)	70 (62,5 %)	
- transaortal	21 (42,0 %)	0 (0 %)	
Prothesendurchmesser [mm]*	26 (26 - 29)	26 (23 - 27)	0,288
Konversion zum AKE	2 (4,0 %)	3 (2,7 %)	0,653

Gesondert zu erwähnen sind die Patienten, bei denen sich intraoperativ für die Konversion zu einem konventionellen AKE entschieden wurde. Bei drei Patienten aus Gruppe 3 gab eine Aortenklappeninsuffizienz Grad III ° den Anlass zur Konversion, überdies verstarb einer dieser Patienten noch in tabula. Eine intraoperative Prothesendislokation sowie die Reanimationspflichtigkeit bei

Ergebnisse

einem TA-TAVI und MIDCAB Eingriff zwangen die Operateure in Gruppe 2 zur Konversion. Für Gruppe 2 kann die Aufteilung über die chirurgischen Techniken der Abbildung 8 entnommen werden.

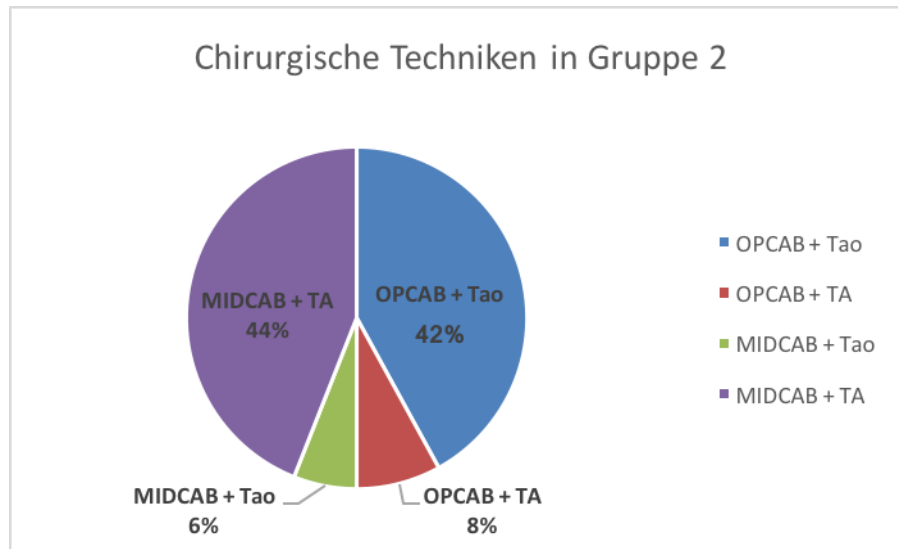


Abbildung 8: Aufteilung über das zusätzliche Verfahren in Gruppe 2.

OPCAB = Off-Pump coronary artery bypass; MIDCAB = Minimally Invasive Coronary Artery Bypass; TA = transapikal; Tao = transaortal.

3.4 Frühpostoperativer Verlauf

3.4.1 Hospitale Mortalität

Das gesamte Patientenkollektiv weist eine hospitale Mortalitätsrate von 8,0 % auf mit einem signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p = 0,023$). Die 50 Patienten, die noch während ihres stationären Krankenhausaufenthaltes im frühpostoperativen Verlauf verstarben, verteilen sich wie folgt auf die drei Gruppen mit folgenden Ursachen:

Ergebnisse

32 Patienten (6,9 %) aus Gruppe 1, davon

- 12 aufgrund von Herz-Kreislaufversagen im kardiogenen Schock
- 2 aufgrund eines Apoplex mit MOV
- jeweils ein Patient aufgrund eines akuten Myokardinfarktes, einer Mitralklappenendokarditis mit anschließendem MOV, einer Aortenklappenprothesenendokarditis
- 14 an nicht kardialen Ursachen.

9 Patienten (18,0 %) in Gruppe 2, davon

- 4 an Herz-Kreislaufversagen im kardiogenen Schock
- 2 an MOV aufgrund eines akuten Myokardinfarktes
- 3 an nicht kardialen Ursachen.

9 Patienten (9,0 %) in Gruppe 3, davon

- 3 aufgrund eines kardiogenen Schocks mit erfolgloser Reanimation
- jeweils ein Patient aufgrund einer Ventrikelruptur und ein weiterer an einem Apoplex mit anschließendem MOV
- 4 an nicht kardialen Ursachen.

3.4.2 Nachbeatmungszeit und Liegedauer

Bei Patienten, die noch im Operationssaal extubiert werden konnten, ergibt sich eine Nachbeatmungszeit von 0 Stunden. Die postoperative Nachbeatmungszeit unterschied sich signifikant zwischen den drei Gruppen und betrug im Mittel 8 (6 - 12) Stunden bei Gruppe 1 und 6 (2 - 13,5) Stunden bei Gruppe 2 ($p < 0,001$). Mit 4 (0 - 7) Stunden weist Gruppe 3 die kürzeste Nachbeatmungszeit auf (Tabelle 13). Durchschnittlich verbrachten alle Patienten einen Tag auf Intensivstation, bevor sie anschließend auf Überwachungs - oder Normalstation verlegt wurden. Der kürzeste stationäre Gesamtaufenthalt kann ebenfalls in Gruppe 3 beobachtet werden.

Ergebnisse

Tabelle 13: Nachbeatmungszeit sowie Liegedauer auf Intensiv-, Überwachungs- und Normalstation.

* = Median (IQR 1. - 3. Quartile)

	Gruppe 1 (n = 464)	Gruppe 2 (n = 50)	Gruppe 3 (n = 112)	p-Wert
Nachbeatmungszeit [h]*	8,0 (6,0 - 12,0)	6,0 (2,0 - 13,5)	4,0 (0 - 7,0)	< 0,001
Liegedauer Intensivstation [d]*	1,0 (1,0 - 4,0)	1,0 (1,0 - 4,0)	1,0 (1,0 - 1,0)	0,001
Liegedauer auf Überwachungs- und Normalstation [h]*	12,0 (9,0 - 17,0)	11,0 (7,0 - 20,0)	10,0 (7,0 - 15,0)	0,011

3.4.3 Komplikationen

3.4.3.1 Kardiale Komplikationen:

Das Auftreten eines perioperativen Myokardinfarktes ist laut VARC-2-Kriterien über die Erhöhung von kardialen Biomarkern, vorzugsweise CK-MB, < 72 Stunden nach der Operation sowie das Vorliegen von Ischämie bedingten Symptomen definiert. Eine Myokardschädigung kann angenommen werden, sollte eine Erhöhung des CK-MB um das 5-fache vorliegen (Kappetein et al. 2012). Es ist darauf hinzuweisen, dass aufgrund der Differenz zwischen Operationszeitpunkt in Gruppe 1 und Publikationsjahr der VARC-Kriterien (s. 2.3.3.) nicht auf die Symptombdokumentation zurückgegriffen werden kann, die Biomarker jedoch vollständig vorliegen und die periprozedurale Myokardschädigung somit in allen drei Gruppen erfasst werden kann. Tabelle 14 fasst die kardialen Komplikationen zusammen. Bei insgesamt 28 Patienten (4,6 %) des gesamten Patientenkollektiv konnte perioperativ eine Biomarker-Erhöhung festgestellt werden (5,3 % in Gruppe 1, 6,1 % in Gruppe 2 und 0,9 % in Gruppe 3; p = 0,126). Zwei Patienten aus Gruppe 1, ein Patient aus Gruppe 2 und kein Patient aus Gruppe 3 erlitten einen perioperativen Myokardinfarkt, womit sich die Rate auf 0,4 % in Gruppe 1 und 2,0 % in Gruppe 2 beläuft (p = 0,009). Zudem kam es bei zwei Fällen aus Gruppe 1, zwei Fällen aus Gruppe 2

Ergebnisse

und drei Fällen aus Gruppe 3 zu einer intraoperativen Reanimation ($p = 0,017$).

Weitere Gründe für eine CK-MB-Erhöhung in Gruppe 1 waren:

- 3 Patienten aufgrund von Reanimation
- 3 Patienten mit nicht-kardialen Komplikationen im postoperativen Verlauf
- 2 Patienten aufgrund von einer elektrischen Kardioversion
- 2 Patienten mit Rethorakotomie
- 2 Patienten präsentierten sich präoperativ mit einem ACS mit STEMI und NSTEMI
- 1 Patient mit einer Mitralklappenendokarditis sowie einer HIT (Heparin-induzierte Thrombozytopenie)

In 5 Fällen konnten keine perioperativen Besonderheiten, die ursächlich für eine CK-MB Erhöhung sein könnten, eruiert werden. In Gruppe 3 wurde mit 9,9 % am signifikant häufigsten die Indikation zur Implantation eines Schrittmachers gestellt. Bezüglich eines neu aufgetretenen Vorhofflimmerns ist kein signifikanter Gruppenunterschied festzustellen.

Tabelle 14: Kardiale Komplikationen im frühpostoperativen Verlauf.

CK-MB = Kreatinkinase Typ Muscle Brain; SM = Schrittmacher; VHF = Vorhofflimmern.

* = Median (IQR 1. - 3. Quartile).

	Gruppe 1 (n = 464)	Gruppe 2 (n = 50)	Gruppe 3 (n = 112)	p-Wert
Periprozeduale Myokardschädigung	24 (5,3 %)	3 (6,1 %)	1 (0,9 %)	0,126
CK-MB [U/l]*	38 (27 - 53)	27 (22 - 44)	24 (19 - 32)	< 0,001
SM-Implantation	25 (5,4 %)	1 (2,0 %)	11 (9,9 %)	0,091
VHF (neu)	41 (8,8 %)	3 (6,0 %)	4 (3,6 %)	0,154
Reanimation intraoperativ	2 (0,4 %)	2 (4,0 %)	3 (2,7 %)	0,017
Reanimation postoperativ	34 (7,3 %)	5 (10,0 %)	6 (5,4 %)	0,557

3.4.3.2 Chirurgische Komplikationen

Den signifikant höchsten Transfusionsbedarf sowie die höchste Rate an Rethorakotomien (10 %) kann in Gruppe 2 beobachtet werden. Im Mittel benötigten die Patienten 3,58 Erythrozytenkonzentrate (EK). Auch weist Gruppe 2 den größten Anteil an Patienten (40 %) mit „life threatening“ Blutungen (definiert nach VARC-2-Kriterien) auf ($p = 0,003$). Die übrigen Häufigkeiten zu den Blutungskomplikationen können Tabelle 15 entnommen werden. Bei einem Patienten in Gruppe 1 wurde die Maximalanzahl von insgesamt 27 EK aufgrund von einer endoskopisch nicht stillbaren, aktiven, oberen gastrointestinalen Blutung und bei einem weiteren Patienten insgesamt 24 EK aufgrund eines Hämatothorax´ mit zweimaliger Rethorakotomie im postoperativen Verlauf transfundiert. Diese Patienten stellen die Ausnahme dar. In Gruppe 3 kann der Transfusionsbedarf von maximal 15 EK bei einem Patienten durch eine Liegedauer auf Intensivstation von 64 Tagen aufgrund von multiplen Komplikationen erklärt werden.

Tabelle 15: Chirurgische Komplikationen im frühpostoperativen Verlauf.

EK = Erythrozytenkonzentrat. (*) modifiziert nach VARC-2 Kriterien (Kappetein et al. 2012).

Mittelwert \pm SD

	Gruppe 1 (n = 464)	Gruppe 2 (n = 50)	Gruppe 3 (n = 112)	p-Wert
Rethorakotomie	36 (7,8 %)	5 (10,0 %)	3 (2,7 %)	0,117
Perikardtampnade	31 (6,7 %)	1 (2,0 %)	1 (0,9 %)	0,027
EK pro Patient	2,67 \pm 3,88	3,58 \pm 4,19	1,7 \pm 2,91	0,001
Blutung*				0,003
- minor	23 (5,0 %)	1 (2,0 %)	5 (4,5 %)	
- major	122 (26,7 %)	11 (22,0 %)	17 (15,2 %)	
- life-threatening	122 (26,7 %)	20 (40,0 %)	22 (19,6 %)	

3.4.3.3 Renale Komplikationen

Hinsichtlich des Auftretens von renalen Komplikationen zeigt sich ein signifikanter Gruppenunterschied (Tabelle 16). Mit 15 Patienten (30 %) konnte in Gruppe 2 im Vergleich zu 75 Patienten (16 %) aus Gruppe 1 und 16

Ergebnisse

Patienten (14 %) aus Gruppe 3 am häufigsten ein akutes Nierenversagen festgestellt werden ($p = 0,033$). Mit einer medianen (IQR) GFR von 52 (29,5 - 75,0) ml/min und einem Kreatinin-Wert von 1,3 (1,0 - 2,1) mg/dl weist Gruppe 2 zudem noch die schlechtesten frühpostoperativen Nierenretentionsparameter auf.

Tabelle 16: Renale Komplikationen im frühpostoperativen Verlauf.

GFR = glomeruläre Filtrationsrate; ANV = Akutes Nierenversagen; ^xnach AKIN = Acute Kidney Injury Network - Stadieneinteilung zur Definition der akuten Nierenschädigung.

* = Median (IQR 1. - 3. Quartile)

	Gruppe 1 (n = 464)	Gruppe 2 (n = 50)	Gruppe 3 (n = 112)	p-Wert
GFR [ml/min]*	64 (47,0 - 86,0)	52 (29,5 - 75,0)	60 (40,75 - 77,5)	0,008
Kreatinin [mg/dl]*	1,1 (0,9 - 1,4)	1,3 (1,0 - 2,1)	1,2 (0,9 - 1,6)	0,014
ANV	75 (16,2 %)	15 (30,0 %)	16 (14,3 %)	0,033
Stadien des ANV^x				0,007
- Stadium I	28 (6,0 %)	10 (20,0 %)	5 (4,5 %)	
- Stadium II	27 (5,8 %)	0 (0 %)	3 (2,7 %)	
- Stadium III	21 (4,5 %)	5 (10,0 %)	8 (7,1 %)	
Dialyse postoperativ				0,028
- Intermittierend	34 (7,3 %)	3 (6,0 %)	9 (8,0 %)	
- dauerhaft	5 (1,1 %)	2 (4,0 %)	5 (4,5 %)	

3.4.3.4 Zerebrovaskuläre Komplikationen

Es konnte kein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der zerebrovaskulären Komplikationen festgestellt werden (Tabelle 17). Bezüglich des Auftretens eines postoperativen Psychosyndroms kann in Gruppe 2 zwar mit 9 Patienten (18 %) die höchste Fallzahl beobachtet werden, jedoch ergibt sich im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied. Zu „Sonstige“ wurden unter anderem neurologische Komplikationen und Erkrankungen wie epileptische Anfälle, Synkopen, Morbus Parkinson und periphere neurologische Erkrankungen gezählt.

Ergebnisse

Tabelle 17: Zerebrovaskuläre Komplikationen im frühpostoperativen Verlauf.

TIA = Transitorisch ischämische Attacke. „Sonstige“ = Epileptischer Anfall, Synkopen, Morbus Parkinson, periphere neurologische Erkrankungen (z.B. Bandscheibenprolaps).

	Gruppe 1 (n=464)	Gruppe 2 (n=50)	Gruppe 3 (n=112)	p-Wert
TIA	7 (1,5 %)	0 (0 %)	1 (0,9%)	0,622
Apoplex	16 (3,5 %)	1 (2,0 %)	4 (3,6 %)	
Sonstige	22 (4,8 %)	0 (0 %)	1 (0,9 %)	
Postoperatives Psychosyndrom	71 (15,3 %)	9 (18,0 %)	16 (14,5 %)	0,850

3.5 Follow-Up Daten im Vergleich

Insgesamt wurden 418 Patienten über einen medianen Zeitraum von 454,0 (43,0 - 1163,0) Tagen beobachtet (Abbildung 10). Die mittlere Beobachtungsdauer in Gruppe 1 lag bei 776,0 ± 826,0 Tage (25,0 ± 27,1 Monate). Der früheste Zeitpunkt einer Nachuntersuchung war nach 19, der späteste nach 2951 Tagen (entspricht 8,1 Jahre). Für Gruppe 2 entstand eine Beobachtungszeitspanne von minimal 14 und maximal 1413 Tagen (entspricht 3,9 Jahre). Die mittlere Beobachtungsdauer beläuft sich auf 448,1 ± 392,3 Tage (14,29 ± 12,9 Monate). Für Gruppe 3 ergab sich eine minimale und maximale Beobachtungszeitspanne von 20 und 2115 Tagen (entspricht 5,8 Jahre), im Mittel ergibt sich eine Dauer von 595,3 ± 448,2 Tagen (19,0 ± 14,8 Monate). Die Nachuntersuchung konnte bei 34 Patienten (7,29 %) nicht erfolgen, da sie ihren Wohnsitz ins Ausland verlegt hatten oder der aktuelle Wohnsitz nicht ermittelt werden konnte.

Ergebnisse

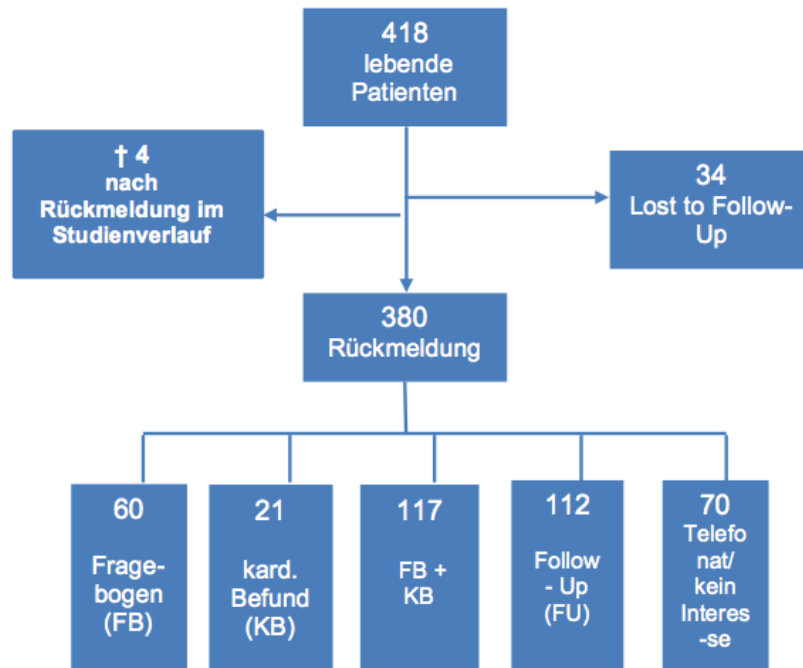


Abbildung 9: Übersicht über die Studienteilnehmer im Verlauf der Studie.

FB = Fragebogen; FU = Follow-Up; kard. = kardidologischer; KB = Kardiologischer Befund.

3.5.1 Zeiträume der echokardiografischen Nachuntersuchung

In Tabelle 18 sind die Anzahl der Patienten zu sehen, die in den jeweiligen Zeiträumen untersucht wurden sowie den mittleren, frühesten und spätesten Untersuchungszeitpunkt nach Operation in Tagen.

Ergebnisse

Tabelle 18: Eckdaten der echokardiografischen Nachuntersuchung.

* = Median (IQR 1. - 3. Quartile)

	Anzahl der Patienten			Mittlerer, frühester und spätester Zeitpunkt nach OP in Tagen*
	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	
Untersuchung bei Entlassung: Zeitraum eins	425	39	101	Keine Angabe, da die Entlassung ein Zeitpunkt und kein Zeitraum ist
1. Jahr postoperativ: Zeitraum zwei	262	97	92	38 (14 – 357)
2. Jahr postoperativ: Zeitraum drei	41	8	32	522 (372 – 729)
3. Jahr postoperativ: Zeitraum vier	38	4	11	890 (740 – 1091)
4. Jahr postoperativ: Zeitraum fünf	25	2	5	1281 (1099 – 1458)

3.5.2 Transvalvuläre Gradienten im Verlauf

Betrachtet man den Verlauf des maximalen Druckgradienten über der Aortenklappe (Abbildung 10), so fällt in allen drei Gruppen ein deutlicher Abfall nach Operation auf. In allen drei Gruppen zeigt sich über die vier Jahre postoperativ ein konstanter Gradient, insbesondere jedoch in Gruppe 3, die mit 51,32 mmHg Differenz zwischen präoperativer und Entlassuntersuchung den größten Unterschied aufweist. Gruppe 2 zeigt im 1. postoperativen Jahr den niedrigsten Gradienten mit signifikantem Gruppenunterschied ($p = 0,002$).

Ergebnisse

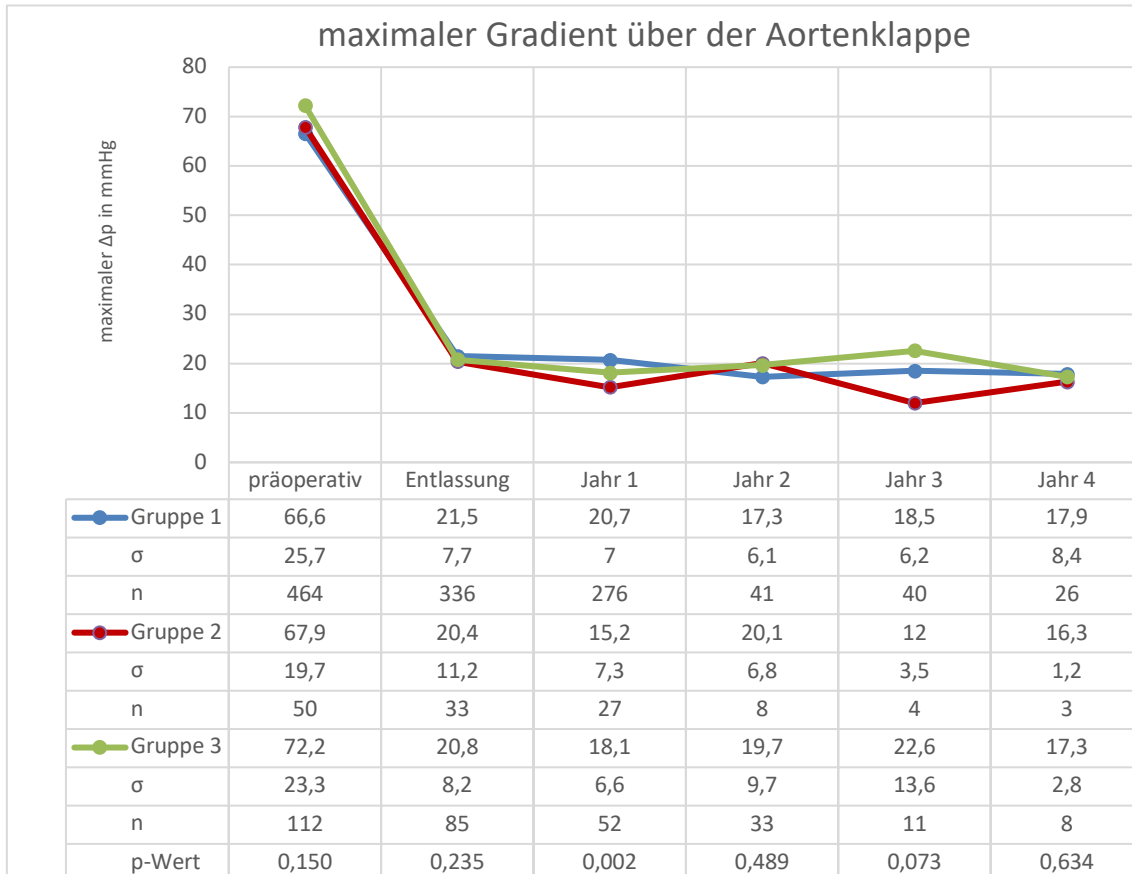


Abbildung 10: Verlauf des maximalen transvalvulären Gradienten über der Aortenklappe.

Δp_{\max} = maximaler Gradient über der Aortenklappe; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule.

Wie in Abbildung 11 zu sehen, lassen sich ähnliche Ergebnisse für den mittleren transvalvulären Gradienten erzielen, der sich ebenfalls mit einem deutlichen Abfall nach Intervention präsentiert und über vier Jahre konstant bleibt. Auch hier zeigt Gruppe 2 im ersten Jahr nach der Operation den niedrigsten Gradienten, mit signifikantem Gruppenunterschied. Signifikante Unterschiede in den Gradienten zeigten sich hier lediglich im ersten Jahr postoperativ.

Ergebnisse

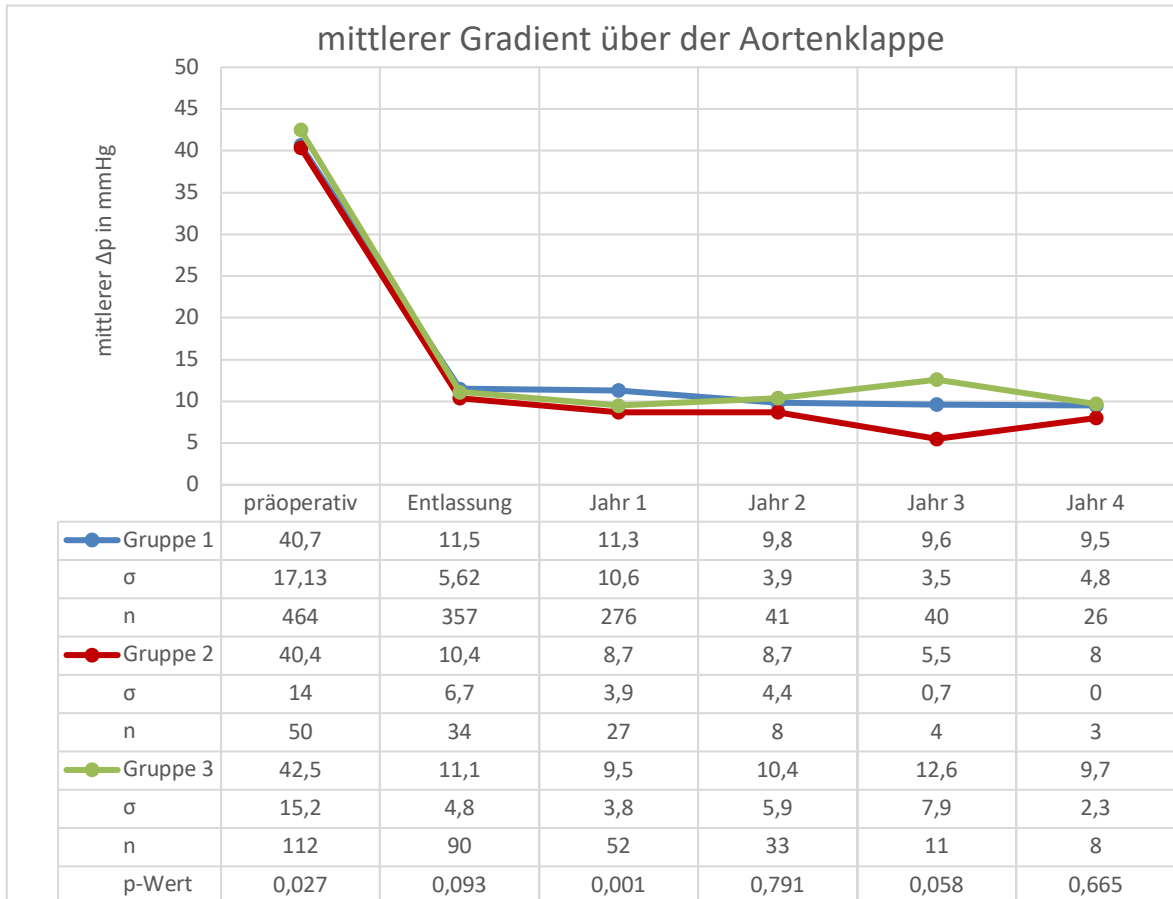


Abbildung 11: Verlauf des mittleren Gradienten über der Aortenklappe.

Δp_{mean} = mittlerer Druck über der Aortenklappe; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule.

Bei zwei Patienten aus Gruppe 1 kam es zu einer Re-Stenosierung der AKE. Bei einem Patienten handelte es sich lediglich um eine isolierte Re-Aortenklappenstenose mit einem mittleren transvalvulären Gradienten von 41 mmHg, welche 1013 Tage nach OP auftrat. Bei keinem weiteren Patienten konnten Gradienten über 40 mmHg beobachtet werden. Bei Patient zwei lag zusätzlich noch eine diffuse KHK vor, weshalb es sich bei der restenosierten AKE um eine low-flow/low-gradient Stenose handelte. Diese trat 629 Tage postoperativ auf. Somit beläuft sich die Rate an Re-Stenosen in Gruppe 1 auf 0,4 %.

Ergebnisse

3.5.3 Aortenklappeninsuffizienz im Verlauf

Alle Gruppen zeigen unabhängig vom Verfahren eine geringere Anzahl an Patienten mit einer Aortenklappeninsuffizienz bei Entlassung im Vergleich zu präoperativ und profitieren somit von den Eingriffen im frühpostoperativen Verlauf. Im Langzeitverlauf sind die Anteile einer AI insbesondere in den beiden TAVI-Gruppen schwankend, was durch die unterschiedlichen Patientenkollektive zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten zu erklären ist. Der Anteil an Patienten ohne eine AI ist der operativen Gruppe methodenbedingt zu jedem Zeitpunkt am größten. Eine AI III° stellt die Indikation für eine Re-TAVI 41 Tage nach OP in Gruppe 3 und für eine Re-AKE 209 Tage postoperativ in Gruppe 1.

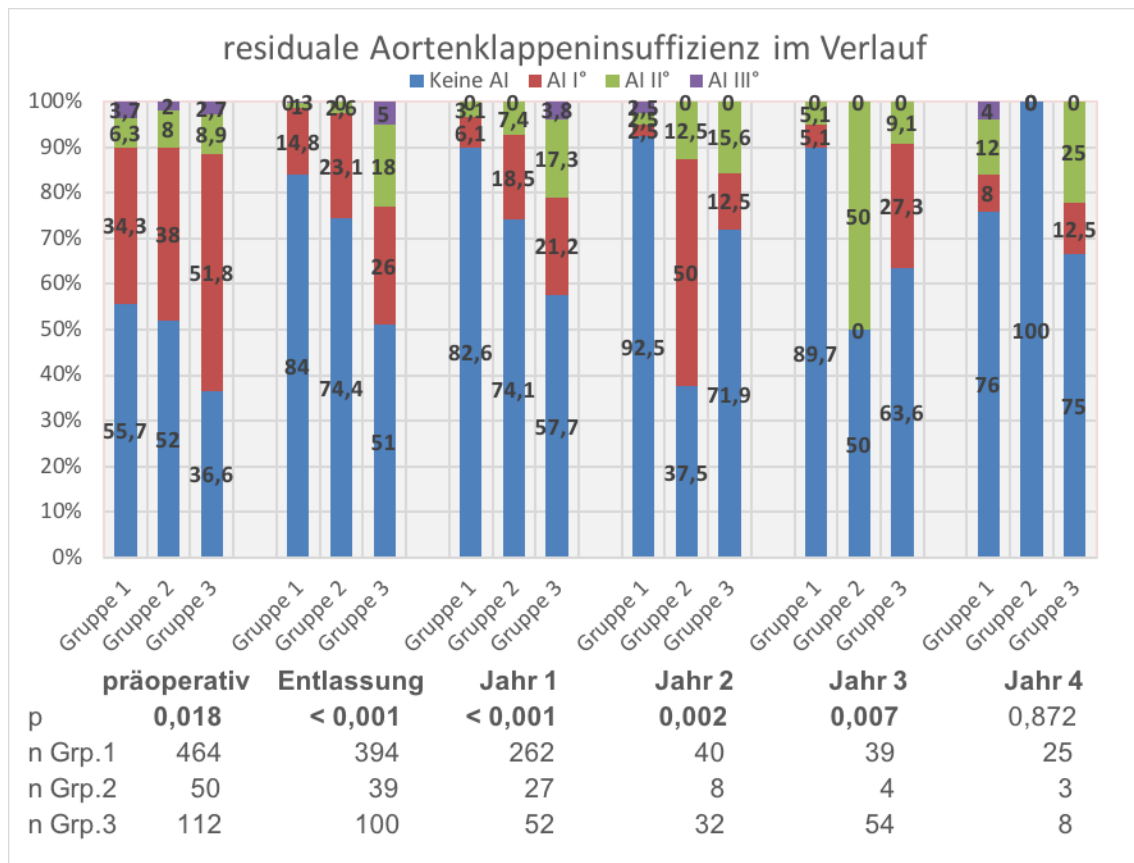


Abbildung 12: Darstellung der residualen Aorteninsuffizienz über vier Jahre postoperativ.

Angaben in %. n = Patientenzahl; p = p-Wert.

Ergebnisse

3.5.4 Linksventrikuläre Funktion im Verlauf

Lediglich zum präoperativen Zeitpunkt und bis zu einem Jahr postoperativ unterschieden sich die linksventrikulären Funktionen der drei Gruppen signifikant voneinander (Abbildung 13). Alle drei Gruppen zeigen eine Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion bei Entlassung. Den geringsten Anteil einer hochgradigen LV-Dysfunktion ist in Gruppe 1 zu beobachten (4,0 %), gefolgt von Gruppe 3 (8,7 %) und Gruppe 2 (12,8 %) ($p = 0,019$). Im ersten Jahr kann in Gruppe 1 und 3 eine stetige Abnahme der linksventrikulären Dysfunktion vermerkt werden, Patienten in Gruppe 2 zeigen im Vergleich zur Entlassung eher eine Zunahme der leicht- und mittelgradige linksventrikuläre Dysfunktionen.

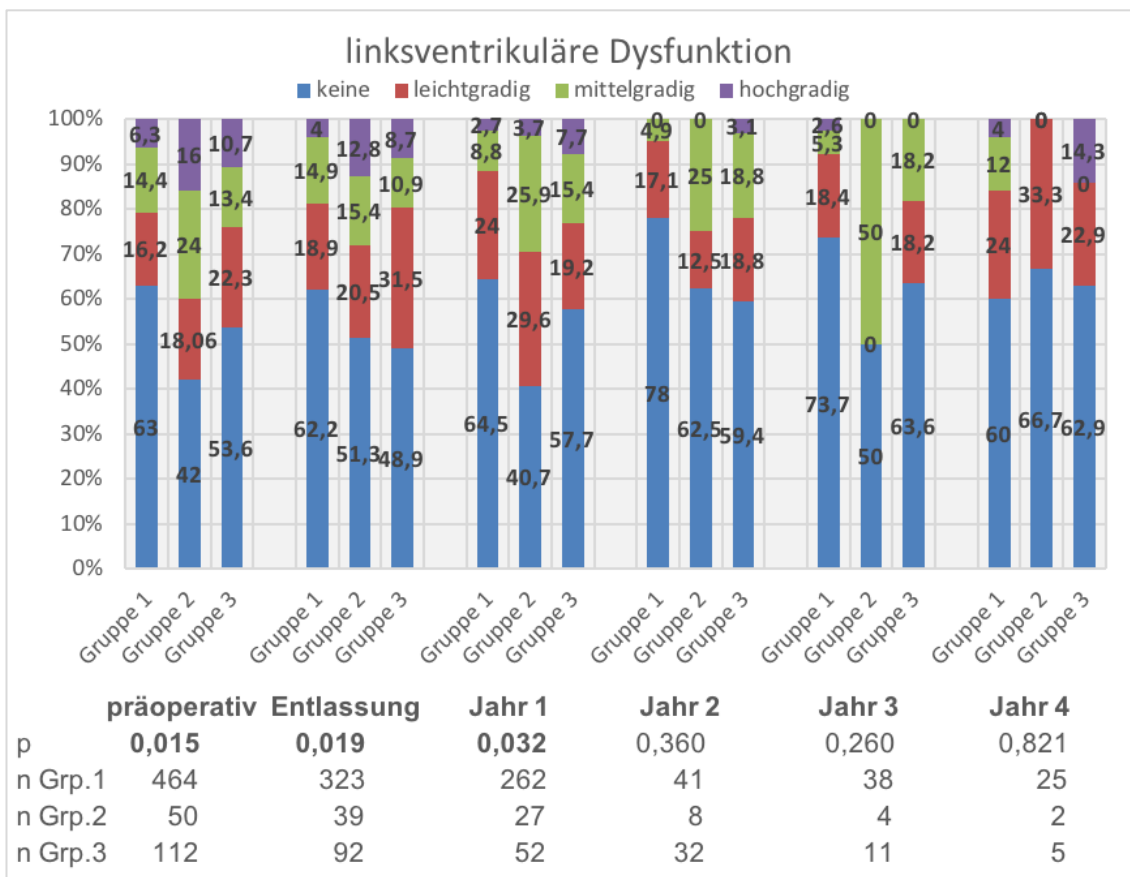


Abbildung 13: Visualisierung der linksventrikulären Dysfunktion im Gruppenvergleich über vier Jahre postoperativ.

Ergebnisse

Wie in Abbildung 14 zu sehen, zeigt das Patientenkollektiv bis zum dritten Jahr nach Operation einen stabilen, leicht ansteigenden Verlauf der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Die EF der Patienten aus Gruppe 1 ist über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant höher als die der beiden anderen Gruppen. Gruppe 2 hat die niedrigste EF. Dieser Gruppenunterschied ist bei Entlassung ($p = 0,004$) und im ersten Jahr nach OP signifikant ($p = 0,011$).

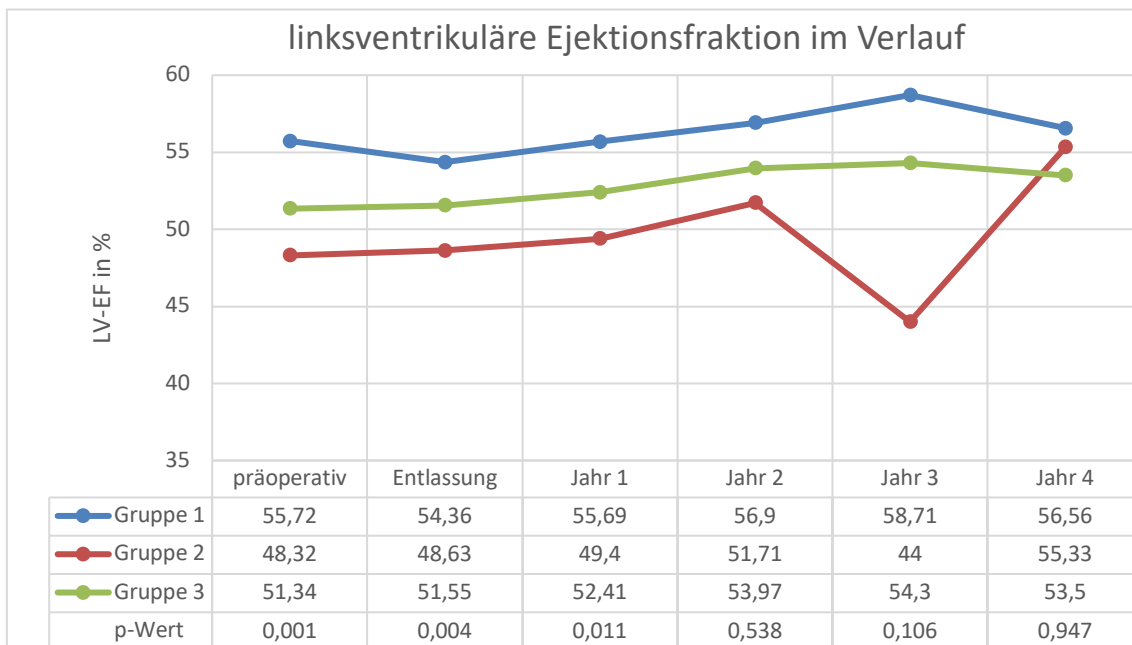


Abbildung 14: Darstellung der linksventrikulären Ejektionsfraktion im Verlauf.
Angaben in %.

3.5.5 Koronare Reintervention

Bei jeweils einem Patienten aus Gruppe 1 und 3 entwickelte sich rezidivierende AP-Beschwerden CCS III 2581 und 1854 Tage nach Operation. Zwei Patienten aus Gruppe 1 mussten sich nach ihrer Bypass-Operation einer PCI unterziehen. Bei einem Patienten wurde mittels Stent eine proximale RCA-Stenose (365 Tage p.o.), bei einem weiteren Patienten eine Stenose der Bypässe (788 Tage p.o.) therapiert. Ebenso war eine RIVA-Stenose bei einem Patienten aus

Ergebnisse

Gruppe 3 der Grund für die Implantation von 2 DES 887 Tage nach TAVI-Operation. Somit beträgt die koronare Reinterventionsrate 0,4 % in Gruppe 1 und 0,8 % in Gruppe 3.

3.5.6 NYHA-Stadium

Zu allen Zeitpunkten konnte eine deutliche Verbesserung des NYHA-Stadiums im gesamten Patientenkollektiv im Vergleich zur präoperativen Situation vermerkt werden (Abbildung 15). Es konnten jedoch lediglich präoperativ signifikante Gruppenunterschiede nachgewiesen werden.

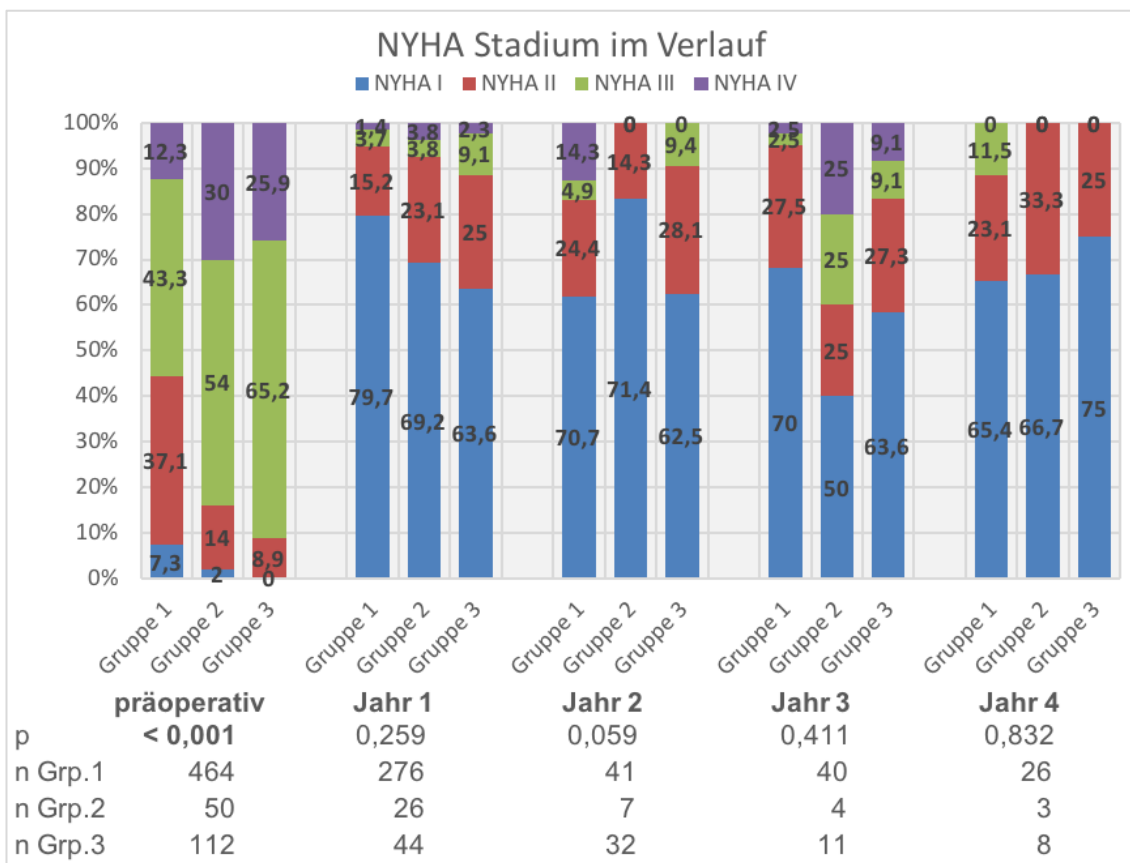


Abbildung 15: Darstellung des NYHA-Stadiums über vier Jahre postoperativ. Angaben in %. I - IV = Stadium; NYHA = New York Heart Association.

Ergebnisse

3.5.7 Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität wurden insgesamt 286 SF-36-Fragebögen ausgewertet und die Mittelwerte von den 8 Skalen gebildet. Beim Gruppenvergleich konnte in keiner Kategorie ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Abbildung 16).

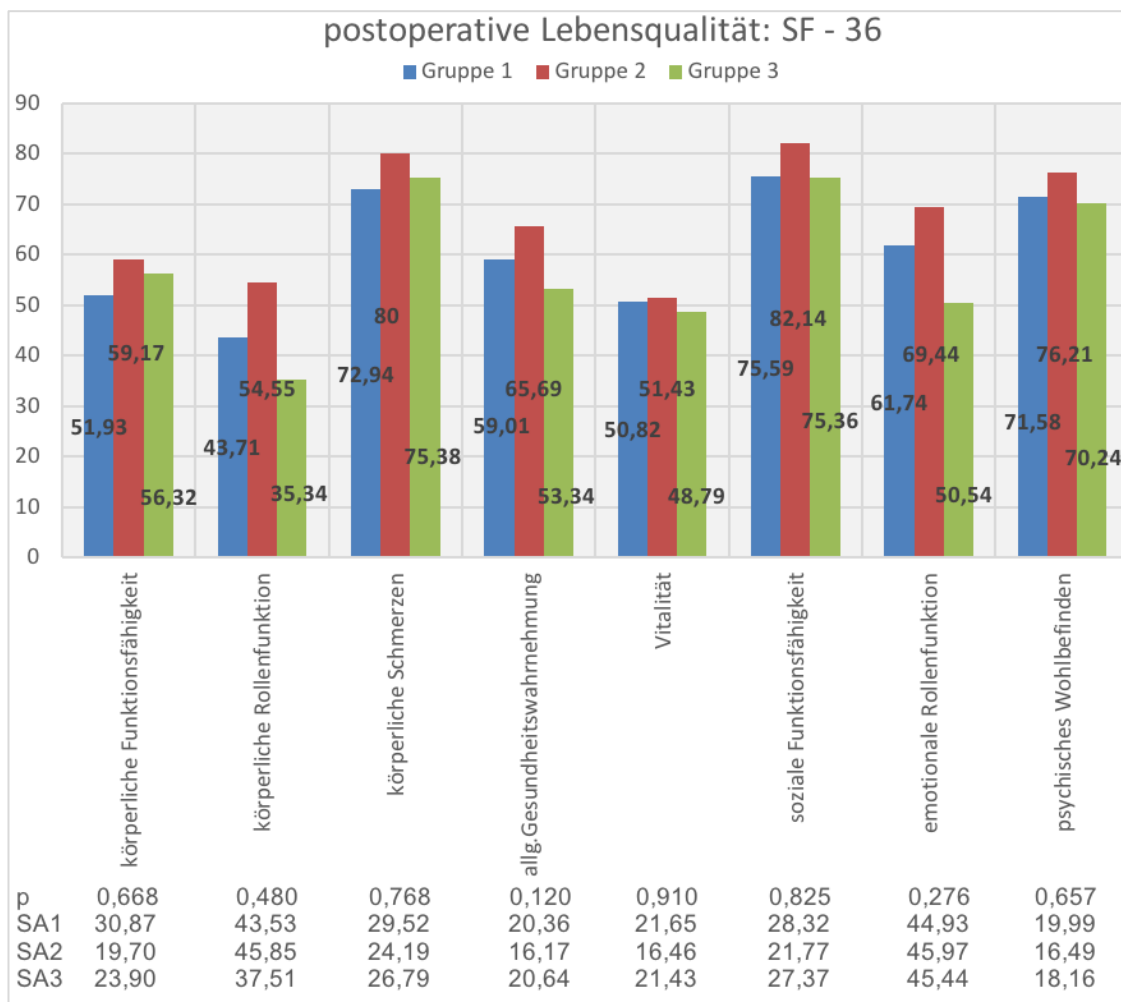


Abbildung 16: Postoperative Lebensqualität.

Mittelwerte des SF-36 Fragebogens; SA (1,2,3) = Standardabweichungen der Gruppen; Gruppe 1: n = 273; Gruppe 2: n = 14; Gruppe 3: n = 35.

Bezüglich der operationsassoziierten Fragen ergaben sich in zwei Kategorien signifikante Ergebnisse (Tabelle 19). So gaben Patienten aus Gruppe 3 den

Ergebnisse

kürzesten Zeitraum an, nach dem das Schlafen auf der Seite wieder möglich war ($p = 0,002$). Patienten aus Gruppe 1 gaben mit im Mittel $7,04 \pm 2,2$ den höchsten Skalenwert für ihre Lebensqualität nach OP an, mit einem signifikanten Gruppenunterschied ($p = 0,036$).

Tabelle 19: Postoperative, operationsassoziierte Fragen sowie Erhebung der Lebensqualität.

postpo. = postoperativ. Mittelwert \pm Standardabweichung

	Gruppe 1 (n = 273)	Gruppe 2 (n = 14)	Gruppe 3 (n = 35)	p-Wert
Neues Geräusch nach OP?				0,755
- Ja	22 (9,8 %)	1 (7,1 %)	2 (6,1 %)	
- Nein	202 (90,2 %)	13 (92,9 %)	31 (93,9 %)	
Schlaganfall postop.				0,098
- Ja	21 (9,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
- Nein	209 (90,9 %)	14 (100 %)	33 (100 %)	
Schwerwiegende Blutung postop.				0,133
- Ja	16 (7,0 %)	3 (21,4 %)	2 (6,1 %)	
- Nein	213 (93,0 %)	11 (78,6 %)	31 (93,9 %)	
Zeitraum, bis auf der Seite liegen wieder möglich war				0,002
- Sofort	35 (15,4 %)	1 (7,7 %)	7 (20,6 %)	
- Innerhalb der ersten Woche	36 (15,9 %)	1 (7,7 %)	13 (38,2 %)	
- Innerhalb des ersten Monats	61 (26,9 %)	7 (53,8 %)	6 (17,6 %)	
- Innerhalb der ersten 3 Monate	85 (37,4 %)	4 (30,8 %)	4 (11,8 %)	
- Gar nicht	10 (4,4 %)	0 (0 %)	4 (11,8 %)	
OP-Narbe störend?				0,105
- Überhaupt nicht	181 (77,4 %)	13 (92,9 %)	30 (85,8 %)	
- Etwas	32 (13,7 %)	0 (0 %)	3 (8,6 %)	
- Mäßig	12 (5,1 %)	0 (0 %)	2 (5,7 %)	
- Ziemlich	6 (2,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
- Sehr	3 (1,3 %)	1 (7,1 %)	0 (0 %)	
Lebensqualität auf einer Skala von 1 - 10	$7,04 \pm 2,25$	$6,14 \pm 1,83$	$6,38 \pm 2,03$	0,036

3.5.8 Mortalität

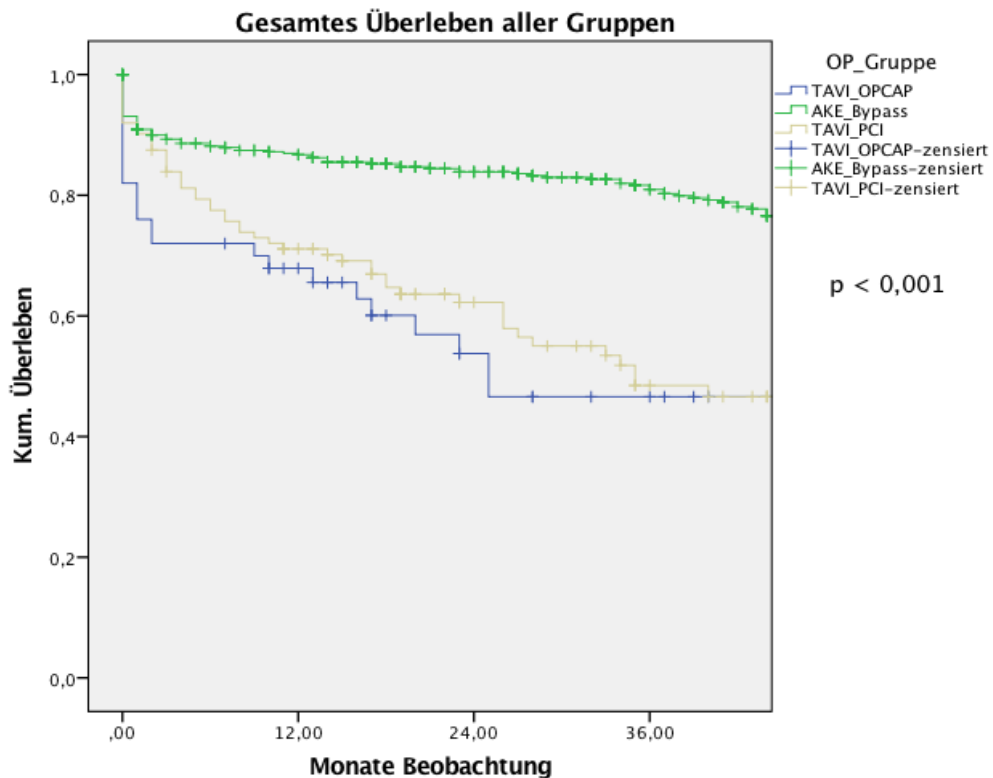
Nach der Kaplan-Meier-Schätzung ergibt sich ein medianes Überleben von 89 (95 % KI (Konfidenzintervall) 75,5 - 102,5) Monate für Gruppe 1, 25 (95 % KI 7,0 - 43,0) Monate für Gruppe 2 und 35 (95 % KI 13,4 - 56,7) Monate für Gruppe 3. Demnach überleben in Gruppe 1 nach 30 Tagen 90,9 % der Patienten, dicht gefolgt von Gruppe 3 mit 90,2 %. Mit 76,0 % überlebenden Patienten liegt Gruppe 2 hinter den beiden anderen Gruppen. Im mittelfristigen Verlauf zeigt sich jedoch in Gruppe 1 ein deutlich besseres Überleben als in Gruppe 2 und 3. So beträgt die 1 - und 3 - Jahres-Mortalität der Gruppe 1 13,3 % und 19,0 % und ist somit geringer als die der Gruppen 2 (34,5 % und 53,4 %) und 3 (28,9 % und 51,5 %) (Tabelle 20). Abbildung 17 zeigt das Überleben in einer Kaplan-Meier Kurve. Der Log Rank Test ergibt einen p-Wert von < 0,001.

Tabelle 20: Kaplan-Meier Schätzung für das Überleben der drei Gruppen bis zu vier Jahre postoperativ.

σ = Standardabweichung. OS = overall survival.

Zeit	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Gesamt	
	OS	σ	OS	σ	OS	σ	OS	σ
30 Tage	90,9 %	0,013	76,0 %	0,060	90,2 %	0,028	91,7 %	0,011
1 Jahr	86,7 %	0,016	65,5 %	0,068	71,1 %	0,043	82,4 %	0,015
2 Jahre	83,9 %	0,028	53,8 %	0,077	62,2 %	0,048	77,7 %	0,017
3 Jahre	81,0 %	0,020	46,6 %	0,082	48,5 %	0,055	72,7 %	0,019
4 Jahre	74,6 %	0,023	31,1 %	0,138	43,5 %	0,060	67,7 %	0,022

Ergebnisse



Patients at risk:

AKE + CABG	422	360	300	236	177
TAVI + OP-/MIDCAB	41	28	17	9	4
TAVI + PCI	101	78	46	29	16
Monate	1	12	24	36	42

Abbildung 17: Darstellung des Gesamtüberlebens aller Gruppen in einer Kaplan-Meier-Kurve.

Darstellung der Überlebenszeitkurven bis 42 Monate nach OP. Kum. = kumulativ.

Es ist nicht auszuschließen, dass die Unterschiede in der prozentualen Mortalität zu Ungunsten von Gruppe 2 auch auf das höhere Alter, den transaortalen Zugang oder die erheblichen Unterschiede in der Nachbeatmungszeit begründet liegen könnten. Aus diesem Grunde führten wir zusätzlich noch die CoxPH-Analyse (Cox proportional Hazard Analysis) durch, davon drei Varianten mit folgendem Profil:

- mit allen Covariaten

Ergebnisse

- ohne den Prädiktor „Re-OP“, da dieser von der Überlebenszeit sowie der Zeit bis zur Rehospitalisation beeinflusst werden könnte. Zudem lässt sich eine Abhängigkeit in beide Richtungen (früher Tod = kleine Wahrscheinlichkeit einer Re-OP) feststellen, wodurch der Prädiktor „Re-OP“ sich als ungünstig erweist.
- ohne Covariate mit den relevanten, fehlenden Werten (BMI, mittlerer Gradient und die KÖF)

Die Ergebnisse der Cox-Regression können in Abbildung 18 betrachtet werden. Der Gruppenunterschied zwischen AKE + CABG, TAVI + OPCAB/MIDCAB und TAVI + PCI ist auch nach der Adjustierung der potentiellen Covariaten weiterhin signifikant.

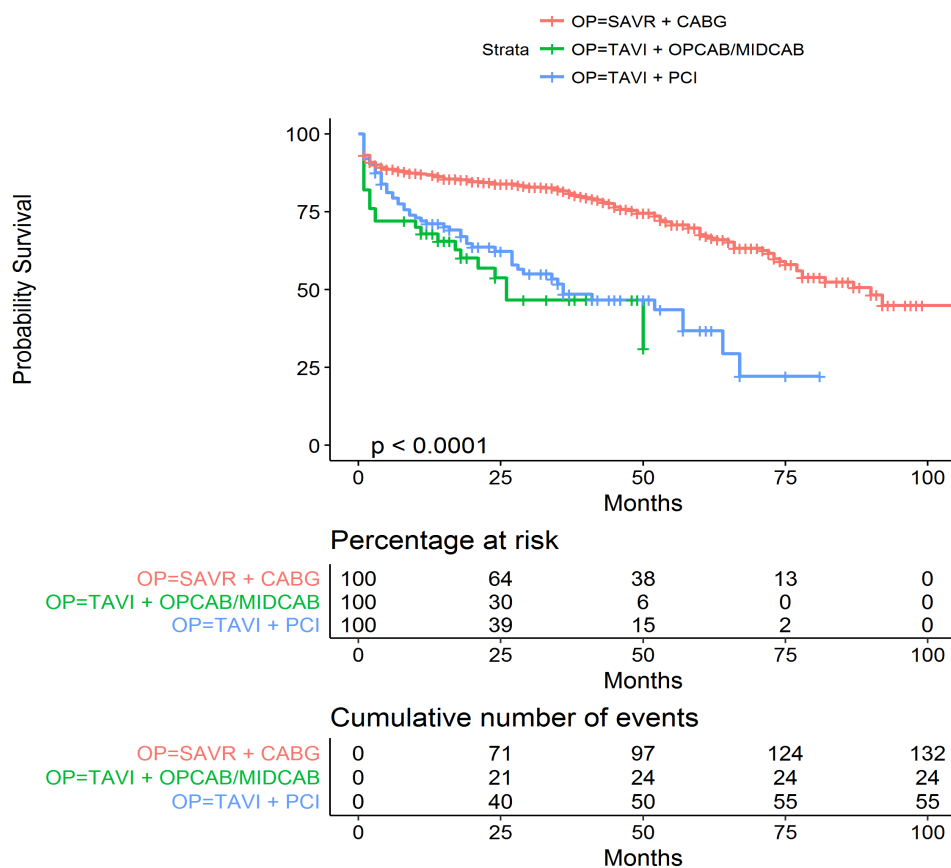


Abbildung 18: Cox-Regressions-Kurve für das Überleben.
Darstellung aller drei Gruppen bis 100 Monate nach OP.

Ergebnisse

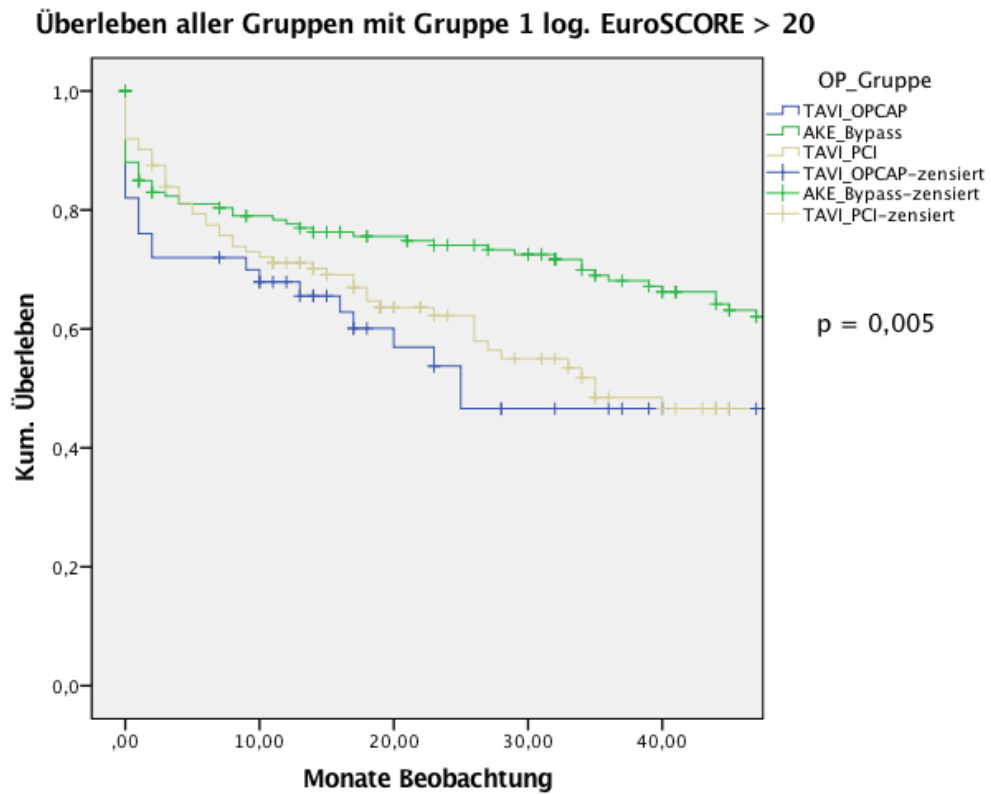
Mit den bereits dargestellten Ergebnissen kann nicht hinreichend beantwortet werden, ob Patienten der Gruppe 1 mit einer TAVI Indikation, also einem logistischen EuroSCORE über 20 %, aber erfolgter konventioneller Operation, einen Überlebensvorteil gegenüber den TAVI-Patienten in Gruppe 2 und 3 haben. Aus diesem Grund wurde eine Risikogruppe aus n = 166 Patienten der Gruppe 1, die einen logistischen Euroscore über 20 % aufwiesen gebildet und mit allen Patienten der Gruppen 2 und 3 hinsichtlich ihrer Mortalität verglichen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 19 und Tabelle 21 zu sehen. Nach 30 Tagen ist bei Patienten der Gruppe 3 mit 90,2 % ein etwas besseres Überleben als bei Patienten der Gruppe 1 mit 84,9 % zu beobachten. Im Langzeitverlauf zeigt sich aber, dass auch bei vorhandener TAVI-Indikation die konventionell operierten Patienten einen Überlebensvorteil gegenüber den TAVI-Gruppen haben (Log-Rank Test $p = 0,005$).

Tabelle 21: Kaplan-Meier Schätzung für das Überleben der drei Gruppen bis zu vier Jahre postoperativ.

σ = Standardabweichung. OS = overall survival.

Zeit	Gruppe 1 - log. EuroSCORE > 20		Gruppe 2		Gruppe 3	
	OS	σ	OS	σ	OS	σ
30 Tage	84,9 %	0,028	76,0 %	0,060	90,2 %	0,028
1 Jahr	77,6 %	0,033	65,5 %	0,068	71,1 %	0,043
2 Jahre	74,1%	0,035	53,8 %	0,077	62,2 %	0,048
3 Jahre	68,1 %	0,039	46,6 %	0,082	48,5 %	0,055
4 Jahre	62,1 %	0,043	31,1 %	0,138	43,5 %	0,060

Ergebnisse



Patients at risk:

AKE + CABG	141	114	96	74	64
TAVI + OP-/MIDCAB	41	28	17	9	4
TAVI + PCI	101	78	46	29	16
Monate	1	12	24	36	42

Abbildung 19: Darstellung des Gesamtüberlebens mit einem log. EuroSCORE über 20 % bei Gruppe 1.

Darstellung der Überlebenszeitkurven bis 42 Monate nach OP. Log. = logistischer, Kum. = kumulativ

3.5.9 Rehospitalisation

Im gesamten Patientenkollektiv kam es bei insgesamt 146 Patienten (23,3 %) zu einer Rehospitalisation im Verlauf nach der Operation, davon 89 Patienten (19,2 %) aus Gruppe 1, 18 Patienten (36,0 %) aus Gruppe 2 und 39 Patienten (34,8 %) aus Gruppe 3 ($p < 0,001$) (Tabelle 20). Die erste Rehospitalisation war

Ergebnisse

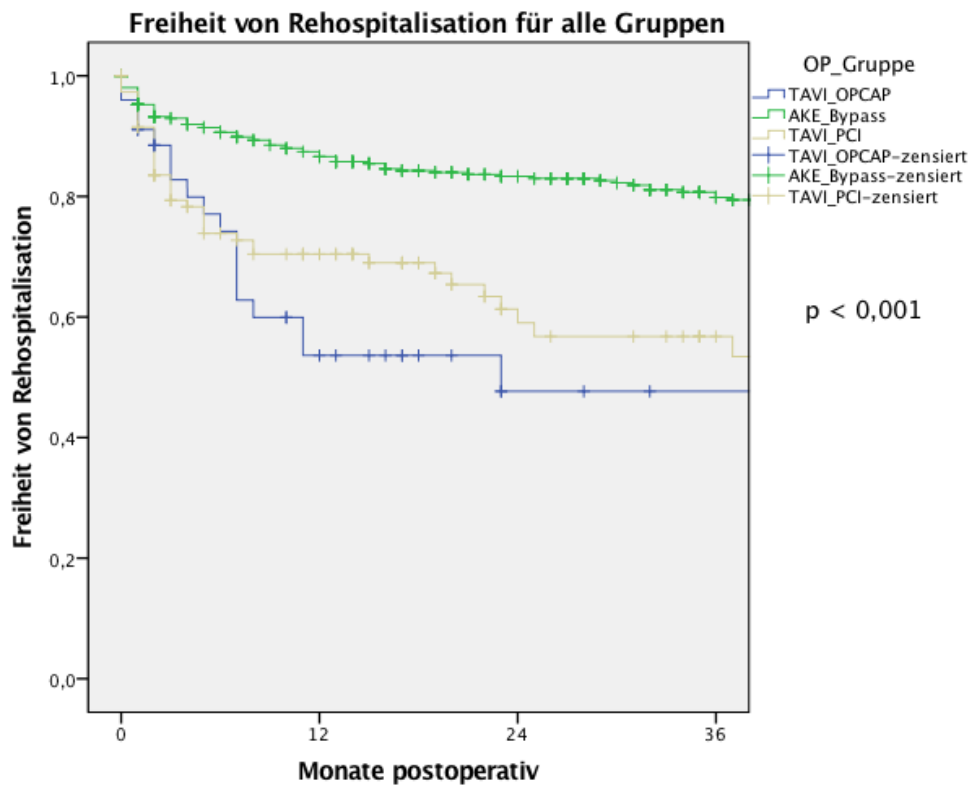
nach 113,25 (95 % KI 101,89 - 124,62) Monaten in Gruppe 1, nach 27,15 (95 % KI 19,84 - 34,46) Monaten in Gruppe 2 und nach 44,63 Monaten (95 % KI 36,26 - 53,01) in Gruppe 3 notwendig. Wie in Tabelle 22 zu sehen, zeigt Gruppe 1 ebenso nach 6 Monaten, einem und zwei Jahren gegenüber den anderen beiden Gruppen einen höheren Anteil an Patienten, die noch nicht rehospitalisiert werden mussten ($p < 0,001$). In Abbildung 20 ist die Kaplan-Meier-Schätzung für die Freiheit von Rehospitalisation zu sehen. Der Log-Rank Test ergibt einen p-Wert von $< 0,001$.

Tabelle 22: Tabelle Kaplan-Meier Schätzung für die Freiheit von Rehospitalisation bis zu zwei Jahre postoperativ.

95 % KI = 95 % Konfidenzintervall; σ = Standardabweichung.

	Gruppe 1 (n = 89)	Gruppe 2 (n = 18)	Gruppe 3 (n = 39)	p-Wert
Erstereignis [Monate]	113,25 (95 % KI 101,89 - 124,62)	27,15 (95 % KI 19,84 - 34,46)	44,63 (95 % KI 36,26 - 53,01)	< 0,001
Freiheit von Rehospitalisation				
6 Monate	90,6 % (σ 0,014)	74,2 % (σ 0,071)	72,7 % (σ 0,045)	
1 Jahr	86,6 % (σ 0,017)	53,6 % (σ 0,084)	69,0 % (σ 0,048)	
2 Jahre	83,0 % (σ 0,019)	47,7 % (σ 0,094)	59,0 % (σ 0,058)	

Ergebnisse



Patients at risk:

AKE + CABG	415	317	246	188
TAVI + OP-/MIDCAB	38	16	8	4
TAVI + PCI	99	55	26	17
Monate	1	12	24	36

Abbildung 20: Freiheit von Rehospitalisation aller Gruppen.

Darstellung in einer Kaplan-Meier-Kurve.

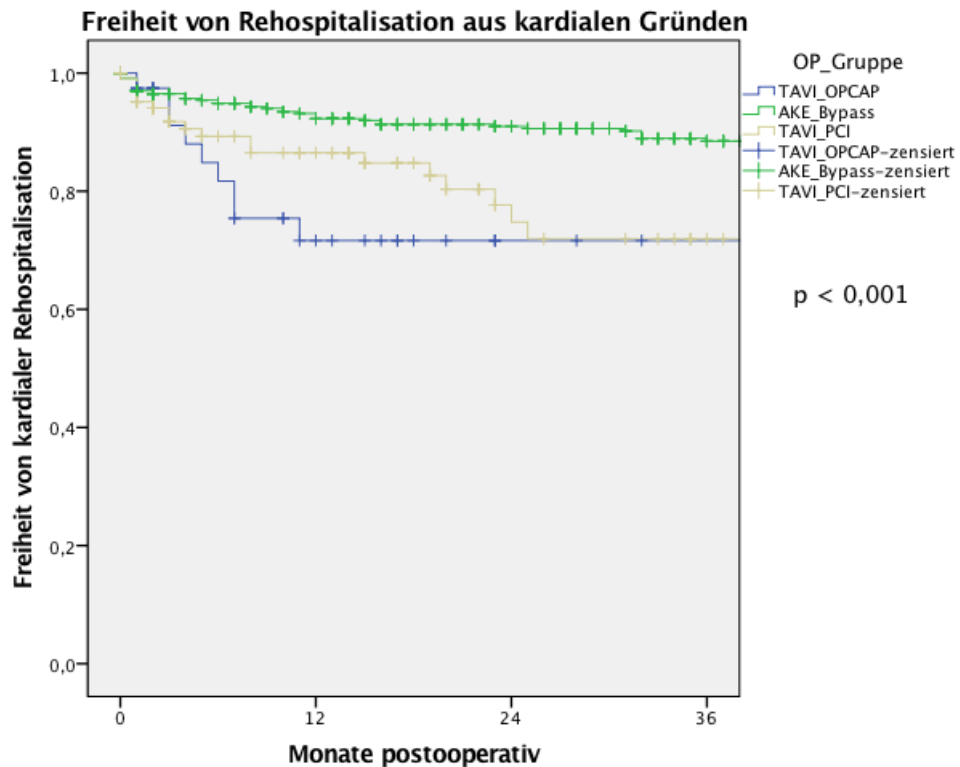
Betrachtet man die Kaplan-Meier-Schätzung in Abbildung 21, so kann erneut in den beiden TAVI-Gruppen (Gruppe 2 und 3) eine häufigere Rehospitalisation aufgrund von kardialen Gründen beobachtet werden ($p < 0,001$). Der Zeitpunkt der ersten kardialen Rehospitalisation in Gruppe 2 trat im Mittel nach 33,22 (95 % KI 28,20 - 42,25) Monaten auf und bei Gruppe 3 nach 56,89 (95 % KI 48,09 - 65,69) Monaten (Tabelle 23). Somit trat der Zeitpunkt des Erstereignisses von Gruppe 1 (nach 132,03 (95 % KI 122,93 - 141,13) Monaten) 3,7 Mal später als der von Gruppe 2 und 2,3 Mal später als der von Gruppe 3 auf.

Ergebnisse

Tabelle 23: Kaplan-Meier Schätzung für die Freiheit von Rehospitalisation aus kardialen Gründen bis einem Jahr postoperativ.

95 % KI = 95 % Konfidenzintervall; σ = Standardabweichung.

	Gruppe 1 (n = 50)	Gruppe 2 (n = 10)	Gruppe 3 (n = 20)	p - Wert	
Erstereignis [Monate]	132,03 (95 % KI 122,93 - 141,13)	35,22 (95 % KI 28,20 - 42,25)	56,89 (95 % KI 48,09 - 65,69)	< 0,001	
Freiheit von Rehospitalisation aus kardialen Gründen					
6 Monate	94,4 % (σ 0,011)	81,7 % (σ 0,068)	89,3 % (σ 0,032)		
1 Jahr	92,3 % (σ 0,014)	71,7 % (σ 0,081)	84,8 % (σ 0,040)		



Patients at risk:

AKE + CABG	415	318	249	186
TAVI + OP-/MIDCAB	38	17	9	5
TAVI + PCI	99	56	24	17
Monate	1	12	24	36

Abbildung 21: Freiheit von Rehospitalisation aus kardialen Gründen.
Darstellung in einer Kaplan-Meier-Kurve bis 36 Monate nach OP.

Ergebnisse

Fand die kardiale Rehospitalisation innerhalb von 3 Monaten nach Initialoperation statt, wurde diese als frühpostoperativ bezeichnet, was bei insgesamt 24 Patienten zutraf, davon 16 Patienten aus Gruppe 1, einem Patienten aus Gruppe 2 und 7 Patienten aus Gruppe 3. In Gruppe 2 war eine Tachyarrhythmia absoluta der Aufnahmegrund. Gründe für die frühpostoperative kardiale Rehospitalisation in Gruppe 1 und 3 waren die Folgenden:

Gruppe 1:

- bei 6 Patienten aufgrund einer kardialen Dekompensation

bei jeweils 2 Patienten:

- Endokarditis
- V.a. Endokarditis, der nicht bestätigt werden konnte
- Hypertensive Entgleisung

In jeweils einem weiteren Fall:

- Postkardiotomie-Syndrom (Dressler-Syndrom)
- Schrittmacher-Implantation bei Sick-Sinus-Syndrom
- symptomatisches, neu aufgetretenes VHF
- symptomatische Tachyarrhythmia absoluta

Gruppe 3:

- bei 2 Patienten eine kardiale Dekompensation

in jeweils einem weiteren Fall:

- Implantation einer Re-TAVI aufgrund einer AI III°
- Schrittmacher-Implantation bei Sick-Sinus-Syndrom
- Akuter Myokardinfarkt
- Hypertensive Entgleisung
- symptomatisches, neu aufgetretenes VHF

Ergebnisse

In Bezug auf die 56 Patienten, bei denen eine Rehospitalisierung aus kardialen Gründen im spätpostoperativen Verlauf, also später als 90 Tage nach Initialoperation, aufgetreten ist, sind gesondert folgende Gründe zu erwähnen:

Gruppe 1:

- bei 6 Patienten ein akuter Myokardinfarkt
- bei 5 Patienten aufgrund einer kardialen Dekompensation
- bei 4 Patienten Implantation eines Schrittmachers bei AV-Block III°
- bei 3 Patienten eine Endokarditis
- bei 5 Patienten Implantation einer Re-AKE, davon
 - o bei 2 Patienten aufgrund einer Endokarditis
 - o bei 2 Patienten aufgrund einer Re-Stenose
 - o bei einem Patienten aufgrund einer AI III° mit paravalvulären Leckage
- Rehospitalisation aus anderen kardialen Gründen bei 11 Patienten

Gruppe 2:

- bei 3 Patienten eine Schrittmacherimplantation, bei 2 aufgrund eines AV-Block III° und einem aufgrund eines Sick-Sinus-Syndroms
- in jeweils einem Fall ein akuter Myokardinfarkt und eine Endokarditis
- Rehospitalisation aus anderen kardialen Gründen bei 6 Patienten

Gruppe 3:

- bei 3 Patienten eine Schrittmacherimplantation, bei 2 aufgrund eines AV-Block III° und einem aufgrund eines Sick-Sinus-Syndroms
- bei 2 Patienten ein akuter Myokardinfarkt
- bei einem Patienten eine Endokarditis
- Rehospitalisation aus anderen kardialen Gründen bei 6 Patienten

Da auch hinsichtlich der Rehospitalisation nicht ausgeschlossen werden kann, ob die vorliegenden Ergebnisse zu Ungunsten von Gruppe 2 und 3 auch auf

Ergebnisse

das höhere Alter, den transaortalen Zugang oder die erheblichen Unterschiede in der Nachbeatmungszeit begründet liegen könnte, wurde auch hier eine CoxPH-Analyse durchgeführt, die einen signifikanten Gruppenunterschied auch nach Adjustierung der relevanten Covariaten bestätigte (Abbildung 22).

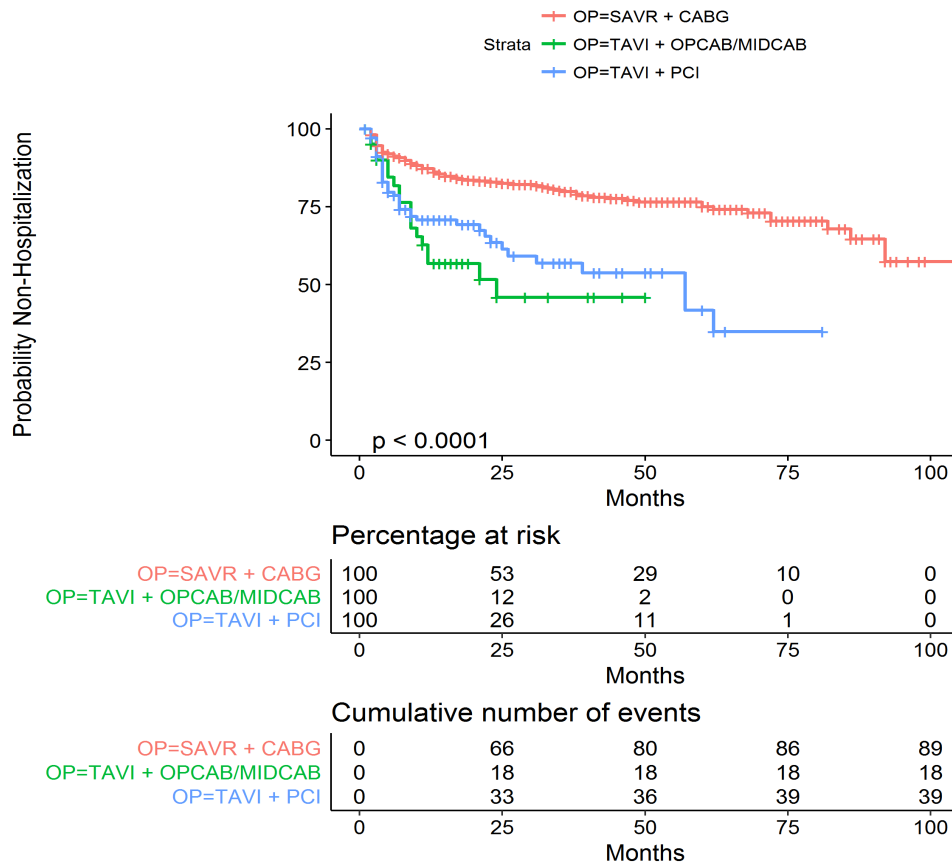


Abbildung 22: Cox-Regressions-Kurve für die Wahrscheinlichkeit einer Rehospitalisation.

Darstellung aller drei Gruppen bis 100 Monate nach dem Initialen Eingriff.

3.5.10 Kardiale Komplikationen im Verlauf

Insgesamt 78 Patienten präsentierten sich im Verlauf mit Komplikationen aus kardialen Gründen (Tabelle 24). Zwar lässt sich kein signifikanter Gruppenunterschied feststellen, jedoch zeigen sowohl Gruppe 2 (30,0 %) als auch Gruppe 3 (21,1 %), also beide TAVI-Gruppen, eine stärkere Tendenz zur Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation. Patienten aus der rein

Ergebnisse

interventionell therapierten Gruppe 3 stellten sich mit 15,8 % zudem häufiger mit einem akuten Myokardinfarkt vor als Gruppe 2 (10,0 %) und Gruppe 1 (12,2 %) und öfter aufgrund einer kardialen Dekompensation. Die restlichen 38 Patienten sind unter „sonstige“ zusammengefasst und weisen andere kardiale Gründe auf, die bereits in 3.4.8. „kardiale Rehospitalisation“ erläutert sind.

Tabelle 24: Kardiale Komplikationen im Verlauf in den jeweiligen Gruppen.

SM = Schrittmacher; MI = Myokardinfarkt.

	Gruppe 1 (n = 49)	Gruppe 2 (n = 10)	Gruppe 3 (n = 19)	p-Wert	Gesamt (n = 78)
SM-Implantation	5 (10,2 %)	3 (30,0 %)	4 (21,2 %)	0,421	12 (15,4 %)
Akuter MI	6 (12,3 %)	1 (10,0 %)	3 (15,8 %)		10 (12,8 %)
Kardiale Dekompensation	11 (22,4 %)	1 (10,0 %)	6 (31,6 %)		18 (23,1 %)
Sonstige	28 (56,0 %)	5 (50,0 %)	6 (31,6 %)		39 (49,4 %)
Gesamt	50 (63,3 %)	10 (12,7 %)	19 (24,1 %)		79 (100 %)

3.5.11 Isolierte Betrachtung der Gruppe 2

Da in Gruppe 2 die Patienten zwei unterschiedliche Revaskularisationstherapien, OPCAB und MIDACB, erhielten, wurden diese nochmals isoliert betrachtet, um einen Unterschied auszuschließen. Die Patienten der Gruppe 2 wurden anhand ihrer Revaskularisationstherapien in zwei Untergruppen eingeteilt: die OPCAB-Gruppe mit n = 24 Patienten und die MIDCAB-Gruppe mit n = 26 Patienten. Bei Betrachtung der Hospitalmortalität, Verweildauer im Krankenhaus und die Anzahl der Rethorakotomien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen (Tabelle 25). Ähnliches kann bezüglich der Mortalität nach 30 Tagen, einem und zwei Jahren in Tabelle 26 und in Abbildung 23, dargestellt als Kaplan-Meier Kurve, beobachtet werden. Die TAVI+OPCAB Gruppe zeigt ein etwas besseres

Ergebnisse

Überleben nach zwei Jahren, dieser Unterschied ist mit $p = 0,651$ jedoch nicht signifikant.

Tabelle 25: Isolierte Betrachtung der Gruppe 2.

*Median (1.-3. IQR)

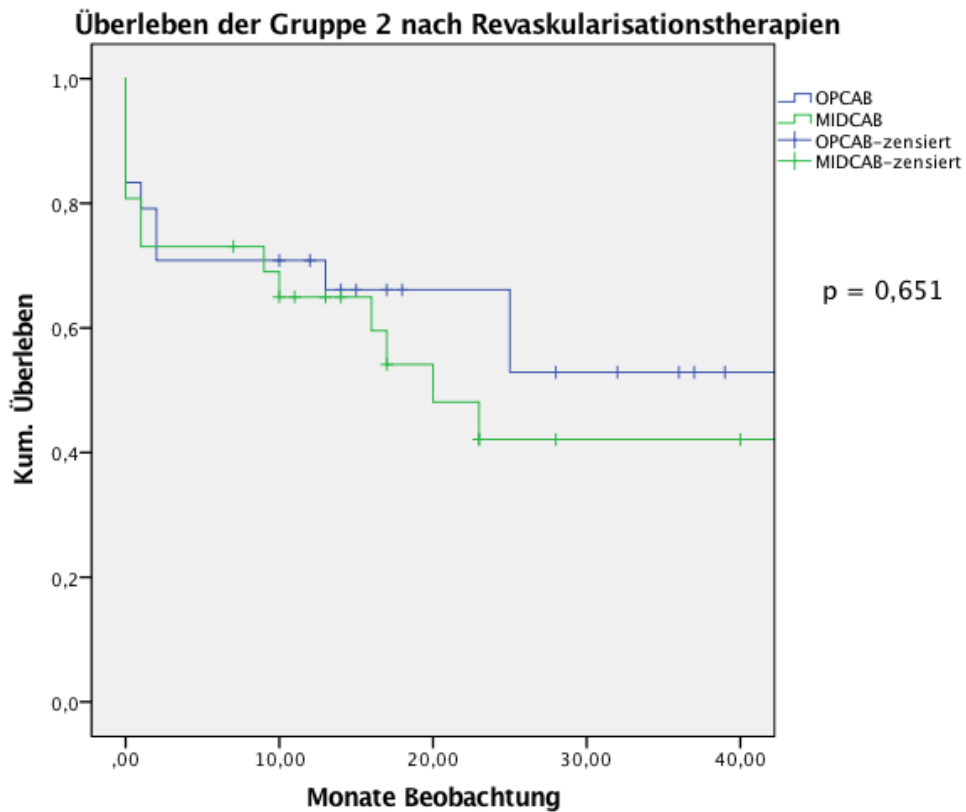
	TAVI + OPCAB (n=24)	TAVI + MIDCAB (n=26)	p-Wert
Rethorakotomien	3 (12,5 %)	2 (7,7 %)	0,571
Liegedauer Intensivstation [d] *	1,5 (1 - 4,75)	1 (1 —3,75)	0,469
Liegedauer Überwachungs- und Normalstation [d] *	14 (7 - 24)	10,5 (7 - 17)	0,475
Hospitale Mortalität	4 (16,7 %)	5 (19,2 %)	0,814

Tabelle 26: Kaplan-Meier Schätzung für das Überleben der Gruppe 2 aufgeteilt nach den Revaskularisationstherapien.

OS = overall survival, σ = Standardabweichung

Überleben	TAVI + OPCAB (n=24)		TAVI + MIDCAB (n=26)	
	OS	σ	OS	σ
30 Tage	79,2 %	0,083	73,1 %	0,087
1 Jahr	66,1 %	0,098	65,0 %	0,094
2 Jahre	52,9 %	0,115	42,1 %	0,111

Ergebnisse



Patients at risk:

TAVI + MIDCAB	19	16	7
TAVI + OPCAB	19	14	8
Monate	1	12	24

Abbildung 23: Überleben der Gruppe 2 aufgeteilt nach den Revaskularisationstherapien.

Darstellung in einer Kaplan-Meier-Kurve bis 40 Monate postoperativ. Kum. = Kumulativ.

4 Diskussion

Für Patienten mit einer Aortenstenose und einer koronaren Herzerkrankung haben sich die therapeutischen Optionen in den letzten Jahren gewandelt. Der operative Klappenersatz gilt nach wie vor als GOLD-Standard für eine höhergradige AS (Vahanian et al. 2012). Der kathetergestützte Klappenersatz hat sich zu einem Routineeingriff etabliert und ist in den Leitlinien zu Klappenerkrankungen als eine Alternative für Hochrisikopatienten, für die eine konventionelle Operation zu risikoreich wäre, aufgeführt (Vahanian et al. 2012). In der Behandlung der KHK konkurrieren die interventionellen und die chirurgischen Therapien miteinander. Liegt eine ein - oder zwei-GE ohne proximale Beteiligung der LCA vor, war bisher die PCI der alleinigen medikamentösen Therapie überlegen, jedoch zeigen die Ergebnisse nach CABG eine vollständigere Revaskularisation als nach PCI (Koskinas et al. 2016). In der Literatur wird das MIDCAB-Verfahren jedoch als eine vielversprechende Alternative benannt, da es eine geringere Reinterventionsrate an den Koronararterien aufweist als die PCI und den Vorteil hat, dass auf die Anwendung der HLM verzichtet wird (Blazek et al. 2013, Jaffery et al. 2007). Bei Patienten mit koronarer Dreigefäßerkrankung und einem hohen SYNTAX-Score ist die chirurgische Koronarrevaskularisation nach wie vor der GOLD-Standard. Das Off-Pump Verfahren ist bei diesen Patienten bei Vermeidung der HLM der klassischen Koronarbybpassoperation mit HLM gleichwertig (Blazek et al. 2013, Mohr et al. 2013, Diegeler et al. 2013). Obwohl sich die minimalinvasiven OP-Verfahren für die solitären Eingriffe sehr gut etablieren konnten, gibt es kaum Daten für die Anwendung dieser innovativen Methoden bei den Kombinationsoperationen. In dieser Konstellation erhält die klassische chirurgische Therapie weltweit den Vorzug.

4.1 Präoperative Daten

Nach dem deutschen Aortenklappenregister (GARY) besteht die Indikation für eine TAVI bei Patienten, die ein fortgeschrittenes Alter sowie ein allgemein erhöhtes Operationsrisiko aufweisen, welches mit einem logistischen ES > 20 % betitelt ist (Hamm et al. 2014). Bezüglich des Alters \pm SD ergeben sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Das Alter der Patienten in Gruppe 1 beläuft sich im Mittel auf $79,42 \pm 3,09$ Jahre. Somit sind diese Patienten 3,41 Jahre jünger als Patienten aus Gruppe 2 und 2,59 Jahre jünger als Patienten aus Gruppe 3 ($p < 0,001$). Es bleibt zu beachten, dass in Gruppe 1 ein Alter über 75 Jahre als Einschlusskriterium galt. Das Alter unserer Patienten deckt sich in allen Gruppen mit dem der Literatur (Siontis et al. 2016, Gasparetto et al. 2013, Ahad et al. 2017, Hamm et al. 2014). Präoperativ wurde bei allen Patienten der ES I und II errechnet. Da sich in der Vergangenheit gezeigt hat, dass der ES I die präoperative Mortalität überschätzt, wurde der ES II als eine überarbeitete Version entwickelt. Auch wenn Chalmers et al. über den ES II bezüglich des isolierten Klappenersatzes nach wie vor Schwächen postulieren, fiel unsere Wahl dennoch auf diesen als Risikostratifizierungsmodell, da für die in unserer Studie ausschließlich betrachteten Kombinationseingriffe der EuroSCORE eine geeignete Vorhersage zu treffen scheint (Nashef et al. 2012, Chalmers et al. 2013). In unserem Patientenkollektiv finden wir diesbezüglich einen hochsignifikanten Gruppenunterschied ($p < 0,001$): Der Median des logistischen ES und des ES II in Gruppe 1 ist mit 14,95 (8,67 - 27,65) % und 4,48 (2,70 - 7,42) niedriger als der von Gruppe 2 (28,21 (21,22 - 44,30) % und 9,48 (5,78 - 14,95)) und 3 (30,72 (21,81 - 48,96) % und 7,67 (5,34 - 13,45)). Diese Ergebnisse decken sich mit denen in der Literatur. So weisen auch die TAVI-Patienten in der Veröffentlichung des deutschen Aortenklappenregisters einen signifikant höheren ES auf als die chirurgisch therapierte Gruppe. In dieser Studie wurden jedoch ausschließlich isolierte TA- und TF-TAVI Eingriffe mit AKE und CABG

Diskussion

verglichen (Mohr et al. 2014a). Die Patienten bei Griese et al., die eine TAVI und PCI erhalten haben, liegen mit einem medianen logistischen ES von 21,7 % etwas niedriger als Patienten der Gruppe 3 in unserer Studie (Griese et al. 2014). Ahad et al., welche ausschließlich den Kombinationseingriff TAVI und OPCAB/MIDCAB äquivalent zu Gruppe 2 aus unserer Studie betrachtet haben, weisen mit $35,9 \pm 21,9$ % einen etwas höheren logistischen ES \pm SD auf (Ahad et al. 2017). Die Gründe für einen hohen EuroSCORE sind vielgestaltig. Da es sich bei unserem Patientenkollektiv ausschließlich um Patienten mit einer kombinierten Erkrankung aus AS und KHK handelt, die alle eine kombinierte Therapie aus Klappenersatz und Revaskularisation erhalten, findet sich per se schon ein höheres, präoperatives Risiko verglichen zu einem isolierten Klappeneingriff. Des Weiteren hatten 31,3 % in Gruppe 3 eine kardiale Voroperation (Gruppe 2: 2,0 % und Gruppe 1: 4,1 %; $p < 0,001$). Überdies ist der Anteil an dialysepflichtigen Patienten mit 6,3 % (Gruppe 1: 1,7 %; Gruppe 2: 6,0 %, $p = 0,014$) und der Anteil an COPD mit 6,3 % (Gruppe 1: 1,3 %; Gruppe 2: 2,0 %, $p = 0,020$) ebenfalls in Gruppe 3 am höchsten. In beiden TAVI-Gruppen sind die Patienten älter und haben häufiger eine kompensierte, chronische Niereninsuffizienz als in Gruppe 1 ($p < 0,001$). Mit 54,0 % in Gruppe 2 und 55,4 % in Gruppe 3 liegt häufiger eine pulmonale Hypertonie vor als in Gruppe 1 (27,6 %). Ein weiterer Gruppenunterschied ist das NYHA-Stadium. Erneut lassen sich bei Gruppe 2 und 3 ein größerer Anteil an Patienten finden, die sich mit einem fortgeschrittenen NYHA-Stadium (III und IV) präsentieren. Gruppe 2 zeigt mit 30,0 % den höchsten Anteil an Patienten mit NYHA-Stadium IV (Gruppe 3: 25,9 %, Gruppe 1: 12,3 %; $p < 0,001$). All diese Faktoren fließen in die Berechnung mit ein und führen zu einem erhöhten ES (Dewey et al. 2010, Nashef et al. 1999).

Bezüglich der echokardiografischen Parameter weist nur die linksventrikuläre Funktion eine statistische Signifikanz auf. In Gruppe 1 liegt die mittlere Ejektionsfraktion \pm SD bei $55,72 \pm 13,80$ %, in Gruppe 2 bei $48,32 \pm 14,41$ %

und in Gruppe 3 bei $51,34 \pm 2,56$ %. Der Unterschied ist hochsignifikant. Eine vorangegangene Herzoperation sowie Myokardinfarkte verursachen eine Myokardischämie, welche wiederum zu Untergang von Myokardgewebe führen kann (Beach et al. 2013). Eine pulmonale Hypertonie, welche durch eine Nachlasterhöhung auf Boden einer AS verursacht werden kann beeinflusst die Hämodynamik der Ventrikel ebenfalls (Zuern et al. 2012). Diese Faktoren, welche in Gruppe 2 und 3 häufiger vorlagen als in Gruppe 1, können zu einer Reduktion der linksventrikulären Pumpfunktion geführt haben (Enriquez-Sarano et al. 1997).

4.2 Intraoperativer Verlauf

4.2.1 Zugangswege und Prothesen

Alle drei Gruppen zeigen einen methodenbedingten hochsignifikanten Unterschied bezüglich des Zugangsweges ($p < 0,001$). Der chirurgische AKE mit CABG erfolgte in Gruppe 1 zu 100 % über eine mediane, totale Sternotomie. In Gruppe 2 war die Entscheidung für entweder einen TA oder Tao-Zugangsweg wie folgt begründet: Lag eine Mehrgefäßerkrankung vor, wurde der Tao-Weg mit simultanem OPCAB über eine mediane Sternotomie präferiert. Dies war bei 42,0 % der Patienten der Fall. Im Fall einer Eingefäßerkrankung fiel die Wahl auf die TA-TAVI mit MIDCAB via linksseitiger anterolateraler Minithorakotomie (58,0 %). In einer Arbeit von Ahad et al. wurde bei 40,0 % der Patienten, die eine zusätzliche MID-/OPCAB-Prozedur erhielten, die TAVI über einen TF-Zugang implantiert (Ahad et al. 2014). In Gruppe 3 dominierte der transapikale Zugangsweg mit 62,5 % gegenüber dem transfemorale Weg (37,5 %). Überdies wird der transapikale Zugang häufiger bei Patienten mit höherem ES und relevanten Komorbiditäten präferiert (Ahad et al. 2014). So lässt sich auch die Dominanz des transapikalen Weges in unserer Studie bei Patienten der Gruppe 2 und 3 erklären. Der Tao-

Diskussion

Zugangsweg kam bei Gruppe 3 nicht in Frage, da es sich um die rein interventionelle Therapiegruppe handelte. Der Zugangswege wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Zwar werden der TA als auch TF-Zugangsweg als ein überwiegend sicheres Verfahren beschrieben, jedoch zeigt insbesondere der transapikale Weg eine erhöhte Komplikationsrate bezüglich Ventrikelschäden, perioperativen relevanten Blutungen, Apexrupturen oder Mitralklappenverletzung (Lardizabal et al. 2013, Hayashida et al. 2013). Das FRANCE (French Aortic National CoreValve and Edwards) - 2 Register postuliert den TA-Zugangsweg, wenn Frailty und Komorbiditäten raus gerechnet werden, als unabhängigen Prädiktor für ein geringeres Überleben gegenüber dem transfemorale Zugang (Gilard et al. 2016). Wesentlich für die höhere Mortalität des TA-Zugangs ist vor allem das höhere präoperative Risiko, dass durch das höhere Alter und eine höhere Zahl schwerwiegender Komorbiditäten begründet (Smith et al. 2011). Der Weg über die Aorta (Tao) gilt als eine sichere Alternative für Patienten, die weder für den TF noch für den TA-Zugangsweg geeignet sind (Gilard et al. 2016). Anatomische Limitationen, Kalzifizierung oder vorausgegangene Bypasschirurgie der Iliofemoralarterien oder eine periphere Gefäßerkrankung stellen Kontraindikationen für den TF-Zugangsweg dar, Atemwegserkrankungen oder eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion für den TA-Zugang (Bapat et al. 2016). Das ROUTE Register spricht sich für den Tao-Zugangsweg sogar als primäre Option und nicht nur als Alternative aus (Bonaros et al. 2017).

Mit 70,5 % kam die Carpentier-Edwards Perimount-Prothese mit Abstand am häufigsten, die St. Jude Medical Epic mit 20,0 % am zweithäufigsten in Gruppe 1 zum Einsatz. Die Sorin Freedom Solo war mit 8,6 % unter den Stentless Modellen die häufigste Prothese. In Gruppe 2 war mit 60,0 % die Sapien XT die meist implantierte Prothese, in Gruppe 3 verteilte sich die Häufigkeit etwa gleichmäßig auf die Sapien (28,6 %), Sapien XT (26,8 %) und Sapien 3 (24,1 %). Mit 23 (23 - 25) mm ist der mediane Prothesendurchmesser in Gruppe 1 kleiner als der der TAVI-Gruppen, die beide mit 26 mm keinen Unterschied

erkennen lassen. Der größere Klappendurchmesser, der bei den TAVI-Prozeduren Anwendung findet, könnte einen protektiven Faktor darstellen, da die Wahrscheinlichkeit eine „Prothesis-patient-mismatch“ (PPM) auszulösen, verringert ist. Ein größerer Klappeninnendurchmesser verringert den Widerstand, den die Klappenprothese auslöst, und wirkt sich positiv auf den resultierenden Gradienten an der Klappenprothese aus. Diese verbesserte Hämodynamik entlastet den linken Ventrikel (Al-Hawwas et al. 2017). Insbesondere die Patienten der TAVI-Gruppen in unserer Studie, die sich vermehrt mit einer reduzierter linksventrikulären Funktion präsentierten, könnten von der geringeren Inzidenz von PPM nach TAVI profitieren (Liao et al. 2017). Auch im eigenen Patientenkollektiv waren die Gradienten an der Klappenprothese nach TAVI hochsignifikant niedriger als nach konventionellem Klappenersatz (Kapitel 4.4.1).

4.2.2 Operationsdauer

Die Schnitt-Naht-Zeit (IQR) in Gruppe 1 war mit 221,0 (190,0 - 245,0) Minuten signifikant länger als die der Gruppen 2 (175,0 (145,8 - 230,5) min) und 3 (66,5 (52,5 - 82,8) min) ($p < 0,001$). Im GARY-Register finden sich für den konventionellen Kombinationseingriff eine mittlere OP-Dauer \pm SD von 242 ± 97 min, für TA-TAVI 100 ± 65 min und für TF-TAVI 92 ± 51 min (Hamm et al. 2014). Bei Ahad et al. belief sich die mittlere OP-Dauer für den TAVI und OPCAB/MIDCAB Eingriff auf $181,7 \pm 65,8$ min (Ahad et al. 2017). Somit waren alle Schnitt-Naht-Zeiten aus unserer Studie im Vergleich zur aktuellen Literatur kürzer. Die Unterschiede bezüglich der Operationsdauer innerhalb der Gruppen sind in den jeweiligen Operationsmethoden an sich begründet. Gruppe 1 und 2 weisen längere Zeiten auf, da es sich um Kombinationsoperationen, in Gruppe 1 mit Herzstillstand und HLM, handelt. Zusätzlich kommt bei diesen Operationen die Zeit für die Gaftgewinnung hinzu. Gruppe 3 zeigt die kürzeste Schnitt-Naht-Zeit, da lediglich eine isolierte TAVI erfolgte. Die kürzere Operationsdauer, die Vermeidung der HLM und die minimalinvasiven OP-

Zugänge können als protektive Faktoren angesehen werden und gehen zudem noch mit einem kürzeren Krankenhausaufenthalt einher (Conradi et al. 2012, Reinöhl et al. 2015, Yang et al. 2017).

4.2.3 Intraoperative Komplikationen

Auch wenn in Gruppe 2 und 3 der Eingriff grundsätzlich ohne den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine am schlagenden Herzen erfolgt, kann deren Einsatz im Fall von Komplikationen während einer TAVI-Prozedur zur hämodynamischen Unterstützung notwendig sein, was auf insgesamt 13 Patienten zutraf, 7 (14,0 %) aus Gruppe 2, 6 (5,4%) aus Gruppe 3. Bei zwei Patienten aus Gruppe 2 und drei Patienten aus Gruppe 3, wovon einer noch intraoperativ verstarb, war eine Konversion zum konventionellen AKE der Grund für den Einsatz einer HLM. Während in Gruppe 2 eine intraoperative Prothesendislokation und eine Reanimationspflichtigkeit Ursache der Konversion war, mussten alle drei Patienten in Gruppe 3 wegen einer Aortenklappeninsuffizienz III ° nach der TAVI-Implantation konvertiert werden. Es erfolgte die Implantation von biologischen AKE. Andere Gründe für den Einsatz der HLM waren in Gruppe 2 eine hämodynamische Instabilität (drei Patienten) und Reanimationspflichtigkeit (zwei Patienten) und in Gruppe 3 bei einem Patienten ein Ventrikeleinriss und bei zwei Patienten eine Reanimation. Die Konversion zum AKE mit Verwendung der HLM im Falle von Komplikationen ist ein häufig beschriebenes Verfahren in der Literatur und mit 2,4 % seltener als in unserer Studie (Gruppe 2: 4,0 %, Gruppe 3: 2,7 %; $p = 0,653$) (Ahad et al. 2014, Gilard et al. 2016, Hamm et al. 2014, Moat et al. 2011).

4.3 Frühpostoperativer Verlauf

Die unterschiedlichen präoperativen Parameter führen zu unterschiedlichen postoperativen Ergebnissen, was in die Bewertung der Gesamtergebnisse miteinfließen sollte.

4.3.1 Liegedauer und Nachbeatmungszeit

Sowohl bezüglich der Liegedauer als auch der Nachbeatmungszeit konnte ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden. Die längste Nachbeatmungszeit (IQR) (8,0 (6,0 - 12,0) h) ist in Gruppe 1 zu finden, dem Eingriff, der sowohl am invasivsten ist als auch die längste Operationsdauer aufweist. Dem gegenüber steht Gruppe 3 mit der kürzesten Nachbeatmungszeit von 4,0 (0 - 7,0) h ($p < 0,001$). Gruppe 2 bewegt sich mit 6,0 (2,0 - 13,5) Stunden zwischen den Werten der beiden anderen Gruppen. TF-TAVI-Patienten der Gruppe 3 konnten zu 37,5 % in Lokalanästhesie operiert werden und benötigten gar keine Nachbeatmung. Auch hinsichtlich der Hospitalverweildauer, bei der erneut Gruppe 1 mit 12,0 (9,0 - 17,0) Tagen den längsten Aufenthalt aufweist, bestätigen sich signifikante Unterschiede ($p = 0,001$). Gruppe 2 zeigt mit 11,0 (7,0 - 20,0) Tagen ebenfalls einen relativ langen Aufenthalt. Hier könnte unter anderem das häufige Auftreten eines akuten Nierenversagens zu einer Prolongierung des Aufenthaltes geführt haben. Diese Kausalität ist bereits in der Literatur von Ortega-Loubon et al. beschrieben (Ortega-Loubon et al. 2016). Im Vergleich dazu ist mit 10,0 (7,0 - 15,0) Tagen der Krankenhausaufenthalt von Gruppe 3 nur geringfügig kürzer, obwohl 40 % dieser Patienten mit dem rein perkutanen Verfahren therapiert wurden (TF-TAVI). Eine Erklärung hierfür könnten der hohe EuroSCORE und das fortgeschrittene NYHA-Stadium sein, welche in beiden TAVI-Gruppen vergleichbar waren, und als prädiktive Faktoren für die Länge des Krankenhausaufenthaltes nach TAVI gelten (Barbanti et al. 2015, Reinöhl et al. 2015).

4.3.2 Komplikationen

Bezüglich der Komplikationen ist zu beachten, dass bei Patienten der Gruppe 2 und 3 aufgrund des höheren Alter und der Vielzahl an Komorbiditäten eine höhere Komplikationsrate zu erwarten war.

Kardiale Komplikationen

Orientierend an den VARC-2 Kriterien untersuchten wir das Patientenkollektiv hinsichtlich kardialer Komplikationen. Zu diesen zählen neuauftretendes Vorhofflimmern, postoperativer Myokardinfarkt oder die Implantation eines permanenten Schrittmachers (SM) (Kappetein et al. 2012).

Eine intraoperative Reanimation war bei 0,4 % der Patienten aus Gruppe 1, 4,0 % aus Gruppe 2 und 2,7 % aus Gruppe 3 notwendig ($p = 0,017$). Anhand der Höhe des CK-MB-Wertes sowie der postoperativen Symptomatik schlossen wir auf die periprozedurale Myokardschädigung. Gruppe 1 wies die höchsten CK-MB-Werte auf. Die Ursache könnte erneut in der Natur des Verfahrens begründet liegen, da es bei dem AKE und CABG-Eingriff zur stärksten Myokardmanipulation kommt und die längste Operationsdauer vorliegt. Weitere kardiale Komplikationen zeigten keine statistische Signifikanz. In der Literatur wird die Notwendigkeit eines permanenten Schrittmachers nach TAVI als eine der häufigsten Komplikationen angegeben (Buellesfeld et al. 2012b). Mit einer Inzidenz von 3 - 9 % nach einem offen-chirurgischen Klappeneingriff kommt diese Komplikation nahezu fünfmal seltener vor als nach TAVI mit 40 % (Bagur et al. 2011, Erdogan et al. 2006). Die selbst expandierende CoreValve-Prothese geht mit einer deutlich höheren Rate an postoperativen SM-Implantationen einher als die ballonexpandierenden Edwards-Prothesen (Buellesfeld et al. 2012b, Erkapic et al. 2010, Roten et al. 2010). Sie gilt neben einem vorbestehenden Rechtsschenkelblock als unabhängiger Risikofaktor für TAVI-Patienten, eine permanente Schrittmacherpflichtigkeit zu entwickeln (Erkapic et al. 2012). Unser Patientenkollektiv bestätigt dies mit einem Anteil von 9,9 % der Patienten aus Gruppe 3, aber nur 2,0 % aus Gruppe 2. Jedoch liegen beide Gruppen deutlich unter den in der Literatur angegebenen prozentualen Anteilen (TF-TAVI: 9,9 %; TA-TAVI: 23,7 % (Piazza et al. 2008) Tao-TAVI: 8,8 % (Bapat et al. 2016). Die Wahl des Klappentyps erklärt die niedrige Inzidenz. Kein Patient aus Gruppe 2 und nur 8 Patienten (7,1 %) aus Gruppe 3 erhielten die mit einem dreifach erhöhten Risiko für permanenten Schrittmacher-

Diskussion

implantationen assoziierte CoreValve-Prothese (Erkopic et al. 2012). Mit 5,4 % zeigen die Patienten aus Gruppe 1 eine höhere Rate an Schrittmacherimplantationen als die von GARY angegebenen 3,9 % (Hamm et al. 2014). Neu aufgetretenes Vorhofflimmern gilt als einer der größten Risikofaktoren für einen postoperativen Schlaganfall nach einem Klappenersatz. Nach neuesten Studien tritt bei 17,1 - 42,0 % Patienten nach AKE und nur 9 - 12 % nach TAVI ein neues VHF auf (Jansen et al. 2017b). Auch in unserer Studie lässt sich mit 8,8 % ein zwar im Vergleich zur Literatur deutlich geringerer, aber dennoch größter Anteil in Gruppe 1 finden. Dieses Ergebnis erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,154$) (Jansen et al. 2017a, Leon et al. 2016, Reardon et al. 2017).

Blutungskomplikationen

Zur Evaluation der chirurgischen Komplikationen zogen wir ebenfalls die VARC-2 Kriterien heran (Kappetein et al. 2012). Da diese jedoch im Jahr 2012 publiziert, ein Großteil der Patienten aus Gruppe 1 jedoch vor diesem Zeitraum operiert worden waren, konnten nicht alle Aspekte der Erfassung der Blutungskomplikationen vollständig umgesetzt werden. Somit werden der Transfusionsbedarf, das Auftreten einer Perikardtampnade sowie die Notwendigkeit einer Rethorakotomie in unserem Patientenkollektiv als Indikatoren für schwere postoperative Blutungen verwendet. Da lediglich die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate zur Einteilung der Blutungen in „minor“, „major“ und „life-threatening“ herangezogen wurden, ist dieses Ergebnis nur eingeschränkt verwertbar. Der höchste Transfusionsbedarf mit im Mittel $3,58 \pm 4,19$ EK pro Patient in Gruppe 2 liegt deutlich über dem Bedarf der Patienten aus Gruppe 1 ($2,67 \pm 3,88$) und Gruppe 3 ($1,7 \pm 2,91$) ($p = 0,001$). Auch Ahad et al. beobachteten mit $3,0 \pm 3,8$ Transfusionseinheiten einen ähnlich hohen Transfusionsbedarf (Ahad et al. 2017). Gruppe 1 (7,8 %) und Gruppe 3 (2,7 %) zeigen niedrigere Inzidenzen, wobei hier keine Signifikanz festgestellt werden konnte ($p = 0,117$). Eine der Gründe war unter anderem eine postoperative Perikardtampnade, die mit 6,7 % in Gruppe 1 am

häufigsten auftrat ($p = 0,027$). Die Häufigkeit einer Rethorakotomie bezüglich des Kombinationseingriff AKE + CABG wird im deutschen Aortenklappenregister nahezu identisch mit 7,6 %, nach TF-TAVI-Eingriffen mit 0,9 und nach TA-TAVI-Eingriffen mit 4,4 % angegeben (Hamm et al. 2014). Das Ergebnis von 2,7 % aus Gruppe 3 könnte durch den größeren Anteil an TA-TAVI Eingriffen (62,5 %) erklärt werden, die auch, wie in der Literatur beschrieben, mit einer höheren Rethorakotomierate einhergehen (Hamm et al. 2014). Ahad et al. beschrieben mit 8,6 % eine etwas geringere Inzidenz an Rethorakotomien (8,6 %) für Patienten mit einem Off-pump-Kombinationseingriff als in Gruppe 2 in unserer Patienten (10,0 %) (Ahad et al. 2017).

Renale Komplikationen

Das akute postoperative Nierenversagen (ANV) ist eine bekannte Komplikation in der Herzchirurgie und der stärkste Risikofaktor für die mit der Herzchirurgie assoziierte Mortalität (Ortega-Loubon et al. 2016). Da das Vorliegen einer präoperativen renalen Dysfunktion die Entstehung eines postoperativen ANV begünstigt, ist die Identifikation dieser Hochrisikopatienten essentiell (Ibáñez et al. 2007). Renale Hypoperfusion, niedrige Flussgeschwindigkeit und geringer Perfusionsdruck während der extrakorporalen Zirkulation, Hämodilution, Hypothermie, sowie die Dauer der extraorporalen Zirkulation gelten als Risikofaktoren für die Entstehung eines postoperativen ANV (Hudson et al. 2008, Ortega-Loubon et al. 2016). Mit einem postoperativen ANV (Stadium 1 - 3) bei 16,2 % der Patienten in Gruppe 1 liegen wir etwas unter den in der Literatur angegebenen 17,2 % (Loef et al. 2005). Kontrastmittelexposition, Embolisationen bei diffuser Arteriosklerose sowie kurze Episoden mit extremem Blutdruckabfall im Rahmen von „rapid pacing“ oder Ballonvalvuloplastie sind Risikofaktoren für das Auftreten von ANV nach TAVI (Bagur et al. 2010). Überdies gelten Komorbiditäten wie COPD, Diabetes mellitus oder ein vorangegangener Eingriff am Herzen als weitere Risikofaktoren (Coleman et al. 2011, Mehta et al. 2008, Ortega-Loubon et al. 2016). So kann eine postoperative ANV-Rate von 30,0 % in Gruppe 2 erklärt werden, die zwar ohne

Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, dafür aber mit 14,0 % den höchsten Anteil an Patienten mit insulinpflichtigem DM und mit 44,0 % den höchsten Anteil an Patienten mit bereits präoperativ bestehender CNI im Gruppenvergleich aufwiesen. Dieses Ergebnis liegt deutlich über dem von Ahad et al., welche ein ANV Stadium 1 mit 11,4 % und Stadium 3 mit 5,7 % beobachteten (Ahad et al. 2017). Mit 14,3 % zeigt Gruppe 3 zwar die niedrigste Rate an postoperativem ANV im Gruppenvergleich, jedoch liegt dieser über dem in der Literatur von Bagur et al. angegebenen Rate von 11,4 % (Bagur et al. 2010).

Zerebrovaskuläre Komplikationen

Bezüglich der zerebrovaskulären Komplikationsrate beim konventionellen sowie rein interventionellen Verfahren ist sich die Literatur uneinig. Die PARTNER-Studie postuliert ein dreifach erhöhtes Risiko für einen Apoplex nach TAVI im Vergleich zu AKE (TAVI 4,6 vs. AKE 1,4 %) (Miller et al. 2012). Allerdings wird hier lediglich der isolierte Klappeneingriff betrachtet. Reardon et al. hingegen sehen eine dezent niedrigere Rate bei den TAVI (TAVI 4,5 vs. AKE 6,5 %) (Reardon et al. 2017), Smith et al. wiederum publizieren eine höhere Rate nach TAVI Eingriffen im Vergleich zum chirurgischen Verfahren (5,5 vs. 2,5 %) (Smith et al. 2011), Leon et al. konstatierten keine signifikanten Unterschiede (Leon et al. 2016). Für den TAVI + OPCAB/MIDCAB Eingriff ist aktuell keine vergleichende Literatur vorhanden. Einzig die Ergebnisse von Ahad et al., die eine postoperative Apoplex-Rate von 1,4 % angeben, bestätigen das Ergebnis unserer Studie, das mit 2,0 % in Gruppe 2 die geringste Rate an Schlaganfällen nach OP im Gruppenvergleich aufweist (Ahad et al. 2017). Das Auftreten eines Apoplex wurde in Gruppe 3 (3,6 %) und Gruppe 1 (3,5 %) gleich häufig beobachtet ($p = 0,662$). Ursächlich dafür sind bei einer TAVI-Prozedur prolongierte Hypotension, Embolisationen von kalzifizierten Material, zum Beispiel während der Ballondilatation der kalzifizierten Klappen oder durch Manipulation mit dem Katheter während der Passage des kalzifizierten Aortenbogens (Bosmans et al. 2015, Panchal et al. 2013). Operation unter Kreislaufstillstand, Heparinisierung und Embolisation von kalzifiziertem Material

durch die Aortenklammung sind Ursachen während des konventionellen Eingriffs (Kilo et al. 2001). Das postoperative Psychosyndrom ist eine häufige Komplikation nach Herzoperationen (Panchal et al. 2013, Selnes et al. 1999, Slater et al. 2009). Risikofaktoren für die Entstehung sind Operationen unter Kreislaufstillstand und Einsatz der HLM wie zum Beispiel bei einer koronaren Bypassoperation, prolongierte zerebrale Hypoperfusion (Ho et al. 2004) , aber auch patientenassoziierte Faktoren wie Alter, Diabetes mellitus und vorherige neurologische Erkrankungen (Selnes et al. 1999). Der größte Anteil betroffener Patienten ist in Gruppe 2 (18,0 %) zu finden, wo zwar auf die Verwendung einer HLM verzichtet wurde, jedoch eine Vielzahl an patientenassoziierten Risikofaktoren vorliegen. Diese liegen ebenso in Gruppe 3 vor und könnten eine Inzidenz von 14,5 % erklären. Gruppe 1, in der alle Patienten mit der HLM operiert wurden, zeigt eine Inzidenz von 15,3 % ($p = 0,850$). Die Verwendung der HLM scheint aufgrund der eigenen Ergebnisse keinen großen Einfluss auf die Entstehung eines postoperativen Deliriums zu haben. Die Inzidenz war unter den eigenen Patienten seltener als in der Metaanalyse von van Dijk et al. (22,5 %) (Van Dijk et al. 2000) und bei Ahad et al. (24,3 %) (Ahad et al. 2017).

4.3.3 Hospitale Mortalität

Die hospitale Mortalität des gesamten Patientenkollektivs beläuft sich auf 8,0 % und lässt sich somit im oberen Bereich einordnen, der in der Literatur von 0,9 – 7,9 % angegeben ist (Ahad et al. 2017, Hamm et al. 2014, Leon et al. 2016). Wirft man jedoch einen Blick auf die einzelnen Gruppen, so weisen alle eine höhere hospitale Mortalität im Vergleich zur Literatur auf. Insbesondere Gruppe 2, die mit 18,0 % eine mehr als doppelt so hohe Rate zeigt wie Ahad et al. beschrieben (7,1 %) und Gruppe 3, die mit 9,0 % ebenfalls über der im GARY-Register ermittelten von 5,1 (TF-TAVI) bzw. 7,7 (TA-TAVI) % liegt (Ahad et al. 2017, Hamm et al. 2014). Der Mortalität der Gruppe 1 liegt mit 6,9 % über der des deutschen Aortenklappenregisters (4,5 %) (Hamm et al. 2014) . Hier ist zu beachten, dass eine höhere hospitale Mortalität in den Gruppen 2 und 3 auf die

erhöhte Anzahl kardialer und nicht-kardialer Komorbiditäten, häufiger vorangegangene kardiale Eingriffe, ein höheres Alter und sowie einen höheren EuroSCORE der Patienten zurückzuführen ist, als sie für das Vergleichskollektiv des GARY-Registers angegeben werden. Durch die Beschränkung auf die Patienten älter als 75 Jahre in Gruppe 1 wurde diese Patientenselektion bewusst herbeigeführt.

4.4 Follow-Up

4.4.1 Die Klappenfunktion im Verlauf

Transvalvuläre Gradienten im Verlauf

Zur Erfassung der postoperativen Klappenfunktion wurden die transvalvulären Gradienten mittels Echokardiografie im Follow-Up gemessen. Direkt nach Operation ist eine Reduktion in allen drei Gruppen zu beobachten. In Gruppe 1 fiel der mittlere Gradient \pm SD von $40,7 \pm 17,13$ auf $11,5 \pm 5,62$ mmHg, in Gruppe 2 von $40,4 \pm 14,0$ auf $10,4 \pm 6,7$ mmHg und in Gruppe 3 von $42,5 \pm 15,2$ auf $11,1 \pm 4,8$ mmHg. Nach dem ersten Jahr postoperativ weisen die Patienten aus Gruppe 2 mit $8,7 \pm 4,4$ mmHg den niedrigsten Gradienten auf mit signifikantem Gruppenunterschied (Gruppe 1: $11,3 \pm 10,6$ mmHg; Gruppe 3: $10,4 \pm 5,9$ mmHg; $p = 0,001$). Dieser Trend setzt sich im Verlauf fort. Auch Reardon et al. identifizierten niedrigere Gradienten nach TAVI gegenüber dem konventionellen AKE (Reardon et al. 2017) und Ahad et al. bestätigen mit einem mittleren Gradienten von $8,6 \pm 5,9$ mmHg das Ergebnis von Gruppe 2 (Ahad et al. 2017). Somit kann festgestellt werden, dass nach TAVI niedrigere Gradienten an der Kappenprothese beobachtet werden können als nach AKE.

Residuale Aortenklappeninsuffizienz im Verlauf

Die Inzidenz von leicht bis mittelgradigen Aorteninsuffizienzen nach TAVI wird in der Literatur mit 3,7 bis 21,0 % angegeben (Leon et al. 2010, Abdel-Wahab

et al. 2014, Leon et al. 2016, Moat et al. 2011). Damit ist sie höher als nach einem konventionellen AKE und eine der häufigsten Komplikationen einer TAVI-Prozedur (Gotzmann et al. 2012). Gründe für das Auftreten einer AI nach TAVI sind vielgestaltig. Zum einen ist es dem Operateur nicht möglich, den Aortenannulus intraoperativ korrekt auszumessen. So besteht eine höhere Gefahr der Implantation einer nicht korrekt passenden Prothese, was zu einer paravalvulären Insuffizienz führen kann. Zum anderen wird die Positionierung der Klappe am bewegten Organ, also am schlagenden Herzen, vollzogen, was ebenfalls zu Fehlpositionierung führen kann. Im Gegensatz dazu hat der Operateur beim offen chirurgischen AKE die Möglichkeit, den Anulus korrekt auszumessen und die Prothese am stillgelegtem Herzen zu positionieren (Gotzmann et al. 2012). Delgado et al. postulieren, dass eine ausgedehnte Kalzifizierung der AK die grundlegende Ursache für die AI nach TAVI ist (Delgado et al. 2010). Beim chirurgischen AKE wird die Prothese in einen dekalzifizierten Anulus eingenäht. Im Gegensatz dazu wird vor TAVI-Implantation die ursprüngliche Klappe an die Anuluswand gepresst. So entsteht eine asymmetrische Auflagefläche für die Prothese, was eine Leckage zur Folge haben kann (Delgado et al. 2010, Ewe et al. 2011). Die Beobachtungen und Ergebnisse der Literatur lassen sich in unserer Studie wiederfinden. Alle drei Gruppen profitieren bezüglich einer präoperativen AI von den jeweiligen Eingriffen im frühpostoperativen Verlauf. Bei Entlassung konnte bei 84,0 % aus Gruppe 1, 74,4 % aus Gruppe 2 und 51,0 % der Patienten aus Gruppe 3 keine residuale AI festgestellt werden. Das deutsche Aortenklappenregister gibt eine Freiheit von AI nach einem Monat bei 37,2 % der TF-TAVI und 57,3 % der TA-TAVI-Eingriffe an (Hamm et al. 2014). Der Grund warum in unserem TAVI-Patientenkollektiv teilweise höhere Freiheiten an residualen AI bei Entlassung erzielt wurden, obwohl in beiden Gruppen überwiegen der TA-Zugangsweg gewählt wurde, könnte in der Wahl der Prothese liegen. In über 80 % der Fälle aus Gruppe 2 und 3 fiel die Wahl auf eine ballonexpandierbare Prothese, die mit geringeren Insuffizienzraten als die selbstexpandierenden Prothesen

einhergeht. Im spätpostoperativen Verlauf nimmt der Anteil an AI I° und größer jedoch bei den TAVI-Patienten der Gruppe 2 und 3 dezent zu. Nach einem Jahr weisen nur 3,1 % der Patienten aus Gruppe 1 eine AI II° oder größer auf. Dem gegenüber haben die TAVI-Patienten aus Gruppe 2 mit 7,4 % und aus Gruppe 3 mit 21,1 % eine undichte Aortenklappenprothese. Letztere zeigen eine mehr als dreimal so hohen Rate an AI II° und größer als Gruppe 1 ($p < 0,001$). In den Jahren zwei und drei können zwar signifikante Gruppenunterschiede festgestellt werden, die jedoch nur gering aussagekräftig sind, da eine sehr geringe Datenmenge in Gruppe 2 vorliegt. In Gruppe 3 macht eine AI Grad III° die Implantation einer Re-TAVI 41 Tage nach OP notwendig. Eine AI Grad III° mit massiver paravalvulärer Leckage war bei einem Patienten in Gruppe 1 der Grund für ein Re-AKE 209 Tage postoperativ.

4.4.2 Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Verlauf

Die linksventrikuläre Pumpfunktion des Patientenkollektivs präsentiert sich im gesamten Follow-Up-Zeitraum konstant. Gruppe 3 zeigt bis zum dritten Jahr postoperativ die niedrigste, Gruppe 1 die höchste EF. Bis zum dritten Jahr postoperativ kann zudem bei allen Gruppen eine Tendenz zu einer verbesserten Auswurffraktion beobachtet werden. So kann angenommen werden, dass die Patienten eher im spätpostoperativen Verlauf von der Operation profitieren. Im dritten Jahr nach OP kann ein Abfall der EF von Gruppe 2 beobachtet werden, die am ehesten auf die geringe Fallzahl zurückzuführen ist. Die konstant niedrigeren Werte aus Gruppe 2 und 3 können zum einen auf die bereits präoperativ niedrigere EF, zum anderen auf eine permanente Schrittmacherpflichtigkeit im Verlauf zurückgeführt werden. Diese trat bei 30,0 % der Patienten aus Gruppe 2 und 21,2 % aus Gruppe 3 ein und kann nach Initialeingriff im Verlauf zu einer schlechteren linksventrikulären Pumpfunktion führen (Erkopic et al. 2012).

4.4.3 Lebensqualität und NYHA-Stadium

Die Auswertung des SF-36 Fragebogen bezüglich der postoperativen Lebensqualität zeigte in keiner Skala signifikante Unterschiede. Patienten der Gruppe 2 hatten jedoch in allen Skalen die höchsten Werte. Hinsichtlich unserer zusätzlichen, operationsassoziierten Fragen gaben die Patienten aus Gruppe 1 in der Kategorie „Lebensqualität auf einer Skala von 1 - 10 den höchsten Skalenwert mit im Mittel $7,04 \pm 2,25$ an. Dies ist am ehesten begründet in dem niedrigsten Alter und der geringsten Anzahl an Komorbiditäten der Patienten in Gruppe 1. Des Weiteren konnten die Patienten aus Gruppe 3 nach dem kürzesten Zeitraum wieder auf der Seite liegen, da diese sich der rein interventionellen Therapie unterzogen hatten und die limitierenden Faktoren für einen frühen Seitenschlaf wie eine Sternotomie in dieser Patientengruppe umgangen wurden ($p = 0,002$). So kann davon ausgegangen werden, dass die postoperative Lebensqualität der Patienten unabhängig von der jeweiligen Therapie ist. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch das deutsche Aortenklappenregister (Mohr et al. 2014a). Dennoch sollte eine erneute Erfassung der Lebensqualität mit einer größeren Datenmenge erfolgen, und das Vorliegen von präoperativen Daten im Vorhinein gesichert sein, um einen hinreichenden Vergleich vor und nach dem Eingriff zu erzielen.

Über 70 % der Patienten wiesen das NYHA Stadium I oder II nach Intervention auf und zeigen diesbezüglich einen überwiegend stabilen Verlauf. Die postoperative Verbesserung des NYHA-Stadiums in allen Gruppen verstärkt vermutlich noch die allgemeine Zufriedenheit der Patienten nach dem Eingriff.

4.4.4 Mortalität

Der typische TAVI-Patient mit einer begleitenden KHK hat ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten, die sich für den konventionell chirurgischen Klappenersatz mit CABG eignen. Dennoch ist sowohl die TAVI in Kombination mit einer PCI als auch gegebenenfalls mit dem OPCAB/MIDCAB-

Diskussion

Verfahren für diese Patientengruppe eine alternative Therapieoption, insbesondere dann, wenn eine konventionelle Operation aufgrund der Morbidität der Patienten gar nicht in Frage kommt. Auch im Hinblick auf die erheblich schlechtere Prognose bei einer konservativ therapierten symptomatischen AS ist die erhöhte mittelfristige Mortalität in beiden TAVI-Gruppen als akzeptabel anzusehen (Leon et al. 2010).

Unter Einbeziehung aller Todesursachen zeigt unser Patientenkollektiv eine 30-Tage Mortalität von 8,3 %. Nach 1, 2, 3 und 4 Jahren ergeben sich Überlebensraten von 82,4 %, 77,7 %, 72,7 % und 67,7 %. Aus der differenzierten Beobachtung der jeweiligen Gruppen resultiert folgendes, hochsignifikantes Ergebnis ($p < 0,001$): Nach 30 Tagen, 1, 2, 3 und 4 Jahren zeigen die Patienten aus Gruppe 1 eine Überlebensrate von 90,9 %, 86,7 %, 83,9 %, 81,0 % und 74,6 %. In Gruppe 3 lässt sich mit einem Überleben von 90,2 % nach 30 Tagen ein vergleichbares Ergebnis beobachten, im Langzeitverlauf nach 1, 2, 3 und 4 Jahren überleben jedoch deutlich weniger Patienten (71,1 %, 62,2 %, 48,5 % und 43,5 %). Die in der Literatur aufgeführten Ein-Jahres-Überlebensraten von 72,0 - 82,0 % nach TAVI bestätigen das Ergebnis in Gruppe 3, wie auch das deutsche Aortenklappenregister mit 89,0 % nach AKE und CABG (Gilard et al. 2016, Mohr et al. 2014a, Moat et al. 2011, Zahn et al. 2011). Mit Überlebensraten von 76,0 %, 65,5 %, 53,8 %, 46,6 % und 31,1 % nach 30 Tagen, 1, 2, 3 und 4 Jahren kann in Gruppe 2 die höchste Sterblichkeit beobachtet werden. Diese ist ebenfalls niedriger als die von Ahad et al. angegebene Überlebensrate nach 30 Tagen, 1 und 2 Jahren (85,7 %, 74,4 % und 68,4 %) (Ahad et al. 2017). Ursächlich für das bessere Überleben bei Ahad et al. könnte die geringere Anzahl an postoperativen Komplikationen sein. So mussten nur 4,3 % (vs. 6,0 %) der Patienten dialysiert und 8,6 % (vs. 10,0 %) rethorakotomiert werden und 1,4 % (vs. 2,0 %) erlitten einen Apoplex. Zudem wurde im Follow-Up der Gruppen 2 und 3 häufiger eine mittelgradige, residuale AI festgestellt, welche ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Abdel-Wahab et al. 2014). Ungeachtet

Diskussion

dessen weisen zwar Gruppe 2 und 3 eine hohe Sterblichkeit im ersten Jahr postoperativ auf (Gruppe 2: 34,5 %; Gruppe 3: 28,9 %), wie der steile Abfall der Kaplan-Meier-Kurve zeigt, nach ca. 18 Monaten stagniert die hohe Übersterblichkeit jedoch. Ferner ist interessant, dass zwar die Hospitalsterblichkeit der Patienten von Gruppe 2 deutlich höher ist als die der Gruppe 3, dass dieser Unterschied aber ein Jahr nach der Operation schon nicht mehr besteht. Man könnte folgern, dass Patienten mit schlechter Überlebenschance den einzeitigen Kombinationseingriff schlechter tolerieren als die einzeitige TAVI, dass die Lebensprognose länger als ein Jahr aber nicht von der OP-Art sondern von den patienteneigenen Faktoren bestimmt wird. Die Gründe für das bessere Überleben der Patienten der Gruppe 1 sind vielgestaltig. So liegt eine geringere Anzahl an kardialen und nicht kardialen Vorerkrankungen sowie ein jüngeres Alter vor. In der Literatur werden Komorbiditäten wie eine renale Dysfunktion, COPD und eine erniedrigte linksventrikuläre Pumpfunktion als signifikante Einflussfaktoren auf das Überleben angegeben; Alter, NYHA-Stadium und Prothesentyp beeinflussen das Überleben jedoch nicht signifikant (Moat et al. 2011, Rodes-Cabau et al. 2012, Buellesfeld et al. 2012a, Tjang et al. 2007). Ebenso ist das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie mit einem schlechteren Überleben assoziiert (Enriquez-Sarano et al. 1997). Diese Risikofaktoren sind verstärkt in Gruppe 2 und 3 zu finden (siehe 3.1., Tabelle 8), was unter anderem die erhöhte Mortalitätsrate erklären könnte.

Für einen umfassenden Mortalitätsvergleich stellt sich dennoch die Frage, ob die Patienten mit TAVI-Indikation, die konventionell operiert wurden, auch einen Überlebensvorteil gegenüber den TAVI-Patienten der Gruppe 2 und 3 haben. Hierfür wurde eine Risikogruppe aus Patienten der Gruppe 1 mit TAVI-Indikation erstellt, also einem erhöhten Operationsrisiko, welches laut dem deutschen Aortenklappenregister ab einem logistischen EuroSCORE über 20 % definiert ist. Im Vergleich mit den Patienten der TAVI-Gruppen zeigte sich nach 30 Tagen ein geringfügiger Überlebensvorteil der Gruppe 2 mit 90,2 %

gegenüber der Risikogruppe 1 mit 84,9 %. Im weiteren postoperativen Verlauf wies aber die konventionell operierten Patienten mit vorhandener TAVI-Indikation aus Gruppe 1 ein besseres Überleben als die TAVI Gruppen auf, was wiederum auf die ein jüngeres Durchschnittsalter zurückgeführt werden könnte. Das deutsche Aortenklappenregister beobachtet sogar ein etwas schlechteres Überleben von Patienten, die eine AKE mit CABG erhielten, im Vergleich zu Patienten mit TF-TAVI, sobald die Patienten einen EuroSCORE über 20 % aufweisen (Mohr et al. 2014a).

Auch in Gruppe 2, wo die Patienten sowohl eine TAVI mit OPCAB als auch eine TAVI mit MIDCAB erhielten, wurden die Patienten in zwei Untergruppen anhand ihrer Revaskularisationstherapien eingeteilt. Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rethorakotomierate, der Liegedauer, der Hospitalmortalität und der Mortalität im Langzeitverlauf festgestellt werden. Somit sind beide Revaskularisationstherapien in Kombination mit einer TAVI als gleichwertig anzusehen.

Es kann also die Schlussfolgerung getroffen werden, dass vermutlich nicht allein das Verfahren, sondern mitunter die präoperativen Patientencharakteristika den größten Einfluss auf das postoperative Ergebnis haben.

4.4.5 Rehospitalisation

Bei insgesamt 146 (23,3 %) Patienten des Gesamtkollektivs erfolgte eine Rehospitalisation im Verlauf. Gruppe 1 zeigt mit einer geschätzten Freiheit von Rehospitalisation \pm SD von $86,6 \pm 0,014$ % nach einem Jahr das beste Ergebnis im Vergleich zu Gruppe 2 ($53,6 \pm 0,071$) und Gruppe 3 ($69,0 \pm 0,048$ %) ($p < 0,001$). Auch das deutsche Aortenklappenregister hat höhere Inzidenzen für eine Rehospitalisation nach TAVI beobachtet (TA-TAVI 45,5 %; AKE + CABG: 30,0 %) (Mohr et al. 2014a). Wie bereits in der Literatur vorbeschrieben, kann die höhere Anzahl an Rehospitalisationen mit der gesteigerten Prävalenz an nicht kardialen Komorbiditäten und einem höheren

Alter bei TAVI-Patienten begründet werden (Mohr et al. 2014a). Ein ähnliches Ergebnis ist bezüglich der Rehospitalisation aufgrund von kardialen Gründen zu sehen ($p < 0,001$). Auch hier weisen die TAVI-Patienten ein ungünstigeres kardiales Risikoprofil wie eine schlechtere linksventrikuläre Pumpfunktion und häufiger vorangegangene Herzoperationen auf. Diese Faktoren können das Risiko für eine Rehospitalisation aus kardialen Gründen beeinflussen.

4.4.6 Kardiale Komplikationen während des FU

Die Notwendigkeit einer postoperativen Schrittmacherimplantation ist eine häufigere Komplikation im Langzeitverlauf nach TAVI wie nach konventionellem AKE (fünffach erhöhtes Risiko) und kann im Verlauf zu einer verminderten linksventrikulären Pumpfunktion führen (Buellesfeld et al. 2010, Mohr et al. 2014a, Hammerer et al. 2012). Die Schrittmacherimplantation war mit 30,0 % der Patienten aus Gruppe 2 und 21,2 % der Patienten aus Gruppe 3 deutlich häufiger als in Gruppe 1 (10,2 %). Die CoreValve Prothese, die von Erkapic et al. als unabhängiger Risikofaktor angegeben wird, ist eine unwahrscheinliche Ursache, da sie bei keinem Patienten aus Gruppe 2 und 7 (von 112) Patienten aus Gruppe 3 zur Anwendung kam (Erkapic et al. 2010, Limongelli et al. 2003). Ein akuter Myokardinfarkt trat im Verlauf am häufigsten bei Patienten aus Gruppe 3 auf (15,8 %; Gruppe 1: 12,3 %; Gruppe 2: 10,0 %). Auch Griese et al. postulieren, dass eine TAVI + PCI mit einer höheren Rate an Myokardinfarkten einhergeht als der isolierte Klappenersatz (Griese et al. 2014). Ob nun die aktive Therapie der KHK mittels PCI oder die zugrundeliegende Erkrankung für die Akkumulation der akuten MI in Gruppe 3 verantwortlich ist, kann auch in der Literatur nicht abschließend beantwortet werden. Schlussendlich sollte das Ziel sein, das Überleben von TAVI-Patienten zu verbessern und intraoperativen Komplikationen zu minimieren.

4.5 Limitationen der Arbeit

Es finden sich einige Limitationen in unserer Studie. So handelt es sich um eine retrospektive, nicht randomisierte Analyse eines einzelnen Zentrums. Des Weiteren war eine uneingeschränkte Vergleichbarkeit der drei Gruppen aufgrund von unterschiedlichen präoperativen Charakteristika nicht gegeben. Die Patienten aus Gruppe 2 und 3 waren zum Operationszeitpunkt sowohl älter als auch kränker, wiesen also eine größere Anzahl an Vorerkrankungen und demzufolge einen höheren ES auf als die Patienten der Gruppe 1. Des Weiteren sind die Gruppengrößen unterschiedlich, was ebenfalls zu einer Einschränkung der Beurteilbarkeit, auch im Verlauf, führt. Dies spiegelt jedoch die tatsächliche Situation im klinischen Alltag wieder. Die Lernkurve der Operateure, also die Zeit, die bis zur Etablierung des TAVI-Verfahrens benötigt wurde, muss in den ersten Jahren in die Betrachtung miteinbezogen werden. Die Kombination aus Patienten mit TAVI + OPCAB und TAVI + MIDCAB in einer Gruppe kann als eine weitere Limitation angesehen werden, da die erheblichen Unterschiede der verschiedenen Revaskularisationseingriffe berücksichtigt werden sollten. All diese Limitation setzen sich im Verlauf der Studie fort. Ferner ist die Rücklaufquote der Fragebögen zu gering und es kann davon ausgegangen werden, dass vornehmlich die weniger beeinträchtigten Patienten den Fragebogen beantworteten. Die hohe Rate an verlorenen Patienten, die nicht der Auswertung des Langzeitverlaufes zur Verfügung standen, ist allerdings auch Ausdruck eines sehr alten und multimorbiden Patientenkollektivs, dass bereits zum Zeitpunkt der OP älter als 80 Jahre war. Gleiches gilt auch für die Nachuntersuchungen, wo ein Selektionsbias zu vermuten ist, da sich vermutlich die gesünderen bzw. weniger beeinträchtigten Patienten zu einer Untersuchung in unser Haus begaben. Überdies lagen in Bezug auf die Nachuntersuchungen oftmals zu geringe Datenmengen vor, sodass keine statistische Signifikanz erreicht werden konnte. Hier wäre eine erneute Untersuchung mit einer größeren Datenmenge denkbar.

5 Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Klappenerkrankung in der industrialisierten Welt und in ca. 60 % mit einer koronaren Herzerkrankung vergesellschaftet. Eine symptomatische AS hat eine Ein-Jahres-Mortalität von 50 %. Da der Anteil an hochbetagten Patienten aufgrund des demografischen Wandels wächst, ist der Bedarf an schonenden Operationsmethoden für diese Patienten groß. In dieser retrospektiven Studie wurde das konventionell chirurgische Operationsverfahren mit einem zweizeitigen interventionellen Verfahren sowie mit einer einzeitigen Kombinationsoperation ohne HLM verglichen. Die Einteilung des Patientenkollektivs, bestehend aus 626 Patienten, die an einer AS mit KHK erkrankt sind, erfolgte in drei Gruppen: In Gruppe 1 erhielten die Patienten einen biologischen AKE und CABG mit Herz-Lungen-Maschine in derselben Sitzung. In Gruppe 2 wurde die AS mittels TA- oder Tao-TAVI und die KHK mit dem OPCAB- oder MIDCAB-Verfahren in gleicher Sitzung versorgt. Die Patienten der Gruppe 3 erhielten eine rein interventionelle Versorgung in Form von einer TA- oder TF-TAVI, der eine PCI der Koronararterien vorausgegangen war.

Es zeigte sich eine ungünstigere präoperative Konstitution der Patienten aus Gruppe 2 und 3, die einen höheren EuroSCORE, höheres Alter und eine Vielzahl an Komorbiditäten aufwiesen. Die hospitaläre Mortalität war in Gruppe 2 deutlich erhöht. Bezüglich der perioperativen Komplikationen hatten Patienten der Gruppe 1 die größte Rate an Perikardtamponaden. Bei Gruppe 2 konnte der höchste Transfusionsbedarf und am häufigsten ein akutes Nierenversagen beobachtet werden. Im Follow-Up-Zeitraum präsentierten sich alle Gruppen mit zufriedenstellenden transvalvulären Gradienten. Eine residuale Aortenklappeninsuffizienz wurde jedoch häufiger bei beiden TAVI-Gruppen erfasst. Gruppe 1 zeigte eine deutlich größere Freiheit von Rehospitalisation, gleiches galt für die Rehospitalisation aus kardialen Gründen. Die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation wurde am häufigsten in Gruppe 2, das Auftreten eines akuten Myokardinfarktes in Gruppe 3 beobachtet. Bezüglich der Hospital-

Zusammenfassung

mortalität unterscheiden sich die Überlebensraten in Gruppe 1 und 3 (90,9 % vs. 90,2 %) deutlich gegenüber der von Gruppe 2 (76,0 %). Im mittelfristigen Verlauf kristallisierte sich jedoch ein besseres medianes Überleben der Gruppe 1 gegenüber den beiden TAVI-Gruppen 2 und 3 heraus, deren Kaplan-Meier Kurven sich im Verlauf angleichen. Die postoperativ erhobene Lebensqualität mittels SF-36 Fragebogen ergab keinen signifikanten Gruppenunterschied, weshalb angenommen werden kann, dass sich die Lebensqualität, unabhängig von der Art des Eingriffes, verbessert. Bezüglich des NYHA-Stadiums konnte eine deutliche Verbesserung aller Gruppen ohne signifikanten Unterschied festgestellt werden.

Vor dem Hintergrund, dass beide TAVI-Gruppen eine ungünstigere präoperative Konstellation aufweisen, waren schlechtere postoperative Ergebnisse im Vergleich zu den jüngeren, gesünderen Patienten der Gruppe 1 zu erwarten. Dies trifft indes nicht auf die Klappenfunktion und die EF zu, die in beiden TAVI-Gruppen einen stabilen, verbesserten Gradienten und eine ausreichende Ejektionsfraktion zeigen. Es kann geschlussfolgert werden, dass die präoperative Konstitution und nicht die Therapie ursächlich für das geringere Überleben der TAVI-Gruppen angesehen werden kann. Der typische TAVI-Patient mit KHK weist ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten auf, die sich für den chirurgischen AKE mit CABG eignen. Eine TAVI in Kombination mit PCI oder OPCAB/MIDCAB scheint eine vertretbare Therapieoption zu sein. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass speziell für Hochrisikopatienten bezüglich der Revaskularisationstherapie eine individuelle Entscheidung getroffen werden sollte. Sofern ein zweizeitiges Therapieverfahren möglich ist, profitieren die Patienten hinsichtlich der Hospitalmortalität von dem am wenigsten invasiven Verfahren, ohne, dass das Langzeitüberleben im Vergleich zum einzeitigen Kombinationseingriff verbessert werden kann.

6 Anhang

	Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand nach Herzklappenoperation
--	--

Zur Vervollständigung und Aktualisierung Ihrer Stammdaten würden wir Sie bitten, uns zuerst die Anschriften Ihres behandelnden **Hausarztes** bzw. **Kardiologen** mitzuteilen:

Ihre Daten:

Name, Vorname _____

Hausarzt:

Name, Vorname: _____

Strasse, Nr.: _____

PLZ, Ort: _____

Telefonnummer: _____

Kardiologe:

Name, Vorname: _____

Strasse, Nr.: _____

PLZ, Ort: _____

Telefonnummer: _____

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen. Bitte beantworten Sie jede der Fragen, indem Sie das Kästchen mit der für Sie richtigen Antwort ankreuzen.

Anhang

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

- Ausgezeichnet
- Sehr gut
- Gut
- Weniger gut
- Schlecht

2. Im Vergleich zu der Zeit VOR Ihrer Herzoperation, wie würden Sie ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

- Derzeit viel besser
- Derzeit etwas besser
- In etwa gleich
- Derzeit etwas schlechter
- Derzeit viel schlechter

Anhang

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.

3.	Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? - Wenn ja, wie stark?		
	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, nicht eingeschränkt
anstrengende Tätigkeiten: schnell laufen, anstrengenden Sport treiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mittelschwere Tätigkeiten: einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einkaufstaschen heben oder tragen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mehrere Treppenabsätze steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
einen Treppenabsatz steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sich beugen, knien, bücken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sich baden oder anziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anhang

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer **körperlichen** Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	Ja	Nein
Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen Aufgrund **seelischer** Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

	Ja	Nein
Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. **Wie sehr** haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

- Überhaupt nicht
- Etwas
- Mäßig
- Ziemlich
- Sehr

Anhang

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

- Keine Schmerzen
- Sehr leicht
- Leicht
- Mäßig
- Stark
- Sehr Stark

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

- Überhaupt nicht
- Ein bisschen
- Mäßig
- Ziemlich
- Sehr

Anhang

9.	In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile an, was Ihrem Befinden am ehesten entspricht).					
Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
...voller Schwung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...sehr nervös?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...ruhig und gelassen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...voller Energie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...entmutigt und traurig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...erschöpft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...glücklich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...müde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anhang

10. **Wie häufig** haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

- Immer
- Meistens
- Manchmal
- Selten
- Nie

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

	Trifft genau zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anhang

12. Nehmen Sie Geräusche wahr, die erst nach der Herzklappenoperation aufgetreten sind (z.B. Klicken, Tickern)?

- Ja
 Nein

Wenn ja, wie störend empfinden Sie diese Geräusche?

- Überhaupt nicht
Etwas
Mäßig
Ziemlich
Sehr

13. Ist nach der Operation bei Ihnen ein Schlaganfall aufgetreten?

- Ja
 Nein

14. Ist nach der Operation bei Ihnen eine schwerwiegende Blutung aufgetreten?

- Ja
 Nein

Wenn ja, wo? _____

Anhang

15. Ab welchem Zeitraum nach der Klappenoperation konnten Sie wieder auf der Seite schlafen?

- Sofort
- Innerhalb der ersten Woche
- Innerhalb des ersten Monats
- Innerhalb der ersten drei Monate
- Gar nicht

16. Inwiefern fühlen Sie sich durch die verbleibende Operationsnarbe gestört?

- Überhaupt nicht
- Etwas
- Mäßig
- Ziemlich
- Sehr

Anhang

17. Wie würden Sie Ihre Lebensqualität nach der Operation auf einer Skala von 1-10 einschätzen (Bitte kreuzen Sie die jeweilige Zahl an)?

(1 entspricht schlecht und 10 entspricht sehr gut)

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

7 Literaturverzeichnis

- 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, 1503-14.
- Abdel-Wahab M, Mostafa AE, Geist V et al. 2012. Comparison of outcomes in patients having isolated transcatheter aortic valve implantation versus combined with preprocedural percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 109, 581-6.
- Achenbach S, Szardien S, Zeymer U et al. 2012. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung. *Der Kardiologe* 2012, 4, 283-301.
- Ahad S, Baumbach H, Hill S et al. 2014. Transapical aortic valve implantation and minimally invasive off-pump bypass surgery. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 18, 248-249.
- Ahad S, Wachter K, Rustenbach C et al. 2017. Concomitant therapy: off-pump coronary revascularization and transcatheter aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 1-6.
- Al-Hawwas M, Marmagkiolis K and Mehta JL 2017. The Impact of Transcatheter Aortic Valve Implantation and Surgical Aortic Valve Replacement on Left Ventricular Remodeling. *Am J Cardiol*, 120, 1198-1202.
- Anderson RH 2000. Clinical anatomy of the aortic root. *Heart*, 84, 670-3.
- Anderson RH 2007. The surgical anatomy of the aortic root. *Multimed Man Cardiothorac Surg*, 2007, mmcts 2006 002527.
- Angelini P, Villason S, Chan AV et al. 1999. Normal and anomalous coronary arteries in humans: A Comprehensive Approach. *Lippincott Williams & Wilkins*, 27-150.
- Aumüller G, Aust G, Doll A et al. 2010. *Duale Reihe Anatomie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- Back M, Gasser TC, Michel JB et al. 2013. Biomechanical factors in the biology of aortic wall and aortic valve diseases. *Cardiovasc Res*, 99, 232-41.
- Bagur R, Manazzoni JM, Dumont E et al. 2011. Permanent pacemaker implantation following isolated aortic valve replacement in a large cohort of elderly patients with severe aortic stenosis. *Heart*, 97, 1687-94.
- 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, 865-874.

Literaturverzeichnis

- Balachandran K, Sucusky P and Yoganathan AP 2011. Hemodynamics and mechanobiology of aortic valve inflammation and calcification. *Int J Inflam*, 2011, 263870.
- Bangalore S, Kumar S, Fusaro M et al. 2012. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*, 125, 2873-91.
- Bangalore S, Toklu B, Amoroso N et al. 2013. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ*, 347, f6625.
- Bapat V, Frank D, Cocchieri R et al. 2016. Transcatheter Aortic Valve Replacement Using Transaortic Access: Experience From the Multicenter, Multinational, Prospective ROUTE Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 9, 1815-1822.
- Barbanti M, Capranzano P, Ohno Y et al. 2015. Early discharge after transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Heart*, 101, 1485-90.
- Basraon J, Chandrashekar YS, John R et al. 2011. Comparison of risk scores to estimate perioperative mortality in aortic valve replacement surgery. *Ann Thorac Surg*, 92, 535-40.
- Baumbach H, Ahad S, Hill S et al. 2016. Transaortic Transcatheter Aortic Valve Implantation and Concomitant Off Pump Revascularization. *Innovations (Phila)*, 11, 363-366.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*.
- Baumgartner H, Hung J, Bermejo J et al. 2009. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 22 Number 1, 23.
- Beach JM, Mihaljevic T, Svensson LG et al. 2013. Coronary artery disease and outcomes of aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 61, 837-48.
- Bech P 1995. Quality of life measurement in the medical setting. *European Psychiatry*, 10, 83s-85s.
- Beckmann A, Gleisberg C, Hagl S et al. 2002. Bundesauswertung 2002 Koronarchirurgie und Aortenklappe [Online]. Düsseldorf: BQS Bundes-geschäfts-stelle Qualitäts-sicherung gGmbH. Available: <http://info.bqs-online.de/outcome/> [Accessed].
- 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, 2302-8.
- Biancari F, Juvonen T, Onorati F et al. 2014. Meta-analysis on the performance of the EuroSCORE II and the Society of Thoracic Surgeons Scores in

- patients undergoing aortic valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 28, 1533-9.
- Blazek S, Holzhey D, Jungert C et al. 2013. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 6, 20-6.
- Bleiziffer S, Ruge H, Mazzitelli D et al. 2009. Valve implantation on the beating heart: catheter-assisted surgery for aortic stenosis. *Dtsch Arztebl Int*, 106, 235-41.
- Bonaros N, Petzina R, Cocchieri R et al. 2017. Transaortic transcatheter aortic valve implantation as a first-line choice or as a last resort? An analysis based on the ROUTE registry†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 51, 919-926.
- Bonow RO, Leon MB, Doshi D et al. 2016. Management strategies and future challenges for aortic valve disease. *Lancet*, 387, 1312-23.
- Bonzel T, Erbel R, Hamm CW et al. 2008. Perkutane Koronarintervention (PCI). *Clinical Research in Cardiology*, 97, 513-547.
- Bosmans J, Bleiziffer S, Gerckens U et al. 2015. The Incidence and Predictors of Early- and Mid-Term Clinically Relevant Neurological Events After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Real-World Patients. *J Am Coll Cardiol*, 66, 209-17.
- Bruschi G, Fratto P, De Marco F et al. 2010. The trans-subclavian retrograde approach for transcatheter aortic valve replacement: single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 140, 911-5, 915 e1-2.
- Buck T, Breithardt O-A, Faber L et al. 2009. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clinical Research in Cardiology*, 4-45.
- Buellesfeld L, Gerckens U, Erbel R et al. 2012a. Age-stratified baseline and outcome characteristics of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: results from the German multicenter registry. *J Invasive Cardiol*, 24, 531-6.
- Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D et al. 2012b. Impact of Permanent Pacemaker Implantation on Clinical Outcome Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of the American College of Cardiology*, 60, 493-501.
- Buellesfeld L, Wenaweser P, Gerckens U et al. 2010. Transcatheter aortic valve implantation: predictors of procedural success--the Siegburg-Bern experience. *Eur Heart J*, 31, 984-91.
- Bugiardini R and Bairey Merz CN 2005. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*, 293, 477-84.
- Bullinger M 1996. [Assessment of health related quality of life with the SF-36 Health Survey]. *Rehabilitation (Stuttg)*, 35, XVII-XXVII; quiz XXVII-XXIX.
- Bullinger M and Kirchberger I 1998. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handbuch für die deutschsprachige Frageversion., Göttingen, Hogrefe Verlag.

Literaturverzeichnis

- Bullinger M, Kirchberger I and Ware J 1995. Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Journal of Public Health*, 3, 21-36.
- Chalmers J, Pullan M, Fabri B et al. 2013. Validation of EuroSCORE II in a modern cohort of patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 43, 688-94.
- Christen T, Lerch R and Trinitade PT 2006. Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen. *Schweiz Med Forum*. Zürich.
- Clavel MA, Magne J and Pibarot P 2016. Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart J*, 37, 2645-57.
- Coleman MD, Shaefi S and Sladen RN 2011. Preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, 24, 70-6.
- Conradi L, Seiffert M, Treede H et al. 2012. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a propensity score analysis in patients at high surgical risk. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 143, 64-71.
- Cruz DN, Ricci Z and Ronco C 2009. Clinical review: RIFLE and AKIN--time for reappraisal. *Crit Care*, 13, 211.
- De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B et al. 2012. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*, 367, 991-1001.
- Delgado V, Ng AC, Van De Veire NR et al. 2010. Transcatheter aortic valve implantation: role of multi-detector row computed tomography to evaluate prosthesis positioning and deployment in relation to valve function. *Eur Heart J*, 31, 1114-23.
- Deo SV, Shah IK, Dunlay SM et al. 2013. Bilateral internal thoracic artery harvest and deep sternal wound infection in diabetic patients. *Ann Thorac Surg*, 95, 862-9.
- Dewey TM, Brown DL, Herbert MA et al. 2010. Effect of concomitant coronary artery disease on procedural and late outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg*, 89, 758-67; discussion 767.
- Diegeler A, Borgermann J, Kappert U et al. 2013. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med*, 368, 1189-98.
- Dweck MR, Boon NA and Newby DE 2012. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*, 60, 1854-63.
- Ellert U and Kurth BM 2013. 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, 643-9.
- Enriquez-Sarano M, Rossi A, Seward JB et al. 1997. Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 29, 153-9.

- Erdogan HB, Kayalar N, Ardal H et al. 2006. Risk factors for requirement of permanent pacemaker implantation after aortic valve replacement. *J Card Surg*, 21, 211-5; discussion 216-7.
- Erhardt L 2009. Cigarette smoking: an undertreated risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 205, 23-32.
- Erkagic D, De Rosa S, Kelava A et al. 2012. Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive analysis of the literature. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 23, 391-7.
- Erkagic D, Kim WK, Weber M et al. 2010. Electrocardiographic and further predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation. *EP Europace*, 12, 1188-1190.
- Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G et al. 2013. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart*, 99, 396-400.
- Ewe SH, Ng AC, Schuijf JD et al. 2011. Location and severity of aortic valve calcium and implications for aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 108, 1470-7.
- Forrest JK 2012. Transcatheter aortic valve replacement: design, clinical application, and future challenges. *Yale J Biol Med*, 85, 239-47.
- Gasparetto V, Fraccaro C, Tarantini G et al. 2013. Safety and effectiveness of a selective strategy for coronary artery revascularization before transcatheter aortic valve implantation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 81, 376-383.
- Genereux P, Stone GW, O'gara PT et al. 2016. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 67, 2263-88.
- Gilard M, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P et al. 2016. Late Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients: The FRANCE-2 Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 68, 1637-1647.
- Goel SS, Ige M, Tuzcu EM et al. 2013. Severe aortic stenosis and coronary artery disease--implications for management in the transcatheter aortic valve replacement era: a comprehensive review. *J Am Coll Cardiol*, 62, 1-10.
- Gotzmann M, Lindstaedt M and Mügge A 2012. From pressure overload to volume overload: Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *American Heart Journal*, 163, 903-911.
- Griese DP, Reents W, Tóth A et al. 2014. Concomitant coronary intervention is associated with poorer early and late clinical outcomes in selected elderly patients receiving transcatheter aortic valve implantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 46, e1-e7.
- Groesdonk HV and Larsen R 2016. *Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, Springer Berlin Heidelberg.
- Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D et al. 2014. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *European Heart Journal*, 35, 1588-1598.

Literaturverzeichnis

- Hammerer M, Schuler J, Altenberger J et al. 2012. Rehospitalization rates after transcatheter aortic valve implantation. *Wien Klin Wochenschr*, 124, 45-52.
- Hayashida K, Romano M, Lefèvre T et al. 2013. The transaortic approach for transcatheter aortic valve implantation: a valid alternative to the transapical access in patients with no peripheral vascular option. A single center experience†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 44, 692-700.
- Herold G 2016. *Innere Medizin - eine vorlesungsorientierte Darstellung*, Köln, Herold, Gerd.
- Ho PM, Arciniegas DB, Grigsby J et al. 2004. Predictors of cognitive decline following coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*, 77, 597-603; discussion 603.
- Hoffmann G, Lutter G and Cremer J 2008. Durability of bioprosthetic cardiac valves. *Dtsch Arztebl Int*, 105, 143-8.
- Holoshitz N, Kavinsky CJ and Hijazi ZM 2012. The Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve for Calcific Aortic Stenosis: A Review of the Valve, Procedure, and Current Literature. *Cardiol Ther*, 1, 6.
- Hudson C, Hudson J, Swaminathan M et al. 2008. Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 12, 320-30.
- Ibáñez J, Riera M, Saez De Ibarra JI et al. 2007. Effect of preoperative mild renal dysfunction on mortality and morbidity following valve cardiac surgery. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 6, 748-752.
- Insull W, Jr. 2009. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med*, 122, S3-S14.
- lung B, Cachier AS, Baron G et al. 2005. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *European Heart Journal*, 26, 2714-2720.
- Jaffery Z, Kowalski M, Weaver WD et al. 2007. A meta-analysis of randomized control trials comparing minimally invasive direct coronary bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for stenosis of the proximal left anterior descending artery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 31, 691-7.
- Jamieson WR, Munro AI, Miyagishima RT et al. 1995. Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: clinical performance to seventeen years. *Ann Thorac Surg*, 60, 999-1006; discussion 1007.
- Jansen F and Werner N 2017a. Interventional treatment of the aortic valve. *Herz*, 1-6.
- Jansen F and Werner N 2017b. Interventional treatment of the aortic valve : Current evidence. *Herz*.
- Joseph J, Naqvi SY, Giri J et al. 2017. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med*, 130, 253-263.
- Kamperidis V, Delgado V, Van Mieghem NM et al. 2016. Diagnosis and management of aortic valve stenosis in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 18, 469-81.
- Kappetein AP, Head SJ, Genereux P et al. 2012. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve

- Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg*, 42, S45-60.
- Kaul P, Naylor CD, Armstrong PW et al. 2009. Assessment of activity status and survival according to the Canadian Cardiovascular Society angina classification. *Can J Cardiol*, 25, e225-31.
- Kilo J, Czerny M, Gorlitzer M et al. 2001. Cardiopulmonary bypass affects cognitive brain function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 72, 1926-32.
- Kirsten AU. 2012. Effekt des Patienten-Prothesen Mismatches im postoperativen Verlauf auf die Überlebensrate und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei normal- und übergewichtigen Patienten nach Aortenklappenersatz. . Dissertation Technische Universität München.
- Kolh P, Windecker S, Alfonso F et al. 2014a. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*, 46, 517-92.
- Kolh P, Windecker S, Alfonso F et al. 2014b. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*, 46, 517-92.
- Koskinas KC and Windecker S 2016. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation: Recommendations for diagnosis, decision-making, procedural and adjunctive medical management. *Cardiovascular Medicine*, 19, 170-175.
- Kropf S, Meyer F and Glimm E 2016. Überlebenszeitanalysen und andere Ereigniszeiten – was der Chirurg hierzu wissen sollte. *Zentralbl Chir*, 141, 383-389.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. 2015. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16, 233-70.
- Lardizabal JA, O'Neill BP, Desai HV et al. 2013. The transaortic approach for transcatheter aortic valve replacement: initial clinical experience in the United States. *J Am Coll Cardiol*, 61, 2341-5.
- Lee C, Lim HG, Lee CH et al. 2017. Effects of glutaraldehyde concentration and fixation time on material characteristics and calcification of bovine pericardium: implications for the optimal method of fixation of autologous pericardium used for cardiovascular surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 24, 402-406.

Literaturverzeichnis

- 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, 1597-607.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ et al. 2016. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*, 374, 1609-1620.
- Liao YB, Li YJ, Jun-Li L et al. 2017. Incidence, Predictors and Outcome of Prosthesis-Patient Mismatch after Transcatheter Aortic Valve Replacement: a Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*, 7, 15014.
- Limongelli G, Ducceschi V, D'andrea A et al. 2003. Risk factors for pacemaker implantation following aortic valve replacement: a single centre experience. *Heart*, 89, 901-4.
- Loef BG, Epema AH, Smilde TD et al. 2005. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol*, 16, 195-200.
- Loukas M, Bilinsky E, Bilinsky S et al. 2014. The anatomy of the aortic root. *Clin Anat*, 27, 748-56.
- Lu M, Lu Q, Zhang Y et al. 2011. ApoB/apoA1 is an effective predictor of coronary heart disease risk in overweight and obesity. *The Journal of Biomedical Research*, 25, 266-273.
- Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD et al. 1999. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 117, 855-72.
- Mack M and Gopal A 2014. Epidemiology, traditional and novel risk factors in coronary artery disease. *Cardiol Clin*, 32, 323-32.
- Manji RA, Zhu LF, Nijjar NK et al. 2006. Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. *Circulation*, 114, 318-27.
- Marquis-Gravel G, Redfors B, Leon MB et al. 2016. Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation*, 134, 1766-1784.
- Mehta RH, Hafley GE, Gibson CM et al. 2008. Influence of preoperative renal dysfunction on one-year bypass graft patency and two-year outcomes in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 136, 1149-55.
- Metzler B 2011. SYNTAX-, STS-, and EuroSCORE – How Good are they in Risk Estimation for Cardiac Diseases? . *Austrian Journal of Cardiology*, 18, 355-361.
- Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ et al. 2012. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 143, 832-843.e13.
- Moat NE, Ludman P, De Belder MA 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. *J Am Coll Cardiol*, 58, 2130-8.

Literaturverzeichnis

- Mohr FW, Holzhey D, Möllmann H et al. 2014a. The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13 680 patients with aortic valve disease†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 46, 808-816.
- Mohr FW, Holzhey D, Mollmann H et al. 2014b. The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13,680 patients with aortic valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg*, 46, 808-16.
- Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP et al. 2013. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*, 381, 629-38.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013a. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 34, 2949-3003.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013b. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 34, 2949-3003.
- Nashef SA, Roques F, Michel P et al. 1999. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*, 16, 9-13.
- Nashef SA, Roques F, Sharples LD et al. 2012. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*, 41, 734-44; discussion 744-5.
- Netter FH 2014. *NETTERS Allgemeinmedizin*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Nijenhuis VJ, Swaans MJ, Michiels V et al. 2015. "First experience with JenaValve: a single-centre cohort". *Neth Heart J*, 23, 35-41.
- Nishimura RA 2002. Cardiology patient pages. Aortic valve disease. *Circulation*, 106, 770-2.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 129, 2440-92.
- Ortega-Loubon C, Fernandez-Molina M, Carrascal-Hinojal Y et al. 2016. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Card Anaesth*, 19, 687-698.
- Otaki Y, Gransar H, Berman DS et al. 2013. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol*, 111, 1081-6.
- Otto CM, Lind BK, Kitzman DW et al. 1999. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*, 341, 142-7.
- 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, 642-50.
- Ozgun B, Tuzcu ME, Uno K et al. 2010. Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with

- the metabolic syndrome. *The American Journal of Cardiology*, 105, 1735-1739.
- Panchal HB, Ladia V, Desai S et al. 2013. A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*, 112, 850-60.
- Parolari A, Pesce LL, Trezzi M et al. 2009. Performance of EuroSCORE in CABG and off-pump coronary artery bypass grafting: single institution experience and meta-analysis. *Eur Heart J*, 30, 297-304.
- Petronio AS, De Carlo M, Giannini C et al. 2013. Subclavian TAVI: more than an alternative access route. *EuroIntervention*, 9 Suppl, S33-7.
- Pevni D, Mohr R, Lev-Run O et al. 2003. Influence of bilateral skeletonized harvesting on occurrence of deep sternal wound infection in 1,000 consecutive patients undergoing bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Surg*, 237, 277-80.
- Piazza N, Onuma Y, Jesserun E et al. 2008. Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after percutaneous replacement of the aortic valve. *JACC Cardiovasc Interv*, 1, 310-6.
- Pries AR, Badimon L, Bugiardini R et al. 2015. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*, 36, 3134-46.
- Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E et al. 2011. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation*, 124, 1783-91.
- Rao A, Pimpalwar Y, Yadu N et al. 2017. A study of coronary artery variants and anomalies observed at a tertiary care armed forces hospital using 64-slice MDCT. *Indian Heart J*, 69, 81-86.
- Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ et al. 2017. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*, 376, 1321-1331.
- Reinöhl J, Kaier K, Gutmann A et al. 2015. In-hospital resource utilization in surgical and transcatheter aortic valve replacement. *BMC Cardiovasc Disord*, 15.
- Riegel B, Moser DK, Glaser D et al. 2002. The Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire: sensitivity to differences and responsiveness to intervention intensity in a clinical population. *Nurs Res*, 51, 209-18.
- Rigotti NA and Clair C 2013. Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor. *European Heart Journal*, 34, 3259-3267.
- Rodes-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. *J Am Coll Cardiol*, 60, 1864-75.
- Romano M, Frank D, Cocchieri R et al. 2017. Transaortic transcatheter aortic valve implantation using SAPIEN XT or SAPIEN 3 valves in the ROUTE registrydagger. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*.
- Roques F, Michel P, Goldstone AR et al. 2003. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*, 24, 881-2.
- Roques F, Nashef SA, Michel P et al. 1999. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 15, 816-22; discussion 822-3.
- Roten L, Wenaweser P, Delacretaz E et al. 2010. Incidence and predictors of atrioventricular conduction impairment after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 106, 1473-80.
- Sa MP, Cavalcanti PE, De Andrade Costa Santos HJ et al. 2015. Skeletonized versus pedicled bilateral internal mammary artery grafting: outcomes and concerns analyzed through a meta-analytical approach. *Int J Surg*, 16, 146-52.
- Sabik JF, 3rd, Lytle BW, Blackstone EH et al. 2005. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann Thorac Surg*, 79, 544-51; discussion 544-51.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. 1996. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*, 335, 1001-9.
- Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM, Jr. et al. 1999. Determinants of cognitive change after coronary artery bypass surgery: a multifactorial problem. *Ann Thorac Surg*, 67, 1669-76.
- Shahian DM, O'brien SM, Filardo G et al. 2009. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3--valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*, 88, S43-62.
- Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH et al. 2017. Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. *N Engl J Med*, 377, 623-632.
- Sievers H-H, Stierle U, Hanke T et al. 2005. Die Ross-Operation ñ eine Therapieoption bei Aortenklappenerkrankungen: Ergebnisse des Deutschen Ross-Registers. *Dtsch Arztebl International*, 102, 2090-.
- Siontis GC, Praz F, Pilgrim T et al. 2016. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 37, 3503-3512.
- Slater JP, Guarino T, Stack J et al. 2009. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 87, 36-44; discussion 44-5.

- Smith CR, Leon MB, Mack MJ et al. 2011. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*, 364, 2187-2198.
- Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr. et al. 2006. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*, 47, 216-35.
- Sponga S, Barbera MD, Pavoni D et al. 2017. Ten-year results of the Freedom Solo stentless heart valve: excellent haemodynamics but progressive valve dysfunction in the long term. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*.
- Stanger O, Bleuel I, Gisler F et al. 2015. The Freedom Solo pericardial stentless valve: Single-center experience, outcomes, and long-term durability. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 150, 70-7.
- Stary HC, Chandler AB, Glagov S et al. 1994. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 89, 2462-78.
- Steadman CD, Ray S, Ng LL et al. 2010. Natriuretic peptides in common valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 55, 2034-48.
- Thomas ME, Blaine C, Dawnay A et al. 2015. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int*, 87, 62-73.
- Thomson HL, O'Brien MF, Almeida AA et al. 1998. Haemodynamics and left ventricular mass regression: a comparison of the stentless, stented and mechanical aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*, 13, 572-5.
- Tissot C-M, Attias D, Himbert D et al. 2011. Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention*, 7, 49-56.
- Tjang YS, Van Hees Y, Körfer R et al. 2007. Predictors of mortality after aortic valve replacement. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 32, 469-474.
- Towler DA 2013. Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. *Circ Res*, 113, 198-208.
- Vahanian A, Alfieri O, 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 Heart J*, 29, 1463-70.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. 2012. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 33, 2451-96.
- Van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M et al. 2007. *Intensivmedizin*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

- Van Dijk D, Keizer AM, Diephuis JC et al. 2000. Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 120, 632-9.
- Vongpatanasin W, Hillis LD and Lange RA 1996. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med*, 335, 407-16.
- Wang TK, Choi DH, Ramanathan T et al. 2016. Comparing Performance of Risk Scores for Combined Aortic Valve Replacement and Coronary Bypass Grafting Surgery. *Heart Lung Circ*, 25, 1118-1123.
- Warner CD, Weintraub WS, Craver JM et al. 1997. Effect of cardiac surgery patient characteristics on patient outcomes from 1981 through 1995. *Circulation*, 96, 1575-9.
- Watanabe Y, Hayashida K, Lefevre T et al. 2013. Is EuroSCORE II better than EuroSCORE in predicting mortality after transcatheter aortic valve implantation? *Catheter Cardiovasc Interv*, 81, 1053-60.
- Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR et al. 2006. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*, 113, 842-50.
- Welters S. 2008. Kurzzeitergebnisse nach operativem Aortenklappenersatz : echokardiographischer Vergleich der hämodynamischen Eigenschaften der St. Jude Medical „Epic“ und der Carpentier-Edwards „Perimount 2900“ Aortenklappenprothese. Dissertation, Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen.
- Wenaweser P, Pilgrim T, Guérios ÊE et al. 2011. Impact of coronary artery disease and percutaneous coronary intervention on outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*, 7, 541-548.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. 2010. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 31, 2501-55.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 35, 2541-619.
- Yang M, Xiao LB, Gao ZS et al. 2017. Clinical Effect and Prognosis of Off-Pump Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass. *Med Sci Monit*, 23, 1123-1128.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364, 937-52.
- Zahn R, Gerckens U, Grube E et al. 2011. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J*, 32, 198-204.
- Ziegler A, Lange S and Bender R 2007. Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. *Dtsch med Wochenschr*, 132, e39-e41.

Literaturverzeichnis

Zuern CS, Eick C, Rizas K et al. 2012. Prognostic value of mild-to-moderate pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol*, 101, 81-8.

8 Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nicht das Werk eines Einzelnen, es bedarf Unterstützung. Im Folgenden möchte ich mich bei meinen Unterstützern bedanken, ohne die die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein großer Dank geht an meinen Doktorvater Herr Prof. Dr. med. U. F. W. Franke für die Überlassung des Themas sowie die Möglichkeit, promovieren zu können.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei Herr Dr. med. Hardy Baumbach für die hervorragende Betreuung sowie den steten wissenschaftlichen Austausch bedanken.

Mein letzter Dank gilt meiner Familie, meinen Freunden und meinem Freund für ihre beständige Liebe, die mir die Sicherheit gibt, dass ich alles schaffen kann.

Vielen Dank!