

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Deutschen Herzzentrum München
des Freistaates Bayern

Paravalvuläre Insuffizienz nach Katheterklappenimplantation

Benedikt Maximilian Mayr

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. S.-M. Bleiziffer
2. Univ.-Prof. Dr. R. Lange

Die Dissertation wurde am 26.08.2014 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.10.2015 angenommen.

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
2. EINLEITUNG	6
2. Aortenklappenstenose.....	6
2.1 Epidemiologie und Ätiologie	6
2.2 Pathophysiologie und Symptomatik.....	7
2.3 Klassifikation und Prognose.....	8
2.4 Therapiemöglichkeiten	9
2.4.1 Konventioneller Aortenklappenersatz	9
2.4.1.1 Indikation und Kontraindikation.....	9
2.4.1.2 Technik.....	10
2.4.1.3 Komplikationen.....	12
2.4.2 Interventioneller Aortenklappenersatz.....	13
2.4.2.1 Entwicklung	13
2.4.2.2 Indikation und Kontraindikation.....	14
2.4.2.3 Technik und Zugangswege der Medtronic-CoreValve-Prothese.....	16
2.4.2.4 Komplikationen.....	18
3. PROBLEMSTELLUNG	19
4. MATERIAL UND METHODIK	20
4.1 Patientenkollektiv und Implantationswege.....	20
4.2 Patientenselektion und Risikostratifizierung durch Scoringsysteme	21
4.3 Präoperative computertomographische Evaluation der Aortenklappe.....	23
4.4 Operative Daten	24
4.5 Echokardiographische Untersuchungen.....	24
4.5.1 Aortenklappenstenose.....	25
4.5.2 Aortenklappeninsuffizienz.....	26
4.6 Angiographische Untersuchungen	27
4.7 Definition der Protheseninsuffizienz	28
4.8 Klinische Nachsorgeuntersuchungen.....	28
4.9 Statistische Auswertung.....	30
5. ERGEBNISSE	32
5.1 Auswertung der Follow-up-Daten	32
5.1.1 Prävalenz der paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz	32
5.1.2 Verlauf der Aortenklappeninsuffizienz nach TAKI	39
5.1.3 Einfluss der klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz auf den postoperativen allgemeinen Gesundheitszustand.....	43
5.1.4 Einfluss der klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz auf den postoperativen NYHA-Status.....	45
5.1.5 Einfluss der Aortenklappeninsuffizienz nach TAKI auf die Überlebenszeit	48
5.1.6 Auswirkung der klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz und ausgewählter kardiovaskulärer Comorbiditäten auf die Letalität	51
5.2 Vorhersagekraft von präoperativen CT- und UKG-Messungen auf die Entstehung einer postoperativen klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz	53
6. DISKUSSION	55

7. ZUSAMMENFASSUNG	73
8. LITERATURVERZEICHNIS	75
9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	82
10. TABELLENVERZEICHNIS	84
11. ANHANGSVERZEICHNIS	85
12. DANKSAGUNG	86
13. LEBENSLAUF	87

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKÖF	effektive Aortenklappenöffnungsfläche
AOD	Aorta descendens
AS	Aortenklappenstenose
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	aortic valve
bzw.	beziehungsweise
cAVK	cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
CW-Doppler	continous-wave-Doppler
d	Durchmesser
DAA	direct aortic access
DHM	Deutsches Herzzentrum München
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	effective regurgitation orifice area
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
INR	international normalized ratio
kg	Kilogramm

KHK	koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
LDL	low density lipoprotein
LVEF	left ventricular ejection fraction
LVOT	left ventricular outflow tract
m	Meter
m ²	Quadratmeter
Max	maximaler
mg	Milligramm
Min	minimaler
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
ms	Millisekunde
NT-pro-BNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
P	pressure
PAP	pulmonary arterial pressure
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pg	Pikogramm
PHT	pressure half time
pHTN	pulmonary hypertension
PW-Doppler	pulsed-wave-Doppler
RAO	right anterior oblique
s	Sekunde
STS-Score	Society of Thoracic Surgeons-Score

Tab.	Tabelle
TAKI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TIA	transitorische ischämische Attacke
TEE	transösophageale Echokardiographie
TTE	transthorakale Echokardiographie
UKG	Ultraschallkardiographie
V	velocity
VARC	Valve Academic Research Consortium
vs.	versus
VTI	velocity time integral
Z.n.	Zustand nach

2. EINLEITUNG

2. Aortenklappenstenose

2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Eine der häufigsten erworbenen Klappenervitien stellt die Aortenklappenstenose dar. In einer immer älter werdenden Gesellschaft nimmt die Prävalenz der AS unabhängig vom Geschlecht exponentiell zu, mit einer Inzidenzrate von 4,9 % pro Jahr (Eveborn et al., 2013). Die häufigste Ätiologie ist die degenerativ kalzifizierende Form der AS. Aufgrund von mechanischer Belastung kommt es zu einer Schädigung des Klappenendothels, was eine monozytäre Infiltration und eine Einlagerung von LDL und Lipoprotein (a) zur Folge hat (Dweck et al., 2012). Nach Dweck et al. kommt es daraufhin durch den Einfluss von Matrix-Metalloproteasen und Gewebsinhibitoren der Metalloproteasen zu einer Fibrose, die zu einer Verdickung und erhöhten Rigidität der Klappe führt, wobei zum Schluß die Kalzifikation der Aortenklappe, begleitet von einer Neovaskularisation der Klappensegel, im Vordergrund steht. Abbildung 1 zeigt eine ausgeprägt stenosierte Aortenklappe.

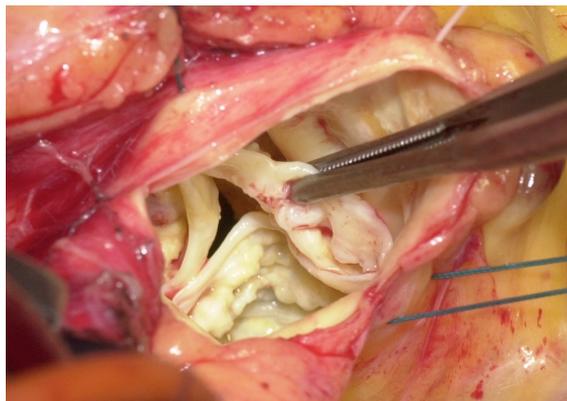


Abb. 1: Intraoperatives Bild einer stenosierten Aortenklappe (Quelle: DHM)

Eine weitere Ätiologie der AS stellt die rheumatische Form dar, wobei diese jedoch aufgrund der antibiotischen Behandlung in der westlichen Welt zunehmend an Bedeutung verloren hat (Baumgartner, Kaemmerer, Herold, 2012). Eine weitere Form der AS ist die kongenitale Form,

meistens bedingt durch eine bikuspidale Aortenklappe, wobei diese nach Jung et al. vor allem bei Patienten unter 50 Jahren eine bedeutende Rolle spielt (Jung et al., 2007). Eine Stenose der Aortenklappe kann ebenfalls durch einen entzündlichen Prozess des Endokards ausgelöst werden.

2.2 Pathophysiologie und Symptomatik

Aufgrund der eingeschränkten Öffnungsfähigkeit einer stenosierten Aortenklappe mit einer resultierenden Öffnungsfläche $< 1,0 \text{ cm}^2$ kommt es zu einer erhöhten Druckbelastung des linken Ventrikels, was vor allem durch eine erhöhte Belastung der Ventrikelwände über einen längeren Zeitraum hinweg zu einer linksventrikulären konzentrischen Hypertrophie führt (Dweck et al., 2012). Die pathologisch veränderten Bedingungen kann der linke Ventrikel über eine gewisse Zeit tolerieren, wobei es im Rahmen dessen zu einer verstärkten myozytären Apoptose und ventrikulären Fibrosierung kommt, was schlussendlich über eine zuerst diastolische und dann systolische Dysfunktion zur Herzinsuffizienz führt (Dweck et al., 2012). Nach Bonow et al. zeigt der hypertrophierte Ventrikel eine erhöhte Sensitivität gegenüber ischämisch bedingten Verletzungen z.B. im Rahmen eines veränderten koronaren Blutflusses, die eine Einschränkung der diastolischen und systolischen Funktion des Ventrikels begünstigt (Bonow et al., 2008). Treten nach einer gewissen Latenzzeit Symptome auf, so kann man von einer ausgeprägten ventrikulären Alteration und Schädigung ausgehen, die die Prognose der Erkrankung stark einschränken. Somit zeigen die Patienten aufgrund des beeinträchtigten subendokardialen Blutflusses durch die ventrikulären Modifikationsprozesse häufig pektanginöse Beschwerden und durch die eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion eine cerebrale Minderperfusion, welche das Auftreten von synkopalen Ereignissen oder Schwindel begünstigt (Baumgartner, Kaemmerer, Herold, 2012). Im Rahmen einer Herzinsuffizienz berichten die Patienten aufgrund der resultierenden Stauung der Lunge von einer ausgeprägten Dyspnoe und Leistungsminderung, wobei es durch auftretende Rhythmusstörungen zum plötzlichen Herztod kommen kann (Bonow

et al., 2008; Baumgartner, Kaemmerer, Herold, 2012). Die Einteilung der Herzinsuffizienz bezogen auf die Leistungsfähigkeit des Patienten erfolgt gemäß der aktuellen Klassifikation der New York Heart Association, dargestellt in Tabelle 1.

Tab. 1: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz (nach Hoppe et al., 2005)

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

NYHA = New York Heart Association

2.3 Klassifikation und Prognose

Wichtige Kriterien zur Diagnose, ob eine Stenosierung der Aortenklappe vorliegt oder nicht, stellen der auskultatorische Befund, die klinische Symptomatik des Patienten sowie die echokardiographische und angiographische Evaluation der erkrankten Klappe und des linken Ventrikels dar (Bonow et al., 2008; Vahanian et al., 2012). Zusätzlich sollte angiographisch eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden (Lange, 2006). Im Rahmen der Graduierung der AS mittels Ultraschall ist wichtig zu erwähnen, dass die Bestimmung der Klappenöffnungsfläche stark vom Untersucher abhängig ist und daher vor allem die transvalvulären Gradienten eine wichtige Rolle spielen (Vahanian et al., 2012). Gemäß der aktuellen Leitlinien nach Vahanian et al. liegt eine schwere Stenose der Aortenklappe vor, wenn dopplerechokardiographisch die Aortenklappenöffnungsfläche $< 1,0 \text{ cm}^2$, das Verhältnis der Klappenöffnungsfläche zur Körperoberfläche $< 0,6$, der mittlere transvalvuläre

Gradient > 40 mmHg und die maximale Flussgeschwindigkeit $> 4,0$ m/s betragen (Vahanian et al., 2012). Was die Prognose dieser Erkrankung angeht, so ist wichtig zu unterscheiden, ob der Patient sich als symptomatisch oder asymptomatisch darstellt. Bei asymptomatischen Patienten ist hier vor allem auf den Einsatz der Belastungselektrokardiographie und Ergometrie hinzuweisen, da vor allem ältere Patienten klinische Symptome aufgrund ihres Alterungsprozesses negieren, wobei solche Untersuchungen bei symptomatischen Patienten kontraindiziert sind (Picano et al., 2009). Pellikka et al. beschrieben in einer Studie aus dem Jahre 2005 ein komplikationsfreies Überleben von nur ca. 33 % bei asymptomatischen Patienten mit einer hochgradigen AS bei einer maximalen Flussgeschwindigkeit $\geq 4,0$ m/s nach 5 Jahren (Pellikka et al., 2005). Sollten im Rahmen der AS Symptome auftreten, so liegt die durchschnittliche Überlebenszeit nach Symptombeginn bei ungefähr 2 - 3 Jahren (Bonow et al., 2008).

2.4 Therapiemöglichkeiten

2.4.1 Konventioneller Aortenklappenersatz

2.4.1.1 Indikation und Kontraindikation

Ein zeitnaher konventionell chirurgischer Aortenklappenersatz ist gemäß den aktuellen europäischen und amerikanischen Leitlinien indiziert bei allen symptomatischen Patienten mit schwerer AS ohne signifikante Comorbiditäten (Bonow et al., 2008; Vahanian et al., 2012). Ein offener Klappenersatz ist ebenfalls indiziert bei Patienten mit schwerer AS, bei denen ein Aortocoronarer Bypass, ein Eingriff an der Aorta ascendens oder an anderen Herzklappen durchgeführt wird (Bonow et al., 2008; Vahanian et al., 2012). Ein chirurgisches Vorgehen ist indiziert bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS, die eine LVEF < 50 % zeigen und bei denen im Rahmen des Belastungstests Symptome aufgrund der stenosierten Aortenklappe

auftreten (Vahanian et al., 2012). Im Gegensatz zu den europäischen Leitlinien sollte nach den amerikanischen ein konventioneller offener Aortenklappenersatz bei asymptomatischen Patienten mit schwerer Stenose und auffälligem Belastungstest nur in Betracht gezogen werden (Bonow et al., 2008). War die LVEF nur aufgrund der erhöhten Druckbelastung durch die verringerte Klappenöffnung reduziert, so zeigt sich der chirurgische Eingriff von großem Nutzen. War jedoch die Auswurfleistung des linken Ventrikels im Rahmen von myokardialen Ischämien oder Kardiomyopathien eingeschränkt, so kann die initiale Symptomatik nach konventionellem Klappenersatz aufgrund der nicht einsetzenden Erholung des Ventrikels persistieren und die Prognose zeigt sich nur minimal verbessert (Bonow et al., 2008). Eine weitere wichtige Entität stellt die sogenannte low-flow, low-gradient AS bei normaler LVEF dar, wobei ein operatives Vorgehen nach Vahanian et al. bei auftretenden Symptomen oder ausgeprägter valvulärer Kalzifizierung empfohlen wird (Vahanian et al., 2012).

Die wichtigsten Kontraindikationen für einen chirurgischen Ersatz der Aortenklappe stellen eine stark eingeschränkte Lebenserwartung des Patienten und ein zu hohes Operationsrisiko aufgrund ausgeprägter Begleiterkrankungen dar (Vahanian et al., 2012).

2.4.1.2 Technik

In Intubationsnarkose wird der Thorax mittels medianer oder oberer partieller Sternotomie eröffnet. Danach erfolgt unter Vollheparinisierung die Kanülierung des rechten Vorhofes und der Aorta mit darauffolgendem Übergang zur extrakorporalen Zirkulation. Nach Abklemmen der distalen Aorta ascendens wird durch aortale Installation von kardioplegischer Lösung und hypothermischen Verhältnissen ein Arrest der eigenständigen kardiopulmonalen Aktivität des Patienten herbeigeführt. Unter querverlaufender Schnittführung wird die Aorta proximal des

sinotubulären Übergangs eröffnet und die stenosierte Klappe dargestellt. Daraufhin werden die erkrankten Klappensegel exzidiert (Abb. 2a) und ein sorgfältiges Debridement des Klappenrings durchgeführt. Nach Ausmessen des Aortenannulus mittels Sizers erfolgt das Anbringen von filzunterstützten Klappennähten und Einbringen der entsprechenden Aortenprothese (Abb. 2b). Die Aortotomie wird unter fortlaufender Nahttechnik verschlossen, mit nachfolgender Entlüftung des Herzens. Nach Entwöhnung und Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses erfolgt der Thoraxverschluss.

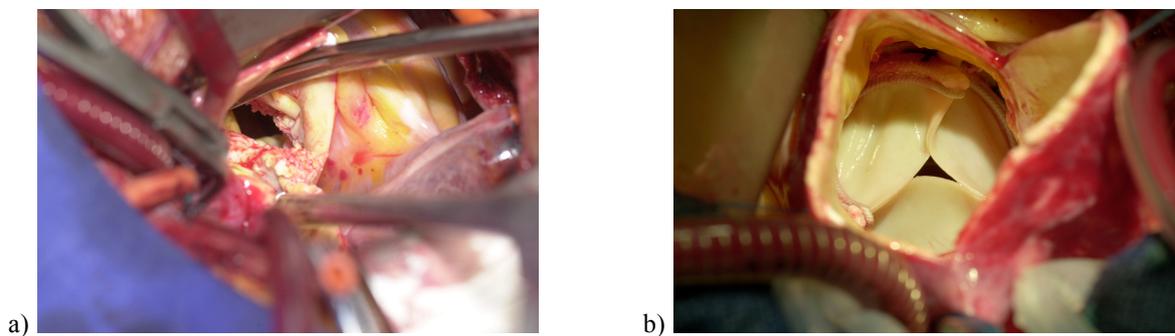


Abb. 2: Intraoperative Bilder der a) Exzidierung der verkalkten Klappensegel und b) der eingebrachten Aortenprothese (Quelle: DHM)

Was die Herzklappenprothesen angeht, so kann man allgemein zwischen mechanischer und biologischer Prothese unterscheiden. Bei den mechanischen Klappenprothesen stellt heute die Zweiflügelklappenprothese die am gängigsten implantierte Prothesenform dar (Lange, 2006). Im Rahmen des biologischen Klappenersatzes kommt es zur Verwendung von unterschiedlichen Prothesenarten. Man unterscheidet hier zwischen Xenograft-Prothesen, bei denen tierisches Gewebe verwendet wird, und Allograft-Prothesen, bei denen Gewebe vom Menschen genutzt wird. Die Implantation einer mechanischen Aortenklappenprothese ist indiziert bei jüngeren Patienten und bei Patienten im mittleren Lebensalter, wobei eine lebenslange Antikoagulation mittels Vitamin-K-Antagonisten bei allen Patienten mit mechanischer Prothese erforderlich ist und ein INR von 2,0 – 3,0 angestrebt werden sollte (Lange, 2006; Rieß, Bleese, 2010; Baumgartner, Kaemmerer, Herold, 2012). Ein Aortenklappenersatz mittels biologischer Prothese

ist bei älteren Patienten über 60 Jahren, bei Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren, bei Patienten mit Kontraindikationen für eine Antikoagulation und bei Frauen mit Kinderwunsch indiziert (Lange, 2006; Rieß, Bleese, 2010; Baumgartner, Kaemmerer, Herold, 2012). Der große Vorteil dieser Klappenart stellt die nicht notwendige Antikoagulation bei jedoch begrenzter Haltbarkeit dar.

2.4.1.3 Komplikationen

Zu den häufigsten Komplikationen nach chirurgischem Aortenklappenersatz zählen embolische Komplikationen und Blutungskomplikationen unter Antikoagulanzen, wobei die Komplikationen ausgelöst durch thromboembolische Ereignisse an erster Stelle stehen (Khan et al., 2001). Diese Komplikationen kommen vor allem nach mechanischem Klappenersatz zum Tragen. Eine weitere wichtige Komplikation ist das Risiko der Reoperation, die eher Patienten mit einer biologischen Klappenprothese betrifft. Eine gewisse postoperative Zeit lang bleibt das Risiko für eine Reoperation nach biologischem Klappenersatz gering und steigt dann gemäß Khan et al. nach 6 Jahren zunehmend an (Khan et al., 2001). Weitere wichtige postoperative Komplikationen sind Klappenthrombosen, Hämolysen, paravalvuläre Lecks, Klappen-degenerationen mit konsekutiver Klappenfunktionsstörung und Prothesenendokarditis.

2.4.2 Interventioneller Aortenklappenersatz

2.4.2.1 Entwicklung

Die Entwicklung des interventionellen Klappenersatzes begann 1965, als Davies et al. die erste kathetergeführte Klappenimplantation bei Hunden beschrieben. Diese Hunde hatten eine künstlich erzeugte AI. Mit dem Ziel der insuffizienten Aortenklappe vorübergehend entgegen zu wirken, wurde mittels eines 5 French großen Katheters eine kegelförmige Klappe über die Femoralgefäße in die Aorta descendens des Hundes platziert, um sich während der Diastole des Herzens durch retrograden Blutfluss zu entfalten und um somit adäquate diastolische Druckverhältnisse distal davon zu erzeugen (Davies et al., 1965). Mouloupoulos et al. führten im Jahre 1971 weitere kathetergeführte Implantationen von Aortenklappenmodellen an Hunden durch, wobei sowohl eine ballonförmige Klappe als auch eine „umbrella-shaped“ Klappe, beide bestehend aus Polyurethan, die experimentell geschaffene Aortenklappeninsuffizienz stark reduzierten (Mouloupoulos et al., 1971). 5 Jahre später konnten Phillips et al. die hämodynamischen Verbesserungen nach transluminaler Implantation einer temporären Aortenklappe, die aus einem Segel bestand, bei hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz im Tierversuch bestätigen und es zeigte sich, dass die eingebrachte Prothese als neue Aortenklappe funktionierte (Phillips et al., 1976). Doch erst im Jahre 1992 gelang der Durchbruch, als Andersen et al. über die erfolgreiche kathetergestützte Implantation einer neuen künstlichen ballonexpandierenden Stentklappe beim Schwein berichteten. Diese Klappe bestand aus einer bovinen Aortenklappe fixiert in einem Stent, der mittels Ballonkatheter in der Aorta ascendens oder in der Aortenwurzel entfaltet wurde, was vielversprechende Ergebnisse zeigte (Andersen et al., 1992). Somit wurden damals wichtige Grundsteine bezüglich des Klappendesigns und des Implantationsweges für die heutigen perkutanen transluminalen Aortenklappenprothesen gelegt. Die erste erfolgreiche perkutane transluminale Implantation einer Stentklappe beim Menschen

erfolgte bei einem 12-jährigen Jungen, dessen dysfunktionelle Pulmonalklappe innerhalb eines klappentragenden rechtsventrikulären Conduits durch eine biologische Klappe, bestehend aus einer porcinen klappentragenden Jugularvene fixiert in einem Stent, ersetzt wurde (Bonhoeffer et al., 2000). Über die erste kathetergestützte Implantation einer Aortenklappenprothese beim Menschen zur Therapie einer stenosierten Aortenklappe berichteten Cribier et al. im Jahre 2002, wobei die implantierte Klappe, in einem ballonexpandierenden Stent fixierte Rinderperikardtaschen, zu einer raschen hämodynamischen Verbesserung des Patienten führte (Cribier et al., 2002).

In den letzten 10 Jahren wurde dieses minimalinvasive Verfahren zum Aortenklappenersatz mehrere zehntausend Mal durchgeführt und dementsprechend gibt es heutzutage sehr viele unterschiedliche perkutan zu implantierende Aortenklappenprothesen, wobei in dieser Arbeit das Augenmerk auf der Medtronic-CoreValve-Prothese liegt.

2.4.2.2 Indikation und Kontraindikation

Gemäß den aktuellen europäischen kardiologischen und herzchirurgischen Leitlinien ist nach Vahanian et al. ein perkutaner kathetergeführter Aortenklappenersatz indiziert bei Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose, die aufgrund ihres hohen Operationsrisikos nicht für einen konventionellen chirurgischen Ersatz in Frage kommen und die durch dieses interventionelle Verfahren eine wahrscheinliche Verbesserung ihrer Lebensqualität erfahren werden, wobei diese Patienten nach Berücksichtigung ihrer Begleiterkrankungen eine Lebenserwartung von über einem Jahr haben sollten (Vahanian et al., 2012). Die Berechnung des individuellen operativen Risikos des Patienten geschieht mittels der online verfügbaren Scoringssysteme, wie dem logistischen EuroSCORE und dem STS-Score, wobei Faktoren wie die Gebrechlichkeit, als auch die kognitive Fähigkeit des Patienten und wichtige anatomische

Variablen wie z.B. eine Porzellanaorta, vorausgegangene Bypassoperationen, thorakale Fehlbildungen oder Bestrahlungen in dieser Region in die Risikostratifizierung nicht miteinbezogen werden (Willson et al., 2011; Kappetein et al., 2013). Somit wird die TAKI allgemein bei einem logistischen EuroSCORE ≥ 20 % und bei einem STS-Score > 10 % als indiziert angesehen, da ab diesen Werten ein hohes Operationsrisiko vorliegt (Willson et al., 2011; Vahanian et al., 2012; Kappetein et al., 2013). Die Entscheidung, ob eine TAKI durchgeführt wird, sollte jedoch nicht nur anhand der Scores ermittelt werden, sondern in Kombination mit dem klinischen Eindruck des Patienten unter Berücksichtigung der Comorbiditäten durch ein multidisziplinäres „Herz-Team“ aus Herzchirurgen, Kardiologen und Radiologen erfolgen. Was die Kontraindikationen für die TAKI angeht, so sind diese in Tabelle 2 aufgeführt.

Tab. 2: Kontraindikationen für die TAKI gemäß den aktuellen europäischen Leitlinien (verändert nach Vahanian et al., 2012)

Absolute Kontraindikationen
Fehlen eines interdisziplinären "Herz- Teams" und keine herzchirurgische Präsenz
TAKI als Alternative zum chirurgischen Klappenersatz durch das "Herz-Team" als nicht angebracht bewertet
Klinisch
Voraussichtliche Lebenserwartung < 1 Jahr
Unwahrscheinliche Verbesserung der Lebensqualität aufgrund der Begleiterkrankungen
Schwere Erkrankung anderer Klappen, die maßgeblich zur Symptomatik des Patienten beitragen, aber jedoch nur chirurgisch behandelbar sind
Anatomisch
Ungeeignete Annulusgröße
Linksventrikulärer Thrombus
Floride Endokarditis
Erhöhtes Risiko für die Obstruktion eines Koronarostiums (asymmetrische Klappenkalzifikation, kurze Entfernung zwischen Annulus und Koronarostium, kleine Sinus aortae)
Plaques mit mobilen Thrombi in der Aorta ascendens oder im Aortenbogen
Für einen transfemorale/transaxillären Zugang: Inadäquater Gefäßzugang (Gefäßgröße, Kalzifikation, Gewundenheit)
Relative Kontraindikationen
Bikuspide oder nicht kalzifizierte Klappe
Unbehandelte revaskularisierungsbedürftige Koronargefäßerkrankung
Hämodynamische Instabilität
LVEF < 20 %
Für einen transapikalen Zugang: Schwere pulmonale Erkrankungen, nicht zugänglicher linksventrikulärer Apex

LVEF = left ventricular ejection fraction

TAKI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation

2.4.2.3 Technik und Zugangswege der Medtronic-CoreValve-Prothese

Die Medtronic-CoreValve-Prothese (Medtronic, Irvine, CA, USA) besteht aus 3 Schweineperikardtaschen, die sich in einem selbstentfaltenden Nitinolstent befinden, siehe Abbildung 3.



Abb. 3: Selbstexpandierende Medtronic-CoreValve-Prothese (Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Firma Medtronic)

Die perkutane kathetergeführte Aortenklappenimplantation sollte entweder in Allgemeinanästhesie mit Intubationsnarkose oder in Analgosedierung in einem Hybrid-Operationssaal inklusive Angiographieeinheit durchgeführt werden. Prinzipiell gibt es 2 Implantationstechniken: die transarterielle, retrograde Implantation und die transapikale, anterograde Implantation.

Bei der transarteriellen Implantation ist der Hauptzugangsweg die A. femoralis oder die A. subclavia. Die Femoralarterie wird entweder perkutan punktiert und verschlossen mittels eines Verschlusssystems, wie z.B. ProStar XL (ProStar XL, Abbott Vascular, Illinois, USA), oder chirurgisch freigelegt und verschlossen. Bei Nutzung der A. subclavia wird diese chirurgisch freigelegt und verschlossen. In seltenen Fällen wird die Aorta ascendens als Punktionsort gewählt, nachdem sie durch eine obere partielle Sternotomie oder rechtslaterale Thorakotomie zugänglich gemacht wurde. Der Verschluss erfolgt chirurgisch. Bei der transarteriellen Implantation wird zunächst ein transvenöser Schrittmacherdraht eingebracht.

In Abbildung 4 werden die unterschiedlichen retrograden Implantationszugänge aufgezeigt.

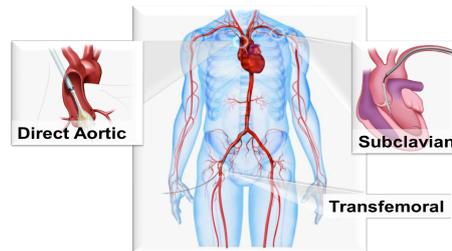


Abb. 4: Transarterielle Implantationsmöglichkeiten der CoreValve-Prothese (Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Firma Medtronic)

Bei der transapikalen Implantation erfolgt der Zugang über eine linksanterolaterale Schnittführung im fünften Interkostalraum mit Darstellung des Perikards. Nach Identifikation des Apex erfolgt die Perikardiotomie und das Anbringen von filzgestützten Tabaksbeutelnähten an die Herzspitze. Danach wird die Einführungsschleuse über Punktion des Apex eingebracht. Zusätzlich werden epikardiale Schrittmacherdrähte gelegt. Unter tachykarder Stimulation des Ventrikels mit 160 - 200 Schlägen/Minute (ventricular rapid pacing) und somit vermindertem Auswurf erfolgt bei beiden Implantationsarten eine Ballonvalvuloplastie der stenosierten Aortenklappe unter angiographischer und echokardiographischer Kontrolle. Danach wird der Katheter mit der gefalteten Prothese eingeführt und in Aortenposition entfaltet (Abb. 5). Der korrekte Sitz des implantierten Klappensystems wird mittels Angiographie (Abb. 6) und transösophagealer Echokardiographie sichergestellt.



Abb. 5: Implantierte CoreValve-Prothese mit Sicht auf die Koronarostien (Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Firma Medtronic)



Abb. 6: Angiographie der CoreValve-Prothese in 30° RAO (Quelle: DHM)

2.4.2.4 Komplikationen

Eine der häufigsten Komplikationen nach perkutanem Aortenklappenersatz stellen vaskuläre Komplikationen dar, wobei es zu größeren Blutungskomplikationen kommen kann (Webb et al., 2011). Zur Minimierung solcher Komplikationen werden immer kleinere Kathetersysteme entwickelt, die geringere Traumata am Gewebe verursachen. Eine weitere wichtige Komplikation nach TAKI sind ischämisch bedingte cerebrale Ereignisse, die zum Großteil durch Embolisation von Kalkplaques aus der Aorta ascendens oder der erkrankten Klappe bedingt sind (Willson et al., 2011). Andere Gründe für das Auftreten eines Apoplex nach TAKI stellen Vorhofflimmern und Klappenthrombosen dar (Eltchaninoff et al., 2011). Aufgrund der engen topographischen Beziehung der Aortenklappe zum atrioventrikulären Reizleitungssystem ist nach deren perkutanem Ersatz häufig eine Schrittmacherimplantation nötig, wobei dies verstärkt nach Implantation der CoreValve-Prothese auftritt, da dieses Klappenmodell sich weit in den linksventrikulären Ausflusstrakt erstreckt und somit die Erregungsbahnen innerhalb des interventrikulären Septums beeinflusst (Webb et al., 2011). Zusätzlich als Komplikation im Rahmen der TAKI ist die Verlegung der Koronarostien, vor allem des linken Ostiums, durch native Segel der erkrankten Klappe zu nennen. Nach interventioneller Aortenklappenimplantation wird auch oft eine akute renale Dysfunktion beschrieben, die sich jedoch generell als gering und reversibel darstellt (Webb et al., 2011).

Eine der wichtigsten Komplikationen nach perkutanem Aortenklappenersatz stellen paravalvuläre Insuffizienzen dar, die bei einem Großteil der Patienten nach solch einer Intervention auftreten und sich hauptsächlich als geringgradig darstellen (Grube et al., 2007; Zahn et al., 2011; Ussia et al., 2012). Seltener treten mittel- oder höhergradige paravalvuläre Insuffizienzen nach TAKI auf (Abdel-Wahab et al., 2011; Buellesfeld et al., 2011). Paravalvuläre Leckagen können auftreten aufgrund von inadäquater Stentexpansion durch massive Kalzifikation des Annulus oder der Taschen der nativen Klappe, zu hoher oder zu tiefer

Prothesenimplantation und eines Mismatches zwischen Prothesen- und Annulusgröße (Sinning et al., 2012). Die Graduierung solcher Insuffizienzen sollte echokardiographisch gemäß den aktuellen Leitlinien des Valve Academic Research Consortium erfolgen (Kappetein et al., 2013).

3. PROBLEMSTELLUNG

Da paravalvuläre Insuffizienzen nach kathetergeführtem Aortenklappenersatz eine sehr häufige Komplikation darstellen, war das Ziel dieser Arbeit die Prävalenz dieser Insuffizienzen nach Implantation der Medtronic-CoreValve-Prothese zu untersuchen und deren Verlauf über das erste postoperative Jahr darzustellen. Ein zentraler Punkt unserer Studie war die Klärung der Fragestellung, ob eine mehr als leichtgradige postprozedurale paravalvuläre Insuffizienz, in der vorliegenden Arbeit als klinisch relevant bezeichnet, einen signifikanten Einfluss auf den subjektiv eingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand, auf den NYHA-Status und auf das Überleben des Patienten ein Jahr nach TAKI hat. Zusätzlich sollte untersucht werden, ob das Vorliegen von klinisch relevanten paravalvulären Leckagen nach TAKI im Vergleich mit anderen Comorbiditäten sich relevant auf die Letalität des Patienten auswirkt. Ein weiterer Bestandteil der vorliegenden Arbeit war die Analyse der Vorhersagekraft von präoperativen CT- und UKG-Daten für das postprozedurale Auftreten klinisch relevanter paravalvulärer Insuffizienzen und die Aufdeckung von Faktoren, die diese Insuffizienzen nach TAKI begünstigen.

4. MATERIAL UND METHODIK

4.1 Patientenkollektiv und Implantationswege

Das Patientenkollektiv bestand aus 314 Patienten, die sich im Zeitraum von Ende Juni 2007 bis Anfang September 2010 im DHM eines interventionellen Aortenklappenersatzes mittels Medtronic-CoreValve-Prothese unterzogen haben.

Durch retrospektives Auswerten der Patientenakten konnten sowohl prä-, peri-, als auch postoperative Daten gesammelt werden. Die Auswertung der präoperativen CT- und UKG-Daten erfolgte ebenfalls retrospektiv.

Ein solcher Eingriff wurde bei 169 weiblichen (53,8 %) und 145 männlichen (46,2 %) Patienten durchgeführt. Das minimale Patientenalter lag bei 40 Jahren, das maximale bei 94 Jahren. 273 der Patienten (86,9 %) erhielten einen transfemorale Zugang via A. femoralis, 31 (9,9 %) einen transaxillären Zugang über die A. subclavia, 5 (1,6 %) einen Zugang über eine direkte Kanülierung der Aorta ascendens und 5 (1,6 %) einen transapikalen Zugang nach linksseitiger anterolateraler Minithorakotomie.

Von der transapikalen Implantationsmöglichkeit hat man jedoch wieder Abstand genommen, was auch die geringe Anzahl der Patienten, die sich solch einer Interventionsart unterzogen hatten, erklärt. Tabelle 3 zeigt die präoperativen Daten der Patienten gemäß den jeweiligen Implantationswegen der CoreValve-Prothese.

Tab. 3: Präoperative Patientendaten bei unterschiedlichen Implantationswegen

Parameter	Transfemorale (n=273)	Transaxillär (n=31)	Transapikal (n=5)	DAA (n=5)
Alter (Jahre)	80±7	80±9	81±4	79±6
Geschlecht weiblich (n)	150/273 (54,9%)	12/31 (38,7%)	4/5 (80%)	3/5 (60%)
NYHA-Stadium	3,1±0,4	3,2±0,4	3,3±0,4	3,2±0,4
Kreatinin (mg/dl)	1,21±0,55	1,19±0,42	1,38±0,86	1,12±0,37
KHK (n)	142/273 (52%)	20/31 (64,5%)	2/5 (40%)	2/5 (40%)
pAVK (n)	34/273 (12,5%)	12/31 (38,7%)	3/5 (60%)	2/5 (40%)
cAVK (n)	29/273 (10,6%)	9/31 (29%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)
Z.n. Apoplex/TIA (n)	31/273 (11,4%)	6/31 (19,4%)	1/5 (20%)	0
pHTN (n)	68/273 (24,9%)	8/31 (25,8%)	3/5 (60%)	1/5 (20%)
COPD (n)	58/273 (21,2%)	7/31 (22,6%)	1/5 (20%)	2/5 (40%)
Z.n. Herzoperation (n)	43/273 (15,8%)	6/31 (19,4%)	0	0
Weitere Klappenvitien (n)	41/273 (15%)	4/31 (12,9%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)
LVEF				
>50% (n)	167/273 (61,2%)	14/31 (45,2%)	3/5 (60%)	2/5 (40%)
35-50% (n)	55/273 (20,1%)	12/31 (38,7%)	1/5 (20%)	2/5 (40%)
<35% (n)	51/273 (18,7%)	5/31 (16,1%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)

cAVK = cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
 COPD = chronic pulmonary disease
 DAA = direct aortic access
 KHK = koronare Herzkrankheit
 LVEF = left ventricular ejection fraction

NYHA = New York Heart Association
 pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit
 pHTN = pulmonary hypertension (PAP ≥ 60 mmHg)
 TIA = transitorische ischämische Attacke
 Z.n. = Zustand nach

4.2 Patientenselektion und Risikostratifizierung durch Scoringsysteme

Die Patienten, die sich einer TAKI unterzogen, zeigten präoperativ eine hochgradige symptomatische degenerative Aortenklappenstenose, dargestellt in Tabelle 4.

Tab. 4: Präoperative echokardiographische Daten

AKÖF (cm ²)	0,68±0,21
Maximaler Gradient (mmHg)	78,0±25,2
Mittlerer Gradient (mmHg)	47,4±16,8

AKÖF = effektive Aortenklappenöffnungsfläche

Das Patientengut wies zusätzlich noch eine sehr starke Multimorbidität auf. Zum einen ist hier das sehr hohe Alter der Patienten zu erwähnen, zum anderen die zahlreichen bedeutsamen Comorbiditäten und bereits erfolgten herzchirurgischen Eingriffe, siehe Tabelle 3. Somit wiesen diese Patienten ein erhöhtes Operationsrisiko auf, welches präoperativ anhand des STS- und logistischen EuroSCORE ermittelt wurde, sodass ein kathetergeführter Aortenklappenersatz empfohlen wurde.

Der STS- und logistische EuroSCORE wurden anhand der präoperativen Daten individuell für jeden Patienten gemäß den offiziellen Internetrechnern ermittelt. Die Verteilung des STS-Score ist in Abbildung 7 und die des logistischen EuroSCORE in Abbildung 8 dargestellt. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv lag der durchschnittliche STS-Score bei $5,96 \pm 4,18 \%$, mit einem Minimum von $0,7 \%$ und einem Maximum von $27,2 \%$. Der logistische EuroSCORE betrug $19,36 \pm 12,66 \%$. Der minimale und maximale logistische EuroSCORE lag vor Operationszeitpunkt bei $1,5 \%$ und $70,95 \%$. Der klinische Eindruck des Patienten wurde in der Entscheidungsfindung, ob eine TAKI durchführbar war oder nicht, miteinbezogen, da einige Comorbiditäten (z.B. Leberinsuffizienz) und Gebrechlichkeit nicht in die Scores eingehen.

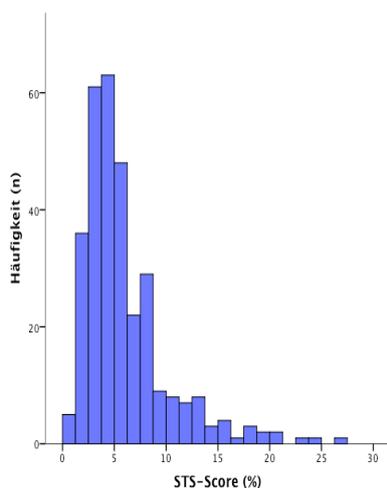


Abb. 7: Verteilung des STS-Score

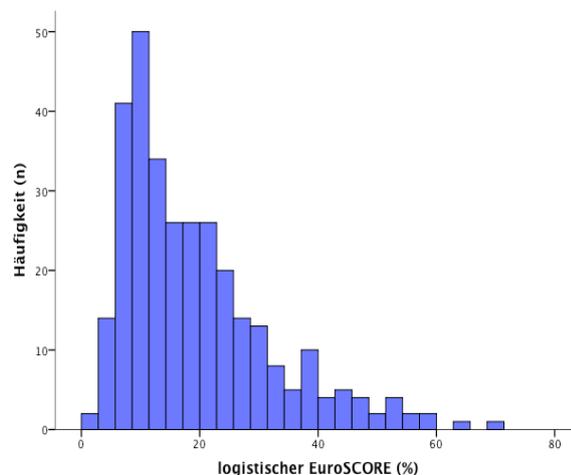


Abb. 8: Verteilung des logistischen EuroSCORE

4.3 Präoperative computertomographische Evaluation der Aortenklappe

Präoperativ wurde bei allen Patienten eine Computertomographie mit angiographischer 3D-Rekonstruktion der gesamten Aorta, als auch der Femoral- und Iliakalarterien, durchgeführt. Bei 139 Patienten konnten detaillierte Messungen an der Aortenklappe durchgeführt werden, da diese ein qualitativ ausreichendes CT hatten. Einen Parameter stellte der Annulusdurchmesser dar (Abb. 9). Die Elliptizität des Aortenklappenannulus wurde angegeben als das Verhältnis des maximalen zum minimalen Annulusdurchmesser (Abb. 10; Abb. 11).

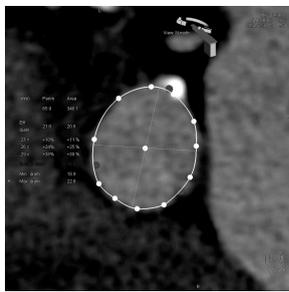


Abb. 9: Annulusdurchmesser

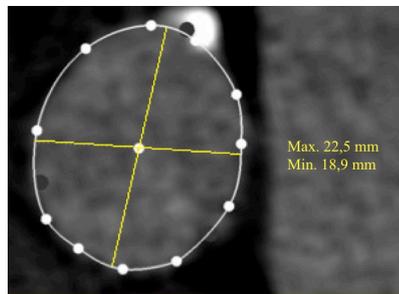


Abb. 10: Elliptizität des Annulus

$$\text{Max/Min} = 22,5/18,9 = 1,2$$

→ Eher runder Annulus

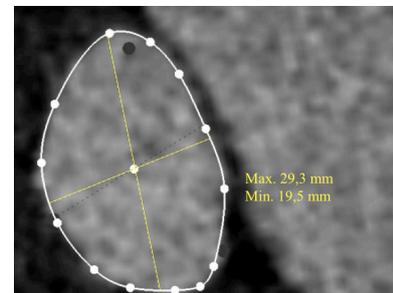


Abb. 11: Elliptizität des Annulus

$$\text{Max/Min} = 29,3/19,5 = 1,5$$

→ Eher elliptischer Annulus

Das Ausmaß des Oversizing der CoreValve-Prothese in Relation zum Aortenklappenannulus wurde definiert als das Verhältnis des Prothesenumfanges zum Annulusumfang (Abb. 12). Zur Bestimmung des Verkalkungsgrades der Aortenklappe wurde die Kalzifikation des links-, rechts- und akoronaren Segels und des gesamten Klappenapparates einzeln beurteilt (Abb. 13).

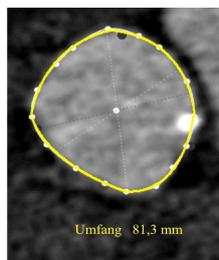


Abb. 12: Oversizing bei einer 29 mm CoreValve-Prothese

$$\text{Prothesenumfang/Annulusumfang} = 91,1/81,3 = 12 \%$$



Abb. 13: Beurteilung der Kalzifikation der Aortenklappe

Von den 139 untersuchten Patienten wurde bei 82 (59 %) eine 29 mm große CoreValve-Prothese mit einem Umfang von 9,11 cm implantiert und bei 57 Patienten (41 %) eine 26 mm große Prothese mit einem Umfang von 8,16 cm.

4.4 Operative Daten

Der Eingriff erfolgte bei 236 Patienten (75,2 %) in Allgemeinanästhesie mit Intubationsnarkose. Bei 78 Patienten (24,8 %) wurde die Implantation in Analgosedierung durchgeführt. Bei allen 314 Patienten war die Medtronic-CoreValve-Prothese die Prothese der Wahl. Die zu implantierende Klappe lag im Studienzeitraum in einer Größe von 26 mm und 29 mm vor. Bei 123 Patienten (39,2 %) sollte die kleinere Klappe mit 26 mm in Aortenposition eingebracht werden. Die 29 mm große CoreValve-Prothese sollte bei 191 Patienten (60,8 %) implantiert werden. Bei 308 der 314 Patienten (98 %) war die Prothesenimplantation erfolgreich, wohingegen sie bei 6 (2 %) frustan verlief. Bei 68 der 314 Patienten (21,7 %) wurde die implantierte Aortenklappenprothese nachdilatiert. Die durchschnittliche Operationsdauer, von der Punktion bzw. Hautschnitt bis zur Hautnaht, lag bei $87,05 \pm 41,51$ Minuten, mit einer minimalen und maximalen Operationszeit von 30 Minuten und 345 Minuten. Alle Patienten wurden danach auf die herzchirurgische Intensivstation verlegt und in den nächsten Stunden extubiert. Postoperativ wurde den Patienten eine lebenslange Antikoagulation mittels ASS 100 mg pro Tag empfohlen und die ersten 6 postoperativen Monate sollte 75 mg Clopidogrel pro Tag eingenommen werden (Bleiziffer et al., 2009).

4.5 Echokardiographische Untersuchungen

Vor Durchführung einer TAKI wurde bei allen Patienten eine transthorakale Echokardiographie

und bei 91 % der Patienten eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Diese echokardiographischen Untersuchungen dienten präoperativ zur Beurteilung des Ausmaßes der Aortenklappenstenose.

Zusätzlich wurden im Rahmen dieser Diagnostik die anatomischen Gegebenheiten des jeweiligen Patienten vor interventioneller Implantation mitberücksichtigt. 6 Monate und 12 Monate nach Operationszeitpunkt wurden transthorakale Echokardiographien, zur Kontrolle der Lage und der Funktion des CoreValve-Klappensystems, durchgeführt. Die echokardiographischen Untersuchungen wurden nach den aktuellen Leitlinien der amerikanischen und europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der europäischen Gesellschaft für Herzchirurgie durchgeführt (Bonow et al., 2008; Vahanian et al., 2012).

4.5.1 Aortenklappenstenose

Tabelle 5 zeigt die echokardiographische Klassifikation der Aortenklappenstenose.

Tab. 5: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose (nach Bonow et al., 2008)

	Leichtgradig	Mittelgradig	Hochgradig
AKÖF (cm ²)	> 1,5	1,0-1,5	< 1,0
Klappenöffnungsflächenindex (cm ² /m ²)			< 0,6
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	< 25	25-40	> 40
Maximale Jetgeschwindigkeit (m/s)	< 3,0	3,0-4,0	> 4,0

AKÖF = effektive Aortenklappenöffnungsfläche

Dopplerechokardiographisch wurde die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe, der mittlere und maximale Druckgradient mittels vereinfachter Bernoulli-Gleichung und das Geschwindigkeitszeitintegral des Flusses im linksventrikulären Ausflusstrakt und über der Aortenklappe bestimmt.

Bernoulli Gleichung: ΔP (mmHg) = $4 \times V_{\max}^2$ (m/s) (nach Thelen, Erbel, Kreitner, Barkhausen, 2007)

ΔP : Momentaner Druckgradient, V_{\max} : Maximale momentane Flussgeschwindigkeit über die Aortenklappe

Mittels continous-wave-Doppler und pulsed-wave-Doppler konnte die effektive Aortenklappenöffnungsfläche gemäß der Kontinuitätsgleichung berechnet werden.

$$AKÖF \text{ (cm}^2\text{)} = LVOT\text{-Fläche (cm}^2\text{)} \times VTI [LVOT] \text{ (cm)} / VTI [AV] \text{ (cm)}$$

(verändert nach Thelen, Erbel, Kreitner, Barkhausen, 2007)

Die LVOT-Fläche wurde wie folgt berechnet:

$$LVOT\text{-Fläche} = \pi \times (d [LVOT] / 2)^2 \quad d [LVOT] = \text{Durchmesser des LVOT}$$

(nach Thelen, Erbel, Kreitner, Barkhausen, 2007)

Der Klappenöffnungsflächenindex wurde definiert als das Verhältnis der effektiven Aortenklappenöffnungsfläche zur Körperoberfläche. Die Körperoberfläche wurde prä- und postoperativ mit der Formel nach DuBois bestimmt:

$$KOF \text{ (cm}^2 \times \text{kg)} = 0,007184 \times \text{Größe (cm)}^{0,725} \times \text{Gewicht (kg)}^{0,425} \quad (\text{nach DuBois et al., 1916})$$

4.5.2 Aortenklappeninsuffizienz

Tab. 6: Schweregradeinteilung valvulärer und paravalvulärer Aortenklappeninsuffizienzen (verändert nach Thelen, Erbel, Kreitner, Barkhausen, 2007; Vahanian et al., 2012; Kappetein et al., 2013)

	Leichtgradig	Mittelgradig	Hochgradig
Vena contracta Breite (cm)	< 0,3	0,3-0,6	> 0,6
PHT (ms)	> 500	500-200	< 200
Diastolische Flussumkehr AOD	Nicht vorhanden oder kurz frühdiaistolisch	Intermediär	Stark holodistolisch
Circumferentieller Jetanteil bei paravalvulärer Insuffizienz (%)	< 10	10-29	≥ 30
EROA (cm ²)	0,10	0,10-0,29	≥ 0,30
Regurgitationsvolumen (ml)	< 30	30-59	≥ 60
Regurgitationsfraktion (%)	< 30	30-49	≥ 50

AOD = Aorta descendens
EROA = effective regurgitation orifice area

PHT = pressure half time

Unter Einsatz des Farbdopplers konnte man im Rahmen der echokardiographischen Untersuchungen die Lokalisation der Klappeninsuffizienz bestimmen. Durch Verwendung dieses Dopplerverfahrens wurde ebenfalls die proximale Breite des Regurgitationsjets bzw. die Breite der Vena contracta bestimmt. Im CW-Doppler wurde zusätzlich die Druckhalbwegszeit bestimmt. Konnte man mittels PW-Doppler eine prominente holodiastolische Flussumkehr in der Aorta descendens feststellen, so lag eine hochgradige Klappeninsuffizienz vor. Zur Einteilung der paravalvulären Insuffizienzen wurde der circumferentielle Anteil des Regurgitationsjets gemäß den VARC-Kriterien nach Kappetein et al. bestimmt (Kappetein et al., 2013). Die Graduierung der valvulären als auch paravalvulären Insuffizienz ist in Tabelle 6 aufgeführt.

4.6 Angiographische Untersuchungen

Intraoperativ wurde die korrekte Lage und Funktion der Aortenklappenprothese mittels Angiographie sichergestellt. Die Schweregradeinteilung der Insuffizienz erfolgte anhand der Bestimmung der Regurgitationsfraktion und des Kontrastmittelrefluxes, siehe Tabelle 7. Zusätzlich konnte die Implantationstiefe der CoreValve-Prothese, ausgehend von der Annulusebene bis in den LVOT, mittels intraoperativer Angiographie bestimmt werden (Abb. 14).

Tab. 7: Angiographische Quantifizierung der AI (nach Lapp, Krakau, 2009)

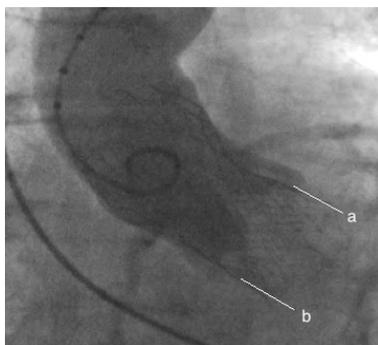


Abb. 14: Implantationstiefe der CoreValve-Prothese a = rechts; b = links

Graduierung	Kontrastmittelreflux	Regurgitationsfraktion (%)
Grad I	Minimale Kontrastmittelregurgitation in den linksventrikulären Ausflusstrakt, keine komplette Anfärbung des linksventrikulären Kavums	< 20
Grad II	Komplette Kontrastierung des linken Ventrikels nach mehreren Herzaktionen mit deutlich geringerer Kontrastmitteldichte im Ventrikel im Vergleich zur Aorta ascendens	20 - 40
Grad III	Komplette und dichte Kontrastierung des linken Ventrikels, gleiche Kontrastmitteldichte wie in der Aorta ascendens	40 - 60
Grad IV	Sofortige und komplette Kontrastmittelanfärbung des gesamten linken Ventrikels innerhalb von 1-2 Herzaktionen, Zunahme der Kontrastierung mit jeder Herzaktion, Kontrastmitteldichte höher als in der Aorta ascendens	> 60

4.7 Definition der Protheseninsuffizienz

Die Lokalisation der Protheseninsuffizienz konnte echokardiographisch festgestellt werden. Postoperativ konnte eine valvuläre und paravalvuläre Insuffizienz vorliegen. Die Schwere der Insuffizienz der CoreValve-Prothese wurde echokardiographisch in die Stadien keine bis minimal, leichtgradig, leicht- bis mittelgradig, mittelgradig, mittel- bis hochgradig und hochgradig eingeteilt. Bei manchen Patienten konnte der Grad und die Lokalisation der Protheseninsuffizienz nicht bestimmt werden.

Angiographisch wurde die Ausprägung der Protheseninsuffizienz in die Grade 0 = 0; 0-I = 0,5; I = 1; I-II = 1,5; II = 2; II-III = 2,5; III = 3; III-IV = 3,5 und IV = 4 eingeteilt. Eine auftretende Insuffizienz des implantierten CoreValve-Klappensystems wurde in dieser Arbeit als klinisch relevant definiert, sobald diese entweder in der Echokardiographie größer als leicht- bis mittelgradig war oder sich in der Angiographie stärker als Grad I darstellte.

4.8 Klinische Nachsorgeuntersuchungen

Präoperativ erhielten die Patienten den EQ-5D-Gesundheitsfragebogen. Auf diesem Fragebogen sollten die Patienten ihren aktuellen allgemeinen Gesundheitszustand auf einer linearen Skala zwischen 0 % und 100 % angeben (Anhang). Dieser Fragebogen wurde ebenfalls postoperativ verwendet.

Follow-up-Daten wurden den im DHM durchgeführten Echokardiographieuntersuchungen und Befunden entnommen. Aktuelle Informationen über möglich erfolgte Nachuntersuchungen bei anderen Kliniken, niedergelassenen Kardiologen oder behandelnden Hausärzten wurden angefordert und in die Datenbank integriert. Waren die Patienten zu multimorbide, um einen

Nachsorgetermin im DHM, bei ihrem Kardiologen oder Hausarzt wahrzunehmen, so wurde versucht, Informationen über deren aktuellen Gesundheitszustand telefonisch oder postalisch über den EQ-5D-Fragebogen zu ermitteln.

Es wurden Untersuchungen 6 Monate und 12 Monate nach Operationszeitpunkt durchgeführt. Die durchschnittliche Follow-up-Zeit betrug $1,05 \pm 0,17$ Jahre.

Von anfangs 314 Patienten konnten Daten im Rahmen der 6-monatigen Nachuntersuchung bei 193 Patienten (61,5 %) und im Rahmen der 12-monatigen Nachuntersuchung bei 189 Patienten (60,2 %) ermittelt werden. 5 aus dem Ausland stammende Patienten verließen Deutschland nach der Entlassung aus dem DHM, sodass eine weitere Nachsorge dieser Patienten nicht mehr möglich war. Postoperativ musste bei 13 Patienten eine erneute Klappenoperation erfolgen, wobei bei 8 eine erneute TAKI durchgeführt wurde und bei 5 ein konventioneller Aortenklappenersatz. Gründe dafür waren bei 5 Patienten eine hochgradige zentrale Insuffizienz des CoreValve-Klappensystems und bei weiteren 6 eine hochgradige paravalvuläre Insuffizienz der implantierten Prothese. Ein Patient musste aufgrund einer Verlegung eines Koronarostiums reoperiert werden und ein weiterer Patient unterzog sich einer erneuten Klappenoperation aufgrund einer Prothesendislokation. Bei 56 Patienten, bei denen eine CoreValve-Prothese implantiert worden war, konnte aufgrund ihres sehr hohen Alters, ihrer Multimorbidität und zahlreicher Krankenhausaufenthalte kein 6-Monate-Follow-up mehr realisiert werden. 54 Patienten waren zum 6-Monate-Follow-up verstorben. Das durchschnittliche Patientenalter betrug zur ersten Nachsorgeuntersuchung $81,34 \pm 7,02$ Jahre mit einer Spannweite von 45 Jahren bis 95 Jahren.

Im Follow-up-Verlauf von einem Jahr konnte bei 45 behandelten Patienten aufgrund der oben genannten Faktoren keine Nachuntersuchung mehr durchgeführt werden. 69 Patienten waren zum Zeitpunkt des 12-Monate-Follow-up verstorben. Zu diesem Follow-up betrug das durchschnittliche Patientenalter $81,68 \pm 7,03$ Jahre. Das minimale und maximale Patientenalter lag bei

46 Jahren und 96 Jahren.

4.9 Statistische Auswertung

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben und kategoriale Daten als Prozentzahlen. Zur Analyse von kontinuierlichen Daten wurde der Student-t-Test für unabhängige und verbundene Stichproben eingesetzt. Dieses Testverfahren wurde bei dem Vergleich des subjektiven allgemeinen Gesundheitszustandes zu unterschiedlichen Zeitpunkten angewandt. Der Student-t-Test wurde zusätzlich zur Analyse der Auswirkung der klinisch relevanten Protheseninsuffizienz auf den postoperativen allgemeinen Gesundheitszustand durchgeführt.

Zur Analyse von kategorialen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2) angewandt. Dieses Verfahren wurde bei dem Vergleich der intraoperativen Protheseninsuffizienz zu der nach 6 und 12 Monate nach TAKI auftretenden Insuffizienz und bei dem Vergleich der NYHA-Stadien zu unterschiedlichen Zeitpunkten verwendet. Zur Klärung der Fragestellung, ob die klinisch relevante Protheseninsuffizienz einen Einfluss auf das postoperative NYHA-Stadium hat, wurde ebenfalls der Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Im Rahmen der univariaten Analyse von kategorialen und kontinuierlichen Daten wurden diejenigen mit p-Werten von $p < 0,1$ in die binäre logistische Regression miteingeschlossen. Diese logistische Regressionsanalyse wurde bei der Frage der Auswirkung von verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren und einer klinisch relevanten postprozeduralen AI auf die Letalität angewandt. Zusätzlich wurde dieses Verfahren eingesetzt, um zu klären, ob man mittels bestimmter präoperativer CT- und UKG-Messungen eine postinterventionelle klinisch relevante Insuffizienz des CoreValve-Klappensystems vorhersagen könnte.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von unterschiedlichen Variablen wurde anhand von Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt. Zum Vergleich von Stichproben wurde

der Log-Rank-Test durchgeführt. Ab einem Wahrscheinlichkeitswert von $p < 0,05$ wurde eine statistische Signifikanz angenommen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 20.0. Die Tabellen- und Diagrammerstellung erfolgte mit SPSS 20.0, Microsoft Excel for Mac 2011 14.0 und mit Paintbrush 2.1.1.

5. ERGEBNISSE

5.1 Auswertung der Follow-up-Daten

5.1.1 Prävalenz der paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz

Bei 308 Patienten wurde intraoperativ eine Angiographie bzw. Aortographie durchgeführt. Wie aus Abbildung 15 ersichtlich ist, lag bei 80 Patienten (26 %) intraoperativ keine Aortenklappeninsuffizienz bzw. Aortenprotheseninsuffizienz vor. Bei 33 Patienten (10,7 %) konnte eine AI Grad 0,5 festgestellt werden. Von 308 Patienten wurde bei 120 Patienten (39 %) eine Insuffizienz Grad 1 diagnostiziert. 39 Patienten (12,7 %) litten an einer AI Grad 1,5 und 30 (9,7 %) an einer AI Grad 2. Bei 4 Patienten (1,3 %) lag eine insuffiziente Aortenklappenprothese vom Grad 2,5 vor. Bei 1 Patienten (0,3 %) konnte eine AI Grad 3,5 festgestellt werden. Eine Insuffizienz Grad 4 lag bei 1 Patienten (0,3 %) vor.

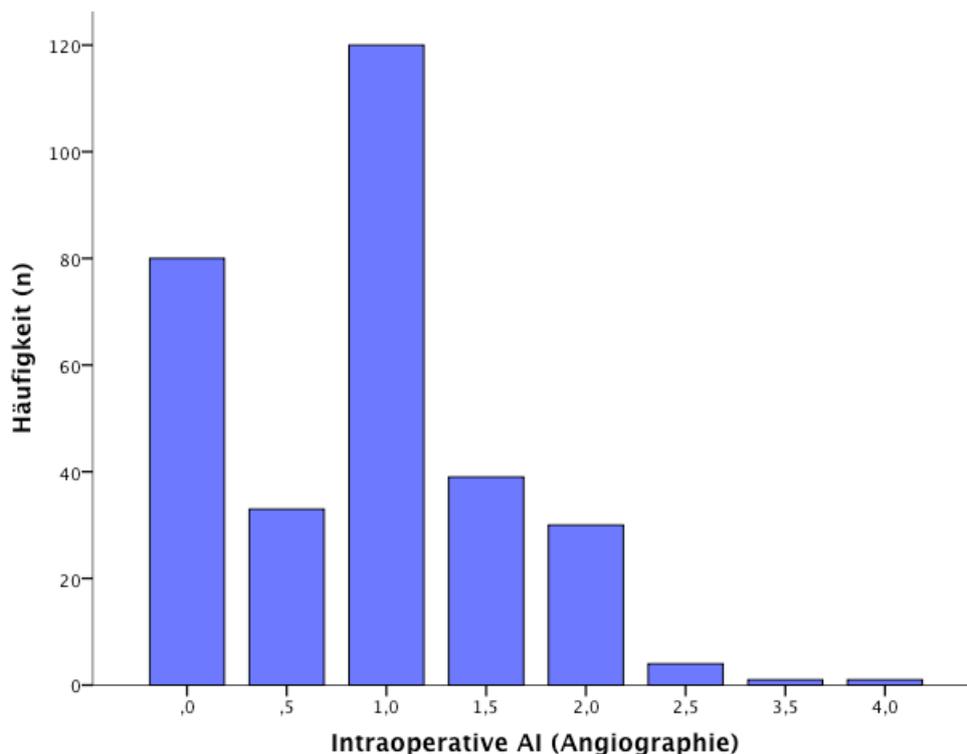


Abb. 15: Intraoperative angiographische Klassifikation der AI

Bei 300 Patienten wurde intraoperativ eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Betrachtet man Abbildung 16, so kann man sehen, dass bei 92 von 300 Patienten (30,7 %) eine nur minimale AI oder gar keine vorhanden war. Mit 145 Patienten (48,3 %) lag am häufigsten eine leichtgradige Protheseninsuffizienz vor. Eine leicht- bis mittelgradige AI bestand intraoperativ bei 37 Patienten (12,3 %). 23 Patienten (7,7 %) litten an einer mittelgradigen Insuffizienz. Bei 1 Patienten (0,3 %) konnte eine mittel- bis hochgradige AI diagnostiziert werden. Eine hochgradige Insuffizienz der CoreValve-Prothese lag bei 2 Patienten (0,7 %) vor.

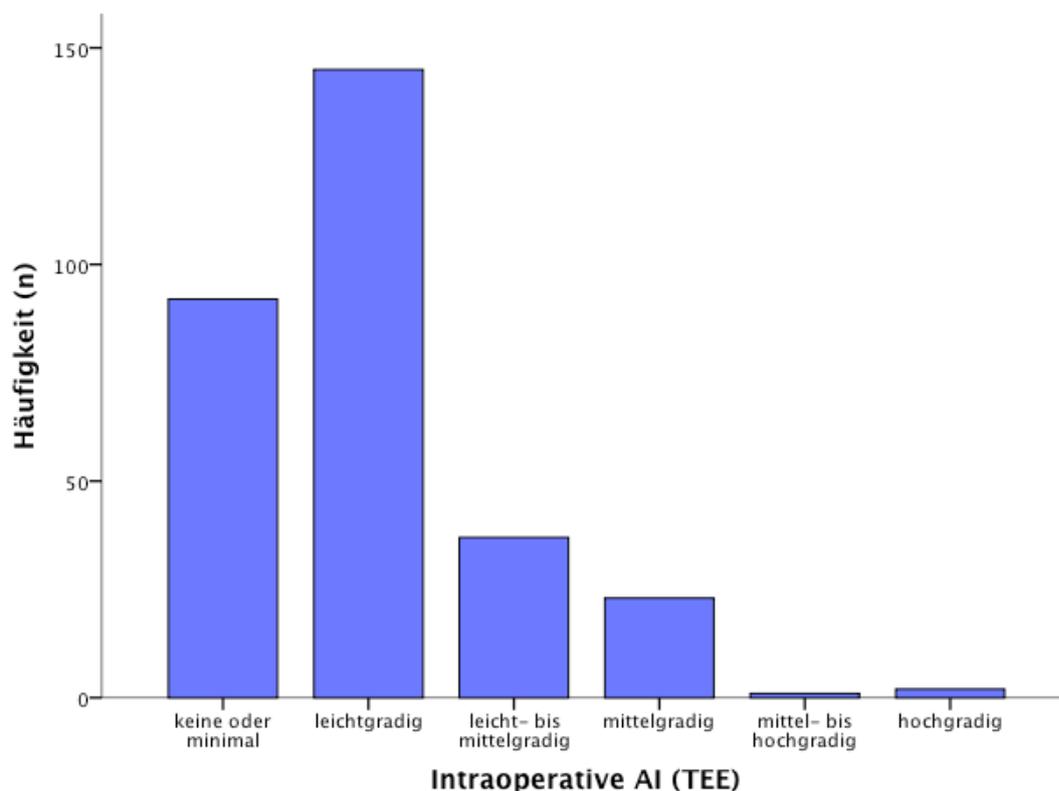


Abb. 16: Intraoperative Klassifikation der AI mittels TEE

Bei 265 Patienten konnte die Lokalisation der Protheseninsuffizienz mittels TEE bestimmt werden. Am häufigsten fand sich eine paravalvuläre Insuffizienz, welche bei 246 Patienten (92,8 %) vorlag. 8 Patienten (3 %) wiesen intraoperativ eine zentrale Insuffizienz der implantierten Prothese auf. Wie aus Abbildung 17 weiterhin ersichtlich ist, konnte eine

kombinierte paravalvuläre und zentrale AI bei 11 Patienten (4,2 %) festgestellt werden.

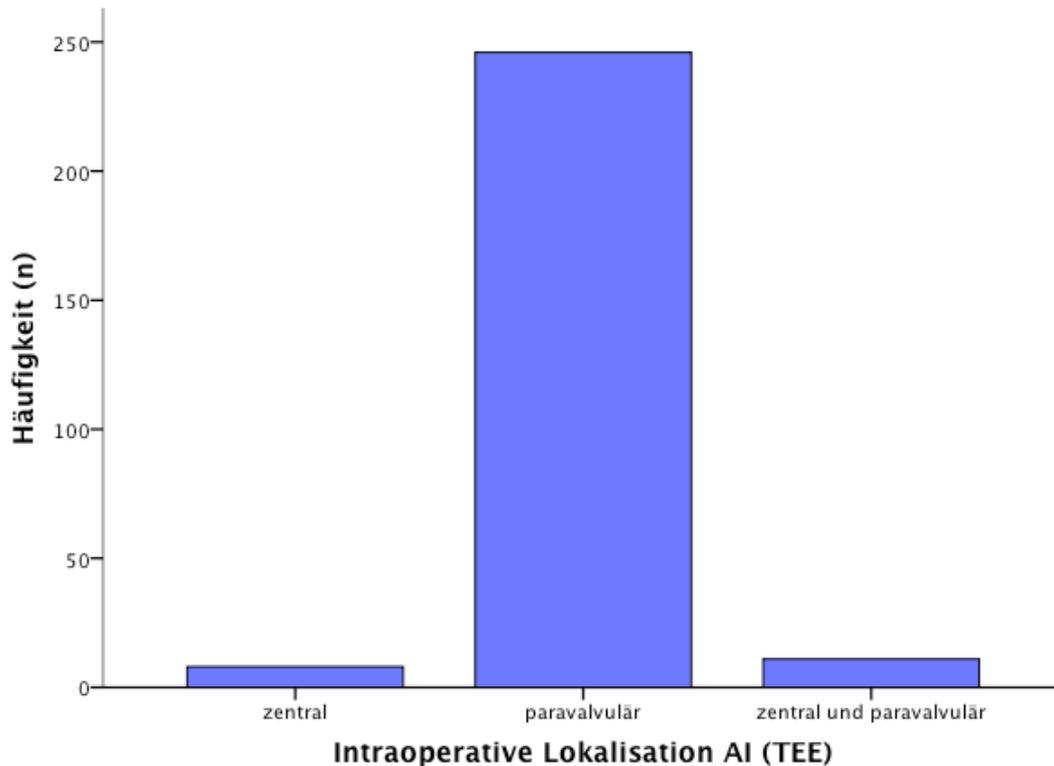


Abb. 17: Intraoperative Lokalisation der AI im Rahmen der TEE

6 Monate nach Operationszeitpunkt wurde bei insgesamt 193 Patienten im Rahmen der ersten Nachuntersuchung eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt.

Dabei zeigte sich, dass bei 77 von 193 Patienten (39,9 %) keine oder eine nur minimale Protheseninsuffizienz zu diagnostizieren war. 76 Patienten (39,4 %) zeigten eine leichtgradige AI. Bei 23 von 193 Patienten (11,9 %) lag postoperativ nach 6 Monaten eine leicht- bis mittelgradige AI vor. Der Abbildung 18 ist zusätzlich zu entnehmen, dass 17 Patienten (8,8 %) an einer mittelgradigen Insuffizienz der Aortenklappenprothese litten.

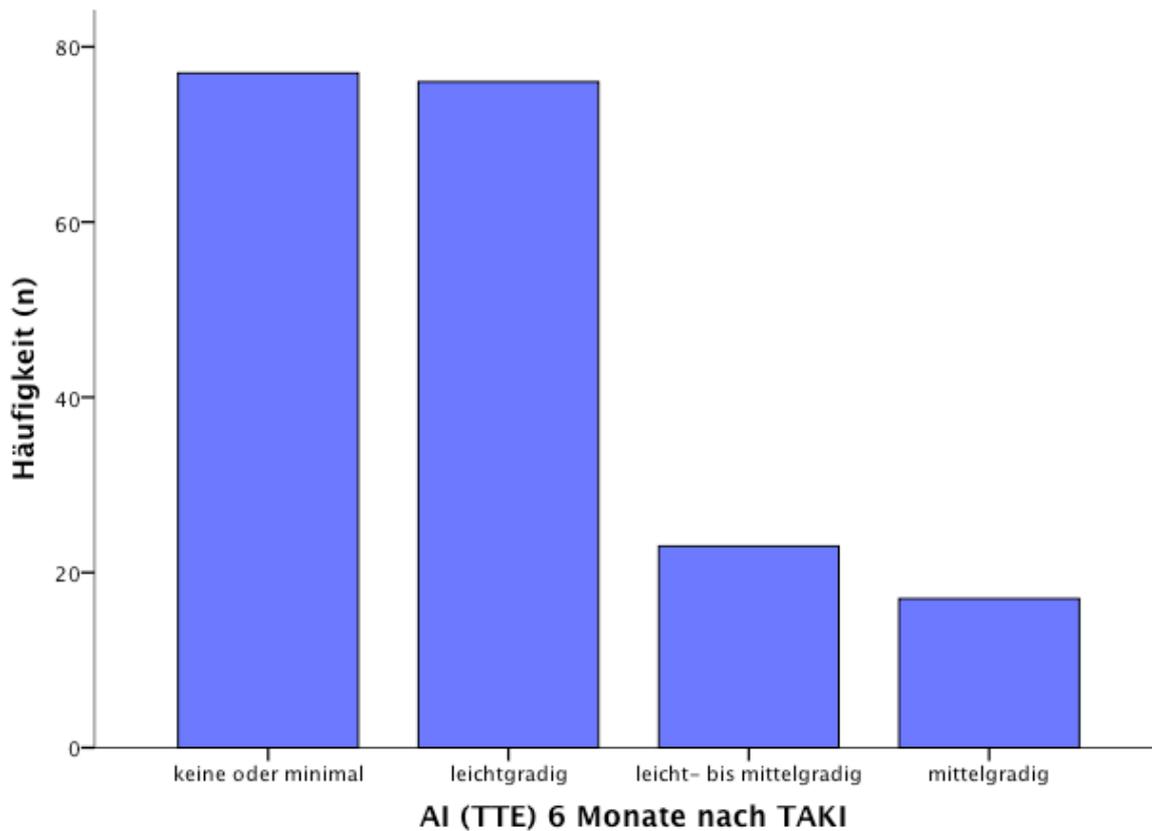


Abb. 18: Klassifikation der AI 6 Monate nach TAKI

Die Lokalisation der Protheseninsuffizienz konnte bei der ersten halbjährlichen Nachuntersuchung bei 192 Patienten mittels TTE bestimmt werden (Abb. 19).

Bei 120 von 192 Patienten (62,5 %) lag eine paravalvuläre Insuffizienz vor. Eine zentrale AI konnte bei 7 Patienten (3,6 %) festgestellt werden. Eine kombinierte paravalvuläre und zentrale Protheseninsuffizienz konnte bei 9 Patienten (4,7 %) diagnostiziert werden. 6 Monate nach Operationszeitpunkt konnte bei 47 Patienten (24,5 %) keine Insuffizienz der CoreValve-Prothese festgestellt werden. Bei 9 von 192 Patienten (4,7 %) konnte die Lokalisation der Insuffizienz nicht bestimmt werden.

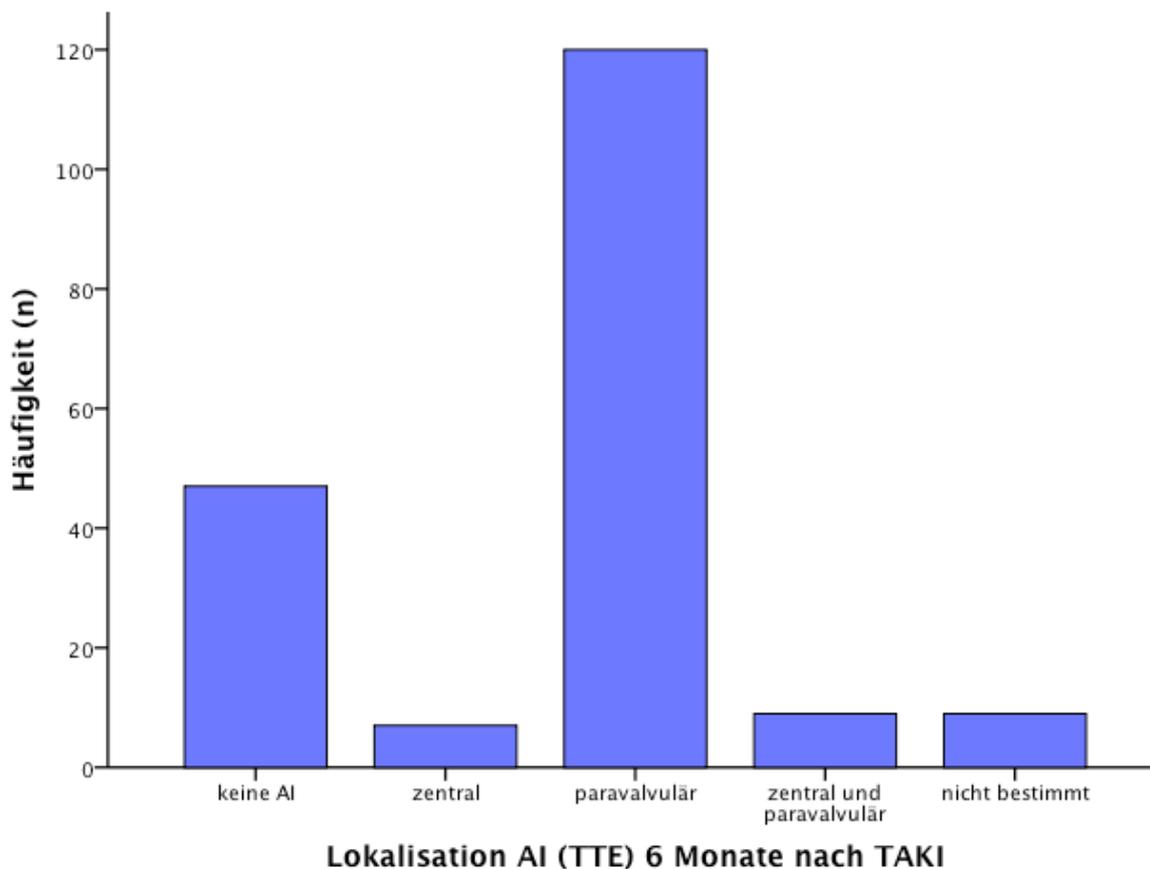


Abb. 19: Lokalisation der AI 6 Monate nach TAKI

Die zweite Nachuntersuchung 12 Monate nach Operationszeitpunkt wurde bei 189 Patienten mittels TTE durchgeführt. Dabei konnte man bei 73 Patienten (38,6 %) eine nur minimale oder auch keine Insuffizienz der Aortenklappenprothese feststellen. 72 Patienten (38,1 %) wiesen eine leichtgradige AI auf. Zusätzlich kann man der Abbildung 20 entnehmen, dass 29 von 189 Patienten (15,3 %) zu diesem Zeitpunkt an einer leicht- bis mittelgradigen AI litten. Bei 14 Patienten (7,4 %) wurde eine mittelgradige Insuffizienz der implantierten Prothese festgestellt. Bei 1 Patienten (0,5 %) war es nicht möglich die AI im Rahmen der transthorakalen Echokardiographie zu graduieren.

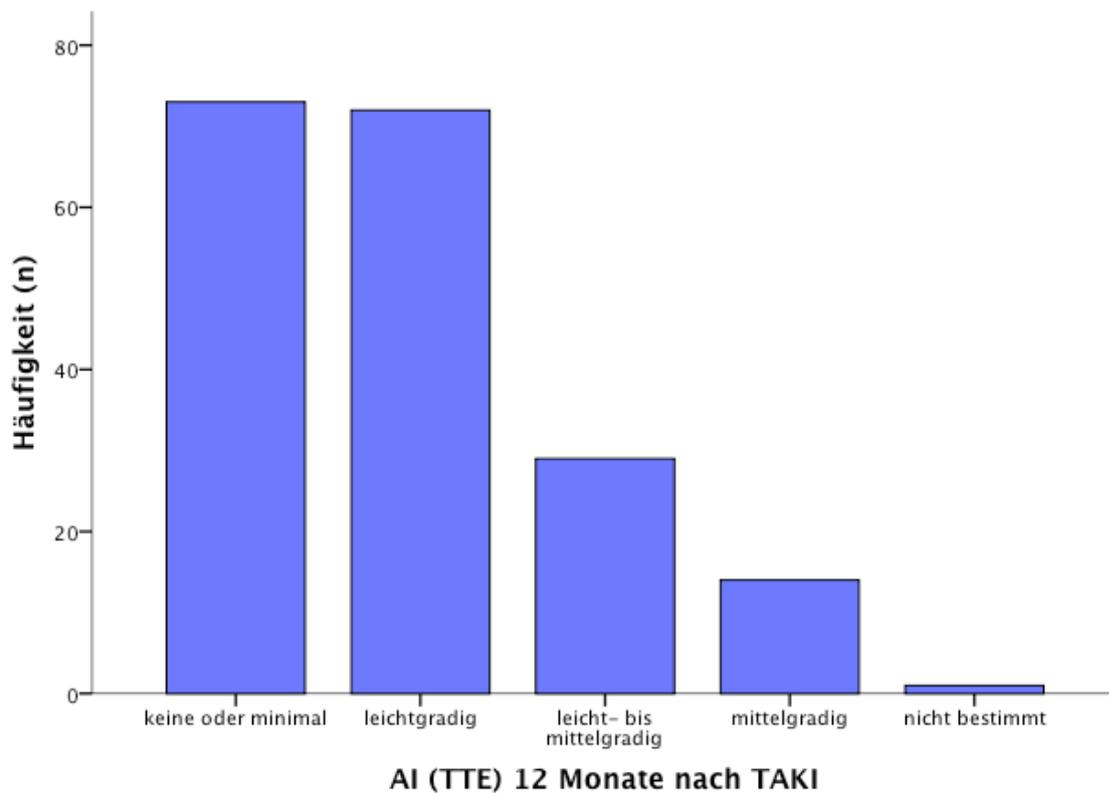


Abb. 20: Klassifikation der AI 12 Monate nach TAKI

12 Monate nach interventioneller Aortenklappenimplantation konnte die Lokalisation der AI bei 189 Patienten mittels TTE bestimmt werden. Wie in Abbildung 21 zu sehen ist, so wiesen 107 von 189 Patienten (56,6 %) zum oben genannten Untersuchungszeitpunkt eine paravalvuläre AI auf. 5 Patienten (2,6 %) litten an einer zentralen AI. Eine kombinierte paravalvuläre und zentrale Insuffizienz der CoreValve-Prothese konnte bei 8 Patienten (4,2 %) festgestellt werden. Bei 49 Patienten (25,9 %) konnte zur zweiten Follow-up-Untersuchung keine Protheseninsuffizienz diagnostiziert werden. Bei 20 Patienten (10,6 %) konnte die Lokalisation der Protheseninsuffizienz im Rahmen der TTE nicht bestimmt werden.

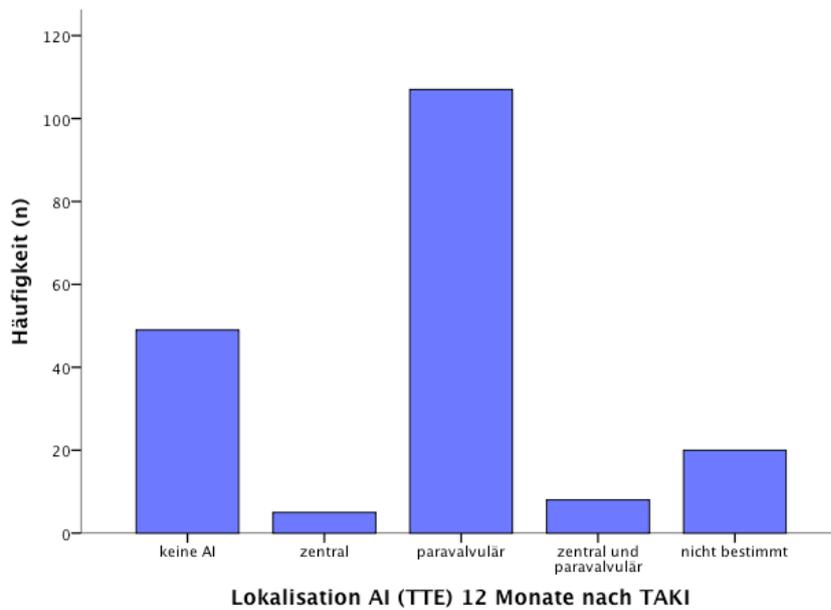


Abb. 21: Lokalisation der AI 12 Monate nach TAKI

Nach Implantation der CoreValve-Prothese konnte bei 297 Patienten mittels echokardiographischer oder angiographischer Untersuchungen bestimmt werden, ob eine klinisch relevante AI vorlag oder nicht (Abb. 22). Bei 39 Patienten (13,1 %) zeigte die Aortenklappeninsuffizienz nach TAKI eine klinische Relevanz. Bei 258 Patienten (86,9 %) konnte eine klinische Relevanz der AI nicht festgestellt werden.

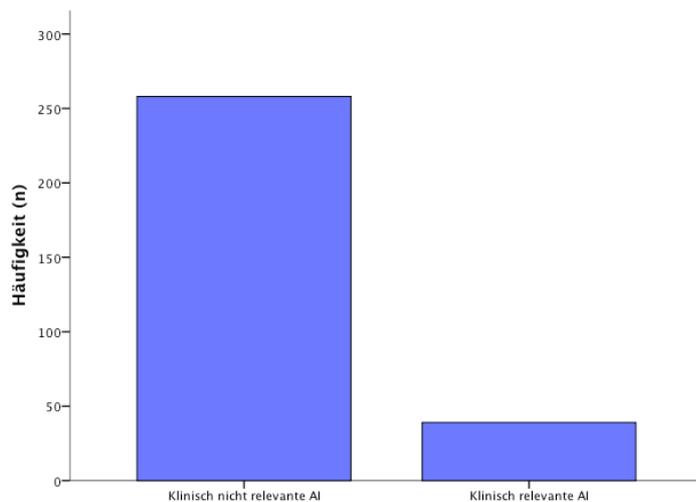


Abb. 22: Prävalenz der klinisch relevanten AI nach TAKI

5.1.2 Verlauf der Aortenklappeninsuffizienz nach TAKI

Von 300 Patienten, bei denen intraoperativ eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt wurde, lag bei 92 (30,7 %) keine oder eine nur minimale Insuffizienz der implantierten CoreValve-Prothese vor. Im einjährigen Verlauf zeigte sich, dass die Anzahl der Patienten mit einer nur minimalen oder nicht vorhandenen AI mäßig abnahm und innerhalb des Zeitraumes zwischen der ersten und zweiten Nachuntersuchung nahezu konstant blieb. Bei einem geringen Anteil dieser Patienten verschlechterte sich die Protheseninsuffizienz innerhalb eines Jahres von einer nicht vorhandenen oder nur minimalen Insuffizienz zu einer leichtgradigen Insuffizienz (Abb. 23).

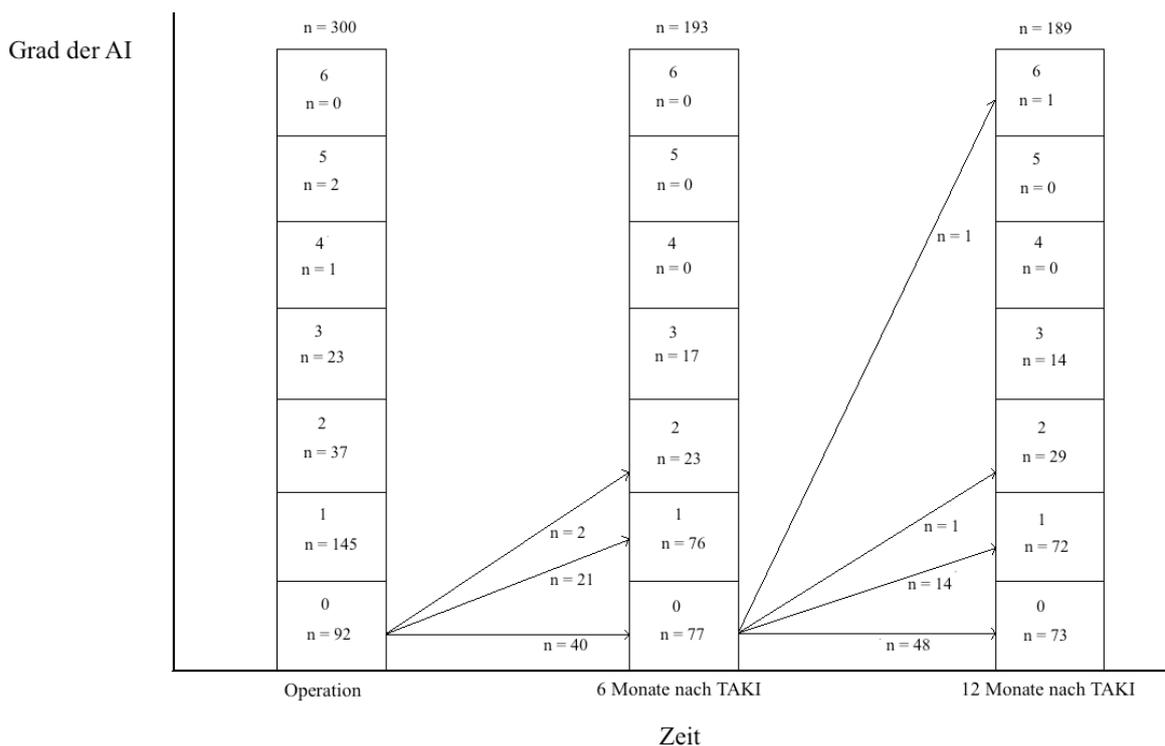


Abb. 23: Verlauf der AI über 12 Monate; 0 = keine oder minimale AI, 1 = leichtgradige AI, 2 = leicht- bis mittelgradige AI, 3 = mittelgradige AI, 4 = mittel- bis hochgradige AI, 5 = hochgradige AI, 6 = nicht bestimmt

Intraoperativ wurde bei 145 Patienten (48,3 %) eine leichtgradige Protheseninsuffizienz festgestellt (Abb. 24). Innerhalb der ersten 6 Monate verringerte sich die Anzahl der Patienten mit einer leichtgradigen Insuffizienz um fast die Hälfte, wobei es bei den meisten Patienten zu einer Verbesserung kam. Bei nur wenigen Patienten konnte man eine Verschlechterung der Protheseninsuffizienz erkennen. Innerhalb der zweiten 6 Monate nach TAKI zeigte sich die leichtgradige Insuffizienz der CoreValve-Prothese konstant.

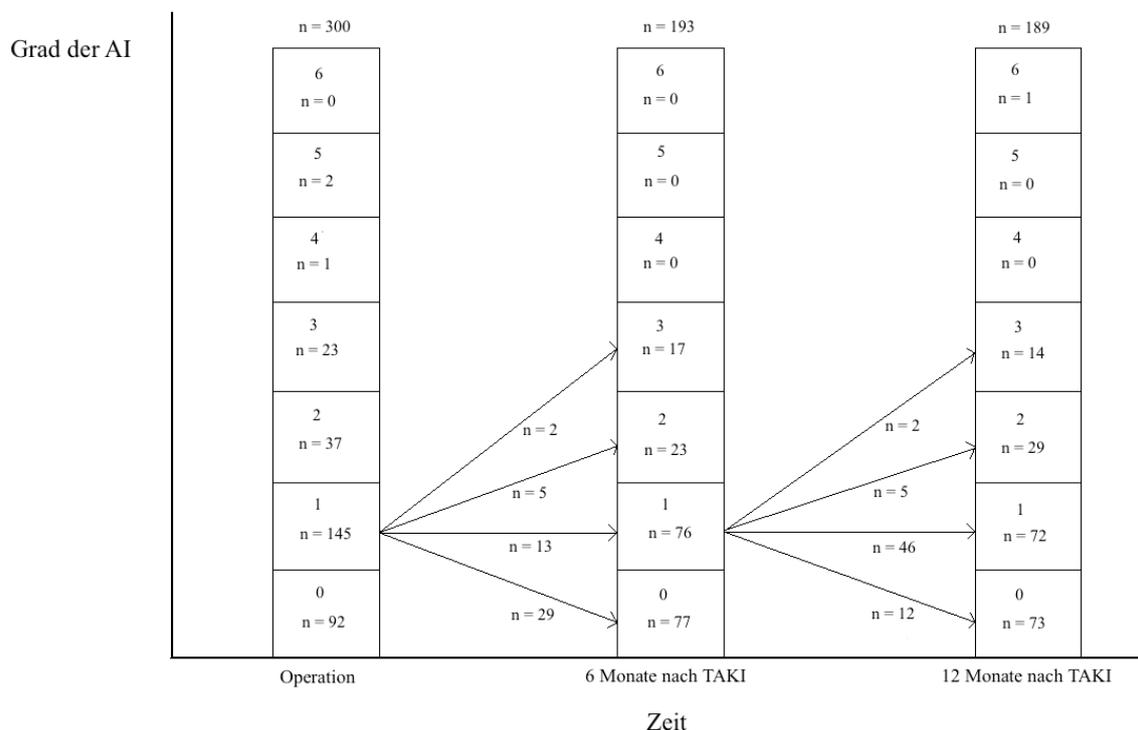


Abb. 24: Verlauf der AI über 12 Monate; 0 = keine oder minimale AI, 1 = leichtgradige AI, 2 = leicht- bis mittelgradige AI, 3 = mittelgradige AI, 4 = mittel- bis hochgradige AI, 5 = hochgradige AI, 6 = nicht bestimmt

Im Rahmen der intraoperativen Echokardiographie konnte bei 37 von 300 Patienten (12,3 %) eine leicht- bis mittelgradige Insuffizienz der implantierten Aortenklappenprothese festgestellt werden. Im Verlauf eines Jahres zeigte sich innerhalb der ersten 6 Monate eine deutliche Reduktion der Patientenzahl mit einer leicht- bis mittelgradigen AI nach TAKI. Innerhalb der zweiten 6 Monate konnte man einen geringfügigen Anstieg der Patientenzahl mit einer leicht-

bis mittelgradigen Protheseninsuffizienz wahrnehmen. Betrachtet man Abbildung 25, so kann man feststellen, dass es innerhalb der ersten 6 Monate nach Operationszeitpunkt zu einer Verbesserung der intraoperativ diagnostizierten Insuffizienz der CoreValve-Prothese kam. Innerhalb der zweiten 6 Monate nach TAKI zeigte sich die AI konstant.

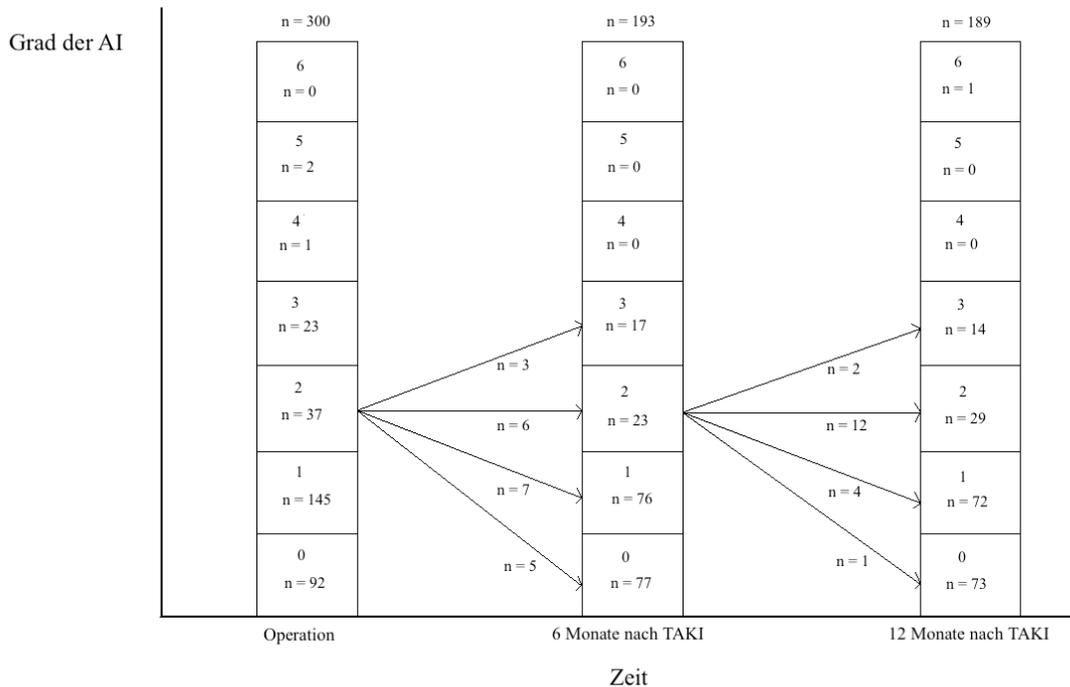


Abb. 25: Verlauf der AI über 12 Monate; 0 = keine oder minimale AI, 1 = leichtgradige AI, 2 = leicht- bis mittelgradige AI, 3 = mittelgradige AI, 4 = mittel- bis hochgradige AI, 5 = hochgradige AI, 6 = nicht bestimmt

Wie in Abbildung 26 gesehen werden kann, zeigte sich bei 23 von 300 Patienten (7,7 %) intraoperativ eine mittelgradige Insuffizienz des CoreValve-Klappensystems. Im Rahmen der beiden Nachuntersuchungen 6 Monate und 12 Monate nach TAKI konnte man eine stetige Abnahme der Anzahl der Patienten mit einer mittelgradigen Insuffizienz feststellen. Innerhalb des Zeitraumes von der Operation bis zur ersten Follow-up-Untersuchung zeigte sich eine Verbesserung der Insuffizienz, vor allem hin zu einer leichtgradigen Insuffizienz. Innerhalb des

Zeitraumes von der ersten bis zur zweiten Follow-up-Untersuchung konnte man feststellen, dass die mittelgradige AI sich teilweise verbesserte, aber tendenziell konstant blieb. Bei 1 von 300 Patienten (0,3 %) wurde intraoperativ mittels TEE eine mittel- bis hochgradige AI diagnostiziert. Diese verbesserte sich innerhalb der ersten 6 Monate nach TAKI zu einer leichtgradigen Insuffizienz, sodass im weiteren Verlauf keine mittel- bis hochgradige Protheseninsuffizienz mehr nachzuweisen war. Des Weiteren ist der Abbildung 26 zu entnehmen, dass sich im Rahmen der intraoperativen Kontrolle der CoreValve-Prothese bei 2 von 300 Patienten (0,7 %) eine hochgradige Insuffizienz zeigte, wobei diese sowohl bei der ersten Nachuntersuchung als auch bei der zweiten Nachuntersuchung nicht mehr feststellbar war.

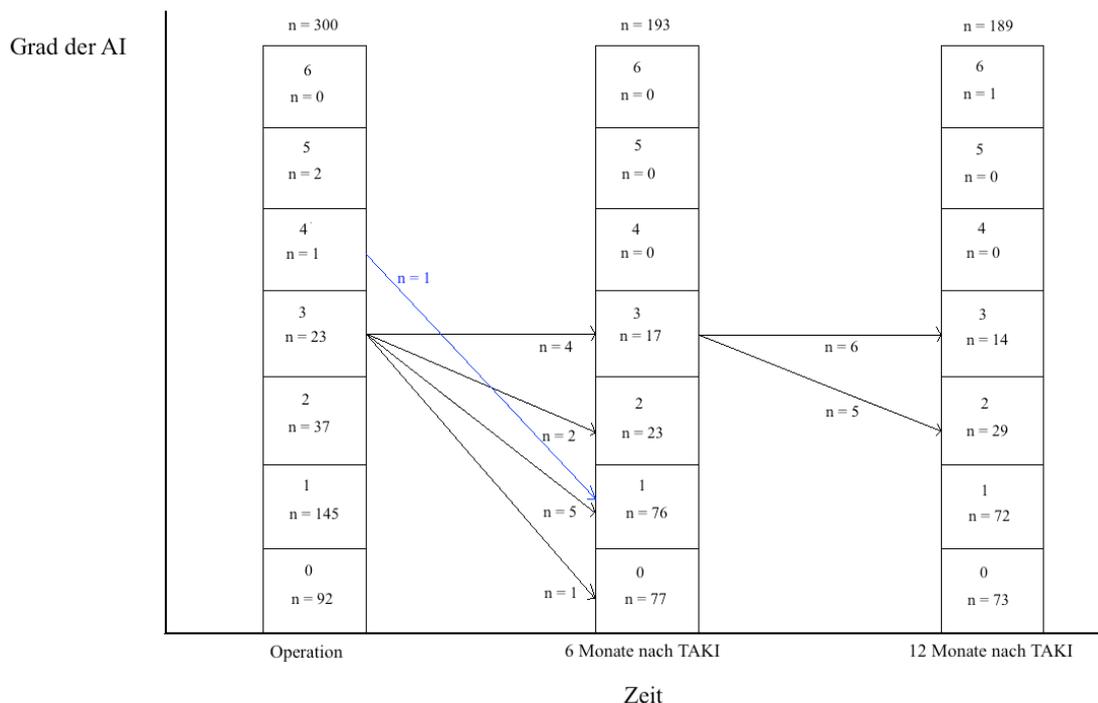


Abb. 26: Verlauf der AI über 12 Monate; 0 = keine oder minimale AI, 1 = leichtgradige AI, 2 = leicht- bis mittelgradige AI, 3 = mittelgradige AI, 4 = mittel- bis hochgradige AI, 5 = hochgradige AI, 6 = nicht bestimmt

Was den Verlauf der Aortenklappeninsuffizienz nach CoreValve-Implantation angeht, so kann man zusammenfassend feststellen, dass es innerhalb der ersten 6 Monate nach Eingriff

hauptsächlich zu einer leichten Verbesserung der Insuffizienz kam. Innerhalb der zweiten 6 Monate nach TAKI zeigte sich, dass die Insuffizienz tendenziell konstant blieb. Alle Veränderungen waren statistisch signifikant ($p < 0,001$).

5.1.3 Einfluss der klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz auf den postoperativen allgemeinen Gesundheitszustand

Präoperativ lag der subjektiv eingeschätzte allgemeine Gesundheitszustand bei 230 Patienten bei $54,42 \pm 19,04$ %. Ein halbes Jahr postoperativ lag dieser bei 138 Patienten bei $64,56$ % mit einer Standardabweichung von $18,44$ %. Bei 138 Patienten lag der Gesundheitszustand 12 Monate nach TAKI bei $63,51 \pm 18,21$ %. Der individuell von den Patienten angegebene Gesundheitszustand zeigte somit präoperativ im Vergleich zu 6 Monaten nach Intervention einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

Betrachtet man den subjektiv eingeschätzten Gesundheitszustand vor Operationszeitpunkt und 12 Monate nach TAKI, so hat sich dieser statistisch signifikant verbessert ($p < 0,001$). Jedoch war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem angegebenen Gesundheitszustand 6 Monate und 12 Monate nach Implantation einer CoreValve-Prothese nicht festzustellen ($p = 0,863$).

Betrachtet man Abbildung 27, so kann man sehen, dass 6 Monate nach interventioneller Implantation bei 118 Patienten ohne klinisch relevanter AI der durchschnittliche Gesundheitszustand bei $64,86$ % lag. Ein halbes Jahr postoperativ lag dieser bei 11 Patienten mit einer klinisch relevanten AI bei durchschnittlich $59,55$ %.

Der durchgeführte t-Test zeigte, dass eine klinisch relevante Insuffizienz der implantierten CoreValve-Prothese sich statistisch nicht signifikant auf den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten 6 Monate nach TAKI auswirkt ($p = 0,366$).

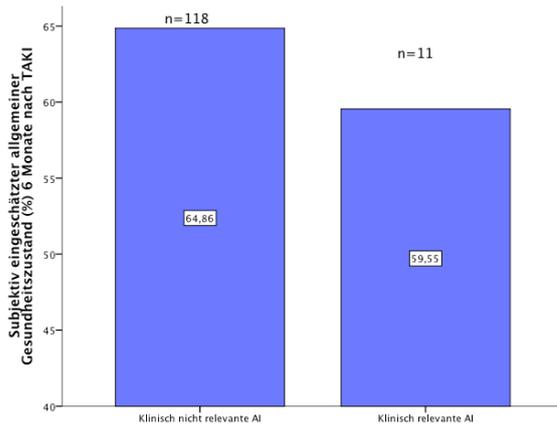


Abb. 27: Subjektiv eingeschätzter allgemeiner Gesundheitszustand 6 Monate nach TAKI bei Patienten mit und ohne klinisch relevanter AI

12 Monate nach TAKI lag bei 122 Patienten, die nicht an einer klinisch relevanten AI litten, der subjektiv eingeschätzte allgemeine Gesundheitszustand bei durchschnittlich 63,98 %. Des Weiteren ist der Abbildung 28 zu entnehmen, dass zum oben genannten Zeitpunkt bei 10 Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Insuffizienz der Aortenklappenprothese dieser bei durchschnittlich 53 % lag. Im Rahmen des t-Tests konnte festgestellt werden, dass der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten 12 Monate nach Intervention statistisch nicht signifikant durch eine klinisch relevante Protheseninsuffizienz beeinflusst wird ($p = 0,068$).

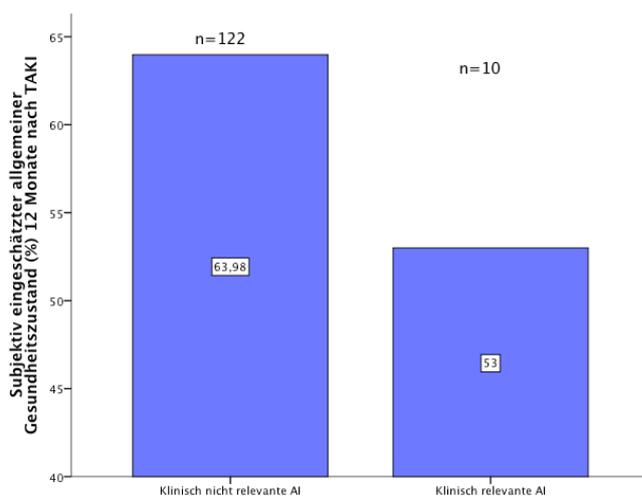


Abb. 28: Subjektiv eingeschätzter allgemeiner Gesundheitszustand 12 Monate nach TAKI bei Patienten mit und ohne klinisch relevanter AI

5.1.4 Einfluss der klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz auf den postoperativen NYHA-Status

Von insgesamt 314 Patienten konnte präoperativ das NYHA-Stadium erfasst werden. 225 der Patienten befanden sich vor dem Operationszeitpunkt im NYHA-Stadium III und 39 im NYHA-Stadium IV. 6 Monate postoperativ gaben 194 Patienten erneut das NYHA-Stadium im Rahmen ihres ersten Follow-up an. 74 der Patienten befanden sich zu diesem Zeitpunkt im NYHA-Stadium I und 97 im NYHA-Stadium II. Zum zweiten Follow-up, 12 Monate nach Intervention, wurde von 179 Patienten das NYHA-Stadium erfasst. 62 der Patienten gaben ein NYHA-Stadium I an und 89 der Patienten ein NYHA-Stadium II an. Die gesamten NYHA-Stadien sowohl präoperativ als auch 6 und 12 Monate postoperativ sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tab. 8: NYHA-Stadien präoperativ, 6 Monate postoperativ, 12 Monate postoperativ

NYHA-Stadium	Präoperativ (n,%)	6 Monate postoperativ (n,%)	12 Monate postoperativ (n,%)
NYHA I	1 (0,3)	74 (38,1)	62 (34,6)
NYHA II	1 (0,3)	97 (50)	89 (49,7)
NYHA II-III	15 (4,8)	0 (0)	0 (0)
NYHA III	225 (71,7)	23 (11,9)	27 (15,1)
NYHA III-IV	33 (10,5)	0 (0)	0 (0)
NYHA IV	39 (12,4)	0 (0)	1 (0,6)

NYHA = New York Heart Association

Was den Verlauf des NYHA-Stadiums angeht, so kann man eine Verbesserung zwischen dem präoperativen und 6-monatigen postoperativen NYHA-Stadium feststellen, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,626$).

Vergleicht man das präoperative NYHA-Stadium mit dem NYHA-Stadium 12 Monate nach Operation, so ist eine statistisch signifikante Veränderung erkennbar ($p = 0,001$). Des Weiteren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des NYHA-Stadiums zwischen der

ersten und zweiten Nachuntersuchung ($p < 0,001$). Abbildung 29 zeigt die Verteilung von unterschiedlichen NYHA-Stadien 6 Monate nach TAKI bei Patienten mit und ohne klinisch relevanter Protheseninsuffizienz. In diesem Diagramm kann man eine fast identische Verteilung der NYHA-Stadien bei Patienten ohne klinisch relevanter AI ($n=171$) und mit klinisch relevanter AI ($n=13$) erkennen.

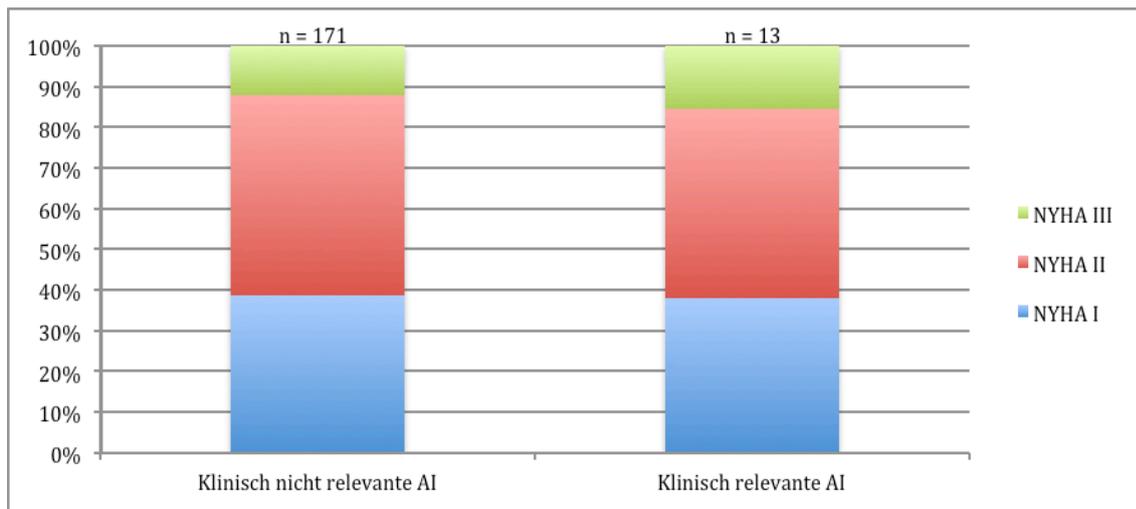


Abb. 29: NYHA-Stadien 6 Monate nach TAKI bei Patienten mit und ohne klinisch relevanter AI

Tabelle 9 zeigt die prozentuale Verteilung der NYHA-Stadien bei Patienten mit und ohne klinisch relevanter AI ein halbes Jahr nach Implantation der CoreValve-Prothese.

Tab. 9: NYHA-Stadien bei Patienten mit und ohne klinisch relevanter AI 6 Monate nach TAKI

NYHA-Stadium	Keine klinisch relevante AI (n,%)	Klinisch relevante AI (n,%)
NYHA I	66 (38,6)	5 (38,5)
NYHA II	84 (49,1)	6 (46,2)
NYHA III	21 (12,3)	2 (15,4)

AI = Aortenklappeninsuffizienz

NYHA = New York Heart Association

Im Rahmen der statistischen Auswertung konnte eine statistisch signifikante Auswirkung der klinisch relevanten Protheseninsuffizienz auf das postoperative 6-monatige NYHA-Stadium nicht nachgewiesen werden ($p = 0,944$). Abbildung 30 zeigt die unterschiedliche Verteilung von

NYHA-Stadien 12 Monate nach CoreValve-Implantation bei Patienten mit und ohne klinisch relevanter AI. Ein minimaler Unterschied bezüglich der Verteilung der NYHA-Stadien zwischen den Patienten ohne klinisch relevanter Protheseninsuffizienz (n=157) und mit klinisch relevanter Protheseninsuffizienz (n=13) ist in dieser Abbildung erkennbar.

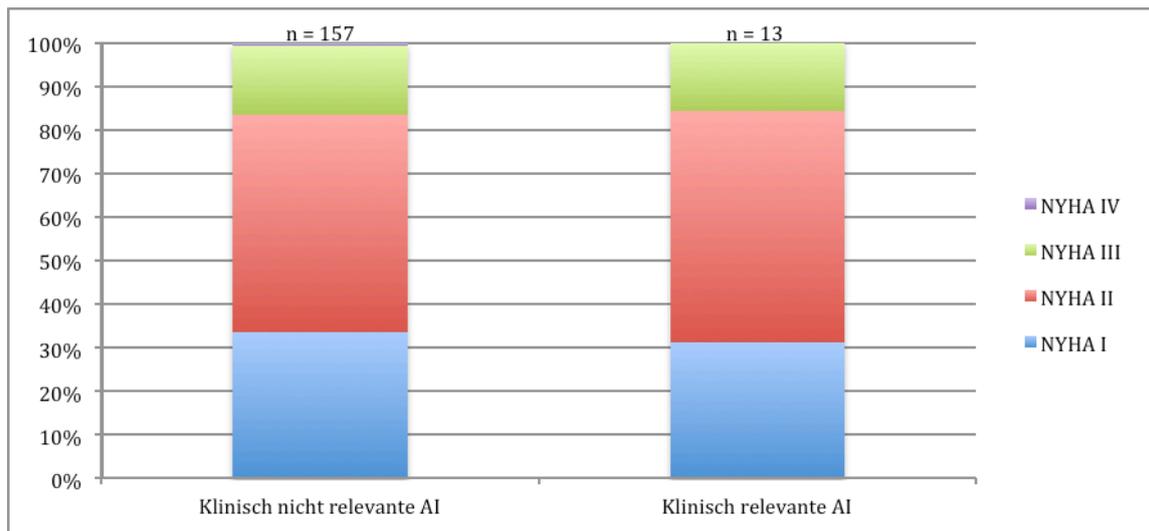


Abb. 30: NYHA-Stadien 12 Monate nach TAKI bei Patienten mit und ohne klinisch relevanter AI

Tabelle 10 zeigt die prozentuale Verteilung der NYHA-Stadien bei Patienten mit und ohne klinisch relevanter AI ein Jahr nach TAKI.

Tab. 10: NYHA-Stadien bei Patienten mit und ohne klinisch relevanter AI 12 Monate nach TAKI

NYHA-Stadium	Keine klinisch relevante AI (n,%)	Klinisch relevante AI (n,%)
NYHA I	53 (33,8)	4 (30,8)
NYHA II	78 (49,7)	7 (53,8)
NYHA III	25 (15,9)	2 (15,4)
NYHA IV	1 (0,6)	0

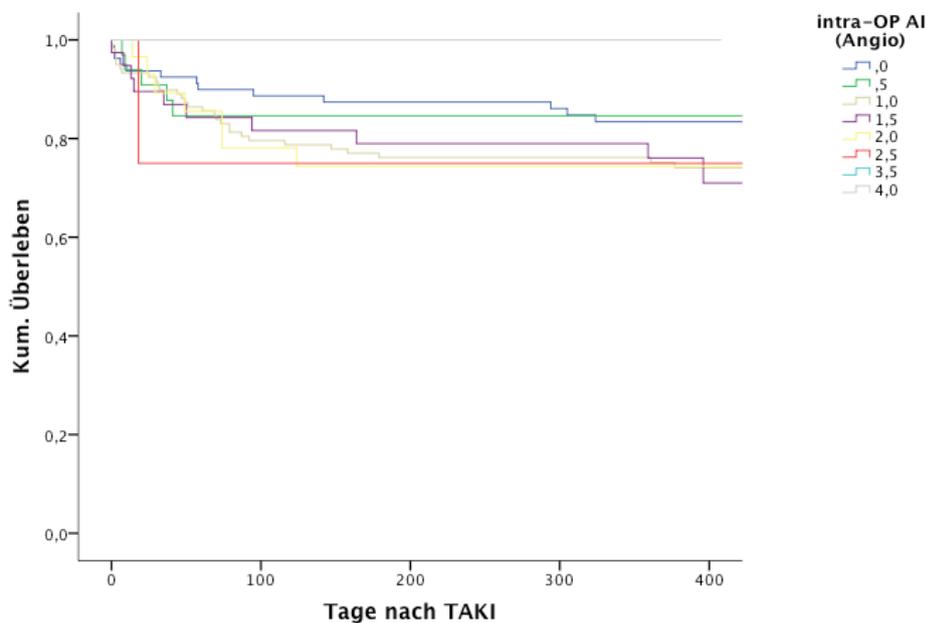
AI = Aortenklappeninsuffizienz

NYHA = New York Heart Association

Der Chi-Quadrat-Test ergab, dass das Vorliegen einer klinisch relevanten AI keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das NYHA-Stadium 12 Monate nach TAKI hat ($p = 0,984$).

5.1.5 Einfluss der Aortenklappeninsuffizienz nach TAKI auf die Überlebenszeit

Abbildung 31 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten, bei denen intraoperativ eine angiographische Graduierung der Aortenklappeninsuffizienz durchgeführt wurde. Der beobachtete Zeitraum ist das erste postoperative Jahr. Im einjährigen Verlauf kann man erkennen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom Grad der Insuffizienz unterschiedlich stark abnimmt. Nach einem Jahr lebten noch ca. 85 % der Patienten mit einer Insuffizienz Grad 0,5 und ca. 75 % der Patienten mit einer Insuffizienz Grad 1. Im Rahmen der statistischen Auswertung mittels Log-Rank-Test konnte man keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Patientengruppen erkennen ($p = 0,688$).

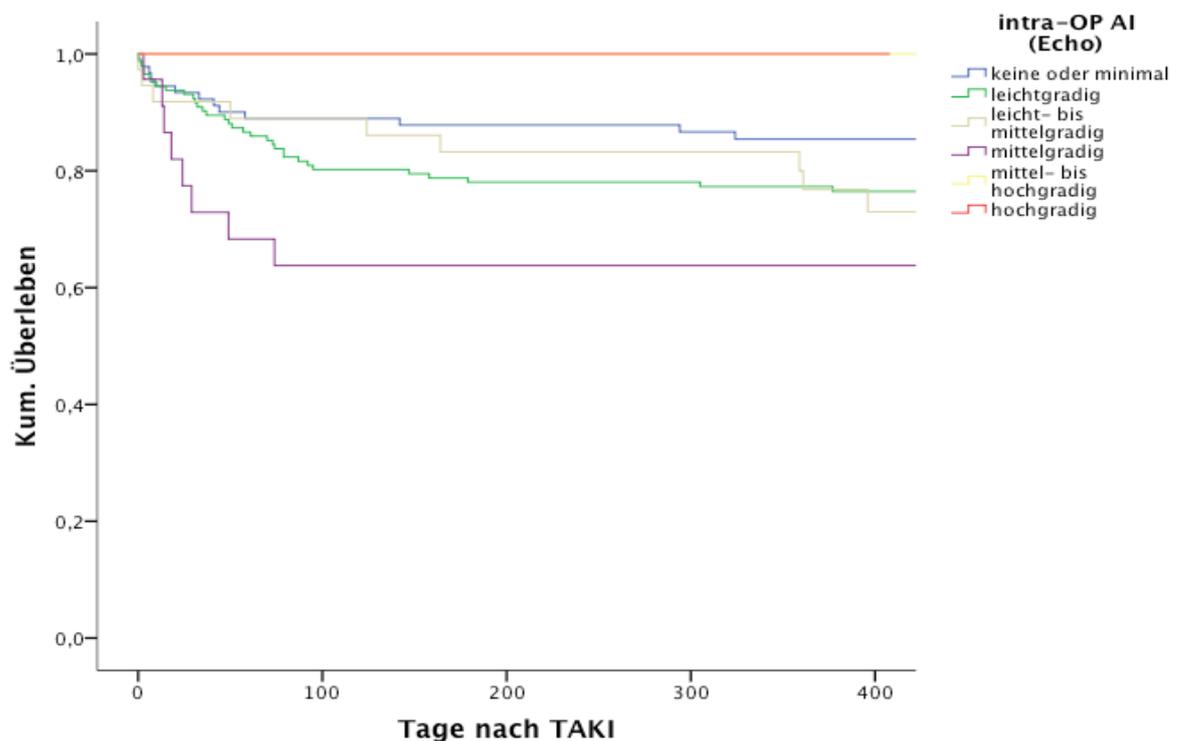


Patients at risk	0	180 days	365 days
AI Angiographie (0,0)	80	68	54
AI Angiographie (0,5)	33	27	26
AI Angiographie (1,0)	120	88	72
AI Angiographie (1,5)	39	30	24
AI Angiographie (2,0)	30	20	18
AI Angiographie (2,5)	4	4	2

AI = Aortenklappeninsuffizienz

Abb. 31: Kumulatives Überleben der Patienten mit intraoperativ angiographisch diagnostizierter AI

Betrachtet man das Überleben der Patienten in Abhängigkeit des Schweregrades der AI gemessen mit Ultraschall, so zeigt sich ein deutlicher Unterschied innerhalb des ersten Jahres nach TAKI. Wie aus Abbildung 32 ersichtlich ist, so kann man ein deutlich schlechteres Überleben bei Patienten mit einer leichtgradigen Protheseninsuffizienz als bei Patienten mit einer minimalen Protheseninsuffizienz feststellen. Ein Jahr nach Implantation der CoreValve-Prothese lebten noch ca. 85 % der Patienten mit einer minimalen Insuffizienz und ca. 77 % der Patienten mit einer leichtgradigen Insuffizienz. Es zeigte sich, dass der Unterschied zwischen den einzelnen Patientengruppen in Abhängigkeit des Schweregrades der AI keine statistische Signifikanz aufwies ($p = 0,403$).



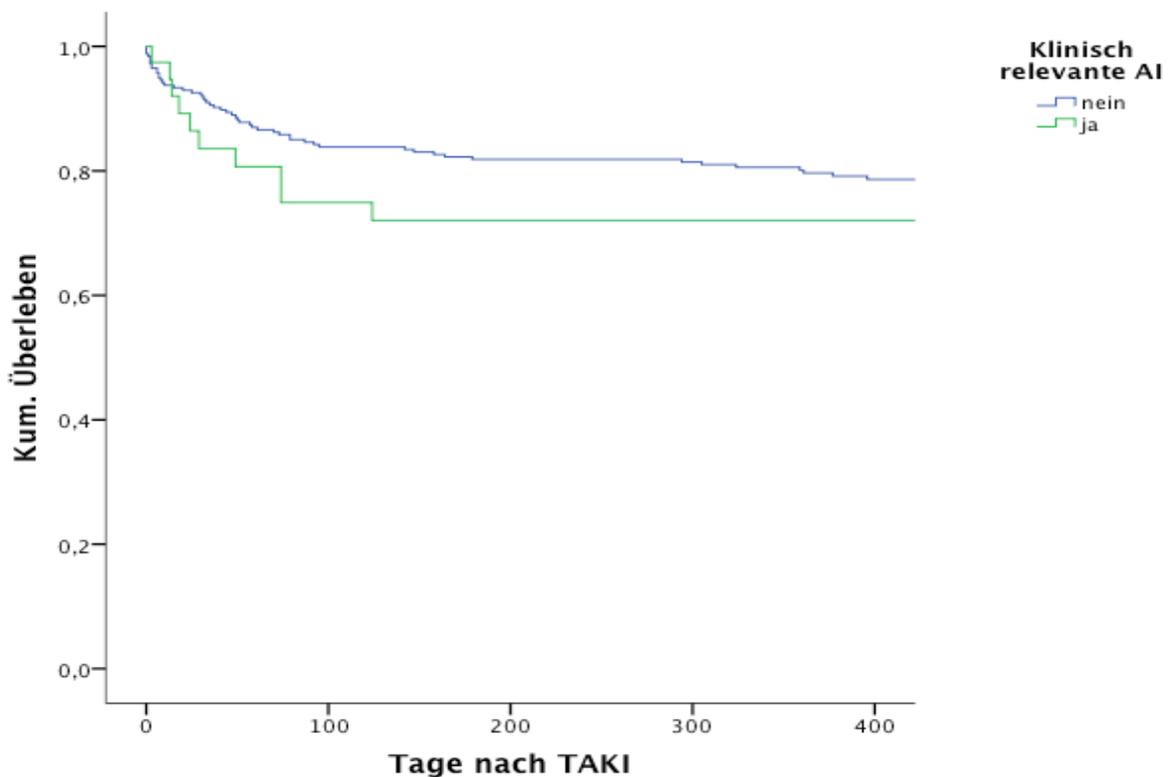
Patients at risk	0	180 days	365 days
Intraoperativ AI TEE (Keine oder minimal)	92	77	58
Intraoperativ AI TEE (Leichtgradig)	145	109	97
Intraoperativ AI TEE (Leicht- bis mittelgradig)	37	29	23
Intraoperativ AI TEE (Mittelgradig)	23	14	13
Intraoperativ AI TEE (Hochgradig)	2	0	0

AI = Aortenklappeninsuffizienz

TEE = transösophageale Echokardiographie

Abb. 32: Kumulatives Überleben der Patienten mit intraoperativ diagnostizierter AI mittels TEE

Vergleicht man das Überleben von Patienten mit klinisch relevanter und ohne klinisch relevanter AI nach TAKI, so zeigt sich, dass dies bei Patienten mit einer klinisch relevanten AI sichtlich eingeschränkt ist, jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,337$). Abbildung 33 zeigt, dass nach 180 Tagen noch ca. 82 % der Patienten ohne eine klinisch relevante AI und ca. 72 % der Patienten mit einer klinisch relevanten AI am Leben waren. Nach 365 Tagen lebten noch ca. 80 % der Patienten, deren AI sich als klinisch nicht relevant darstellte, und ungefähr 72 % der Patienten mit einer klinisch relevanten Insuffizienz der implantierten Aortenklappenprothese.



Patients at risk	0	180 days	365 days
Klinisch relevante AI	39	25	23
Klinisch nicht relevante AI	258	204	170

AI = Aortenklappeninsuffizienz

Abb. 33: Kumulatives Überleben der Patienten mit und ohne klinisch relevanter AI

5.1.6 Auswirkung der klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz und ausgewählter kardiovaskulärer Comorbiditäten auf die Letalität

Bei den in Tabelle 11 aufgeführten kardiovaskulären Faktoren wurde eine univariate Analyse in Bezug auf die Letalität durchgeführt und es stellte sich heraus, dass keine von diesen untersuchten Faktoren einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben ein Jahr nach interventioneller Implantation einer CoreValve-Prothese hat.

Tab. 11: Kardiovaskuläre Faktoren und deren Auswirkung auf die Letalität

Parameter	p-Wert
Geschlecht	0,277
logistischer EuroSCORE (%)	0,206
NT-pro-BNP (pg/ml)	0,216
KHK	0,799
cAVK	0,987
pHTN	0,362
COPD	0,322
Z.n. Herzoperation	0,841
Weitere Klappenitien	0,187
Z.n. TIA/Apoplex	0,903

cAVK = cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
 COPD = chronic obstructive pulmonary disease
 KHK = koronare Herzkrankheit

NT-pro-BNP = N-terminales pro brain natriuretic peptide
 pHTN = pulmonary hypertension
 TIA = transitorische ischämische Attacke

Bei den Parametern in Tabelle 12 ergab die univariate Analyse einen p-Wert von $p < 0,1$, außer bei dem Faktor der klinisch relevanten Protheseninsuffizienz ($p = 0,236$). Da die Fragestellung, ob das Vorliegen einer postprozeduralen klinisch signifikanten AI das Überleben des Patienten ein Jahr nach TAKI statistisch signifikant verschlechtert, von hoher Bedeutung ist, wurde dieser Parameter trotz seines p-Wertes in die logistische Regression integriert. Dieser wird auch als sogenannte “forced-in” Variable bezeichnet. Die logistische Regression ergab, dass Patienten mit einer präoperativ vorliegenden pAVK ein statistisch signifikant schlechteres 1-Jahres-Überleben nach kathetergeführter Implantation aufweisen als Patienten ohne diese Comorbidität ($p = 0,01$).

Somit war das Risiko ein Jahr nach TAKI zu versterben bei Patienten mit pAVK fast 2,5-fach höher als bei Patienten ohne pAVK. Zusätzlich konnte man feststellen, dass ein präoperatives erhöhtes Kreatinin und eine somit schlechtere Nierenfunktion einen signifikant negativen Einfluss auf das Überleben nach TAKI darstellt ($p = 0,015$). Wie aus Tabelle 12 ersichtlich ist, so führt eine Erhöhung der Kreatininkonzentration um 1 mg/dl zu einem 1,8-fach erhöhten Risiko innerhalb eines Jahres nach Operation zu versterben.

Im Rahmen der statistischen Auswertung mittels logistischer Regression zeigte sich, dass eine klinisch relevante Aortenklappeninsuffizienz bzw. Protheseninsuffizienz keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben des Patienten ein Jahr nach TAKI hat ($p = 0,325$). Dennoch konnte man feststellen, dass Patienten mit einer klinisch relevanten Insuffizienz ein ca. 1,5-fach höheres Risiko haben ein Jahr nach Implantation einer CoreValve-Prothese zu versterben als Patienten ohne eine klinisch relevante Protheseninsuffizienz.

Tab. 12: Auswirkung von präoperativen Risikofaktoren und der postprozedural klinisch relevanten AI auf das Überleben ein Jahr nach TAKI

Parameter	p-Wert	Exp(B)	95%-Konfidenzintervall
Kreatinin (mg/dl)	0,015	1,822	1,125 - 2,951
STS-Score (%)	0,566	1,022	0,949 - 1,1
pAVK	0,01	2,472	1,245 - 4,909
LVEF 35-50%	0,196	1,601	0,784 - 3,271
LVEF <35%	0,139	1,733	0,837 - 3,591
Klinisch relevante AI	0,325	1,495	0,671 - 3,334

AI = Aortenklappeninsuffizienz
LVEF = left ventricular ejection fraction

pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

5.2 Vorhersagekraft von präoperativen CT- und UKG-Messungen auf die Entstehung einer postoperativen klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz

In Tabelle 13 sind die unterschiedlichen Parameter, die mittels UKG und CT erhoben wurden, dargestellt.

Tab. 13: TTE-, TEE- und CT-Daten von Patienten ohne und mit klinisch relevanter AI

Parameter	Patienten ohne klinisch relevanter AI (n=119)	Patienten mit klinisch relevanter AI (n=20)	p-Wert
TTE			
Annulusdurchmesser (mm)	23,1±2,1	23,7±2,1	0,12
TEE			
Annulusdurchmesser (mm)	23,5±1,9	24,3±1,8	0,013
CT			
Minimaler Annulusdurchmesser (mm)	21,6±2,4	22,7±2,7	0,055
Maximaler Annulusdurchmesser (mm)	27,7±2,6	29±2,3	0,041
Durchschnittlicher Annulusdurchmesser (mm)	24,64±2,25	25,85±2,25	0,028
Elliptizität des Annulus	1,29±0,11	1,29±0,12	0,865
Annulusumfang (mm)	78,87±7,07	83,29±7,05	0,011
Vom Annulusumfang abgeleiteter Durchmesser (mm)	25,10±2,25	26,51±2,25	0,011
Annulusfläche (cm ²)	4,73±0,87	5,29±0,92	0,009
Von der Annulusfläche abgeleiteter Durchmesser (mm)	24,43±2,21	25,86±2,25	0,009
Kalzifikation des linkskoronaren Segels	227±201	320±231	0,062
Kalzifikation des rechtskoronaren Segels	222±230	339±219	0,036
Kalzifikation des akoronaren Segels	316±261	556±456	0,032
Kalzifikation gesamt	765±561	1215±786	0,022
Oversizing (%)	11,09±7,74	5,15±5,44	0,001
Implantationstiefe rechts (mm)	8,14±3,8	10,3±3,54	0,038
Implantationstiefe links (mm)	10,3±4,21	12,77±3,41	0,046

AI = Aortenklappeninsuffizienz
CT = Computertomographie

TEE = transösophageale Echokardiographie
TTE = transthorakale Echokardiographie

Wie aus Tabelle 13 ersichtlich ist, wiesen 20 von 139 Patienten mit ausgewerteten CT-Daten (14,4 %) postprozedural eine klinisch relevante AI auf. Bei dem Vergleich der Mittelwerte der Patienten ohne und mit klinisch relevanter Protheseninsuffizienz konnte man durch den Einsatz

des t-Tests präoperativ mittels TEE einen statistisch signifikant größeren Annulusdurchmesser ($24,3 \pm 1,8 \text{ mm}$ vs. $23,5 \pm 1,9 \text{ mm}$; $p = 0,013$) bei Patienten mit klinisch relevanter AI nachweisen. Des Weiteren zeigte sich im Rahmen des t-Tests ein statistisch signifikant größerer maximaler Annulusdurchmesser ($29 \pm 2,3 \text{ mm}$ vs. $27,7 \pm 2,6 \text{ mm}$; $p = 0,041$) und durchschnittlicher Annulusdurchmesser ($25,85 \pm 2,25 \text{ mm}$ vs. $24,64 \pm 2,25 \text{ mm}$; $p = 0,028$), ein signifikant höherer Annulusumfang ($83,29 \pm 7,05 \text{ mm}$ vs. $78,87 \pm 7,07 \text{ mm}$; $p = 0,011$), eine signifikant größere Annulusfläche ($5,29 \pm 0,92 \text{ mm}$ vs. $4,73 \pm 0,87 \text{ mm}$; $p = 0,009$), eine signifikant stärkere Kalzifikation des gesamten Klappenapparates (1215 ± 786 vs. 765 ± 561 ; $p = 0,022$), ein signifikant geringeres Oversizing ($5,15 \pm 5,44\%$ vs. $11,09 \pm 7,74\%$; $p = 0,001$) und eine statistisch signifikant tiefere Implantation der CoreValve-Prothese in Aortenposition ($8,14 \pm 3,8 \text{ mm}$ vs. $10,3 \pm 3,54 \text{ mm}$; $p = 0,038$. $10,3 \pm 4,21 \text{ mm}$ vs. $12,77 \pm 3,41 \text{ mm}$; $p = 0,046$) bei Patienten mit einer klinisch relevanten AI.

Der Annulusdurchmesser, bestimmt in der TTE, der minimale Annulusdurchmesser, die Elliptizität des Aortenklappenannulus und die Kalzifikation des linkskoronaren Segels, bestimmt mittels CT, waren hingegen nicht mit einer klinisch signifikanten AI assoziiert. Zusätzlich wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, bei der festgestellt wurde, dass die Größe des Annulusdurchmessers, abgeleitet von dessen Fläche, einen unabhängig statistisch signifikanten Faktor für das Auftreten einer postinterventionellen klinisch relevanten AI darstellt ($\text{Exp}(B) = 1,701$; 95%-Konfidenzintervall = $1,163 - 2,487$; $p = 0,006$).

6. DISKUSSION

Seit Cribier et al. 2002 den ersten kathetergeführten Ersatz der Aortenklappe beim Menschen beschrieben, hat sich dieses Verfahren zunehmend als alternative Behandlungsmethode zum konventionellen chirurgischen Klappenersatz etabliert (Cribier et al., 2002). Diese Entwicklung beruht darauf, dass in industrialisierten Ländern die Prävalenz der degenerativ kalzifizierenden Aortenklappenstenose mit zunehmendem Alter ansteigt (Lindroos et al., 1993). Ungefähr ein Drittel der Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose und zusätzlichen Risikofaktoren wie einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion galten aufgrund des hohen Operationsrisikos bislang als inoperabel (Iung et al., 2005) und es gab für diese Patienten keine sinnvolle Option außer des offenen chirurgischen Eingriffes (Lund et al., 1996). Die verbleibende Therapiemöglichkeit war die medikamentöse Behandlung, jedoch ohne Verbesserung der Prognose der Erkrankung (Lund et al., 1996). Das Verfahren der Transkatheter-Aortenklappenimplantation bietet nun für jenes Patientengut eine neue Möglichkeit die stenosierte Klappe weniger invasiv zu ersetzen. Diese interventionelle Implantationsmethode zeigte nach Grube et al. und Cribier et al. initial erfolgversprechende Ergebnisse bezüglich der Implantation, der Verfahrenssicherheit, der hämodynamischen und klinischen Verbesserung als auch der Frühmortalitätsrate (Cribier et al., 2006; Grube et al., 2007). Eine der häufigsten Komplikationen dieses Verfahrens stellt das Auftreten von paravalvulären Insuffizienzen nach Prothesenimplantation dar (Cribier et al., 2006; Grube et al., 2007; Webb et al., 2007; Sherif et al., 2010; Zahn et al., 2011). Dieses Problem ist jedoch nicht trivial, da die zugrunde liegende Pathophysiologie sehr unterschiedlich sein kann (Tarantini et al., 2011). Die genaue Klassifikation solcher Insuffizienzen stellt sich als sehr komplex und anspruchsvoll dar, wobei das Valve Academic Research Consortium Leitlinien zu dieser Einteilung nennt (Kappetein et al., 2013). Nach Kappetein et al. sollte die Graduierung der Protheseninsuffizienz

dopplerechokardiographisch, entweder transthorakal oder transösophageal, erfolgen. Die Anzahl und Ausprägung der Regurgitationsjets sollte parasternal in der Kurzachse bestimmt werden. Eine weitere Graduierungsmethode der paravalvulären Insuffizienz ist die Angiographie nach Sellers et al., bei der die Schwere der Insuffizienz visuell mittels Bestimmung der Kontrastmittelkonzentration im linken Ventrikel erfolgt (Sellers et al., 1964). Aufgrund der eigentlichen dreidimensionalen Beschaffenheit des Regurgitationsjets stellt sich dessen Schweregradeinteilung im Rahmen von Angiographie und Echokardiographie als schwierig dar (Abdel-Wahab et al., 2011). Nach Zahn et al. kann es somit z.B. im Rahmen der echokardiographischen Untersuchung zu einer Unterschätzung des Schweregrades der paravalvulären Insuffizienz und zu einer Beeinträchtigung der Ultraschallbildqualität durch das Metall des Stents kommen (Zahn et al., 2010). Sinning et al. beschreiben eine weitere Möglichkeit zur genauen Graduierung paravalvulärer Insuffizienzen nach TAKI mittels des sogenannten Aortic Regurgitation Index, der definiert wird als das Verhältnis des Gradienten zwischen diastolischem Blutdruck und linksventrikulärem enddiastolischem Druck zum systolischen Blutdruck (Sinning et al., 2012). Die richtige Diagnostik und Quantifizierung der paravalvulären Insuffizienzen nach TAKI bleibt jedoch noch umstritten.

Prävalenz der paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz

Die Prävalenz jeglicher paravalvulärer Insuffizienz unmittelbar nach Implantation einer CoreValve-Prothese, bestimmt mittels TEE, beträgt in dieser Arbeit 92,8 %. Diese Daten stimmen mit jenen von Rajani et al. überein, die ein Auftreten der paravalvulären Insuffizienz direkt nach TAKI bei 90 % der Patienten beschreiben (Rajani et al., 2010). Nach Sherif et al. liegt im Rahmen der postprozeduralen echokardiographischen Untersuchung bei 82 % der Patienten eine paravalvuläre Insuffizienz vor (Sherif et al., 2010). Nach Gotzmann et al. liegt bei 61 % der Patienten eine Protheseninsuffizienz nach TAKI vor (Gotzmann et al., 2011). Anhand

dieser unterschiedlichen Daten kann man erkennen, dass die Diagnostik und Graduierung paravalvulärer Insuffizienzen nach TAKI sich als sehr komplex darstellt und deren Prävalenz je nach Zentrum, in der die jeweilige Studie durchgeführt wurde, variiert. Im Einklang mit vorhergehenden Studien kann man in dieser Arbeit feststellen, dass die paravalvulär auftretende Protheseninsuffizienz unmittelbar nach Implantation sich zum Großteil als minimal oder leichtgradig darstellt, sowohl in der echokardiographischen als auch in der angiographischen Untersuchung (Grube et al., 2008; Sherif et al., 2010; Abdel-Wahab et al., 2011; Buellesfeld et al., 2011; Gotzmann et al., 2011). Gemäß der echokardiographischen Untersuchung liegt bei 8,7 % der Patienten eine mindestens mittel- oder höhergradige Insuffizienz vor, wobei Jabbour et al. ähnliche Zahlen beschreiben (Jabbour et al., 2011). Im Rahmen der Angiographie kann eine Insuffizienz größer gleich Grad II bei 11,6 % der Patienten nachgewiesen werden. Nach Abdel-Wahab et al. liegt der Anteil der Patienten mit einer Protheseninsuffizienz größer gleich Grad II, bestimmt mittels Angiographie, bei ca. 17 % und nach Gotzmann et al. bei ebenfalls 17 % (Abdel-Wahab et al., 2011; Gotzmann et al., 2011). Somit zeigen sich die Studiendaten mit den Daten unserer Auswertung kongruent. Im Rahmen der echokardiographischen Nachuntersuchung 6 Monate nach CoreValve-Implantation ist bei 39,4 % der Patienten eine leichtgradige Protheseninsuffizienz festzustellen, wobei Buellesfeld et al. identische Zahlen beschreiben (Buellesfeld et al., 2011). Ein halbes Jahr nach Intervention kann man in unserer Studie bei 8,8 % der Patienten eine mittelgradige Insuffizienz feststellen, ähnlich den Zahlen nach Buellesfeld et al. (Buellesfeld et al., 2011). 12 Monate nach TAKI kann man bei 38,1 % der Patienten eine leichtgradige Insuffizienz mittels TTE nachweisen. 7,4 % der Patienten zeigen im Rahmen der zweiten Nachuntersuchung eine mittelgradige Insuffizienz der implantierten Prothese. Eine höhergradige Insuffizienz ist nicht nachweisbar. Ähnliche Zahlen werden durch Buellesfeld et al. beschrieben, wobei dort eine mittelgradige paravalvuläre Insuffizienz bei nur 3 % der Patienten 12 Monate nach Intervention nachzuweisen ist (Buellesfeld et al., 2011). Nach

Ussia et al. liegt ein Jahr nach CoreValve-Implantation bei ca. 48 % der Patienten eine leichtgradige paravalvuläre Insuffizienz vor und bei ungefähr 18 % der Patienten eine mittelgradige Insuffizienz (Ussia et al., 2012). Vergleicht man die Daten dieser Arbeit bezüglich der Prävalenz der AI zu verschiedenen Zeitpunkten mit Daten anderer Studien, so kann man nur geringe Abweichungen erkennen, teilweise bedingt durch die unterschiedliche Größe der Patientenkollektive.

Prävalenz der klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz

In dieser Arbeit zeigen 13,1 % der Patienten eine klinisch relevante Insuffizienz nach Implantation der CoreValve-Prothese. Eine Aortenklappeninsuffizienz nach TAKI wurde als klinisch relevant bezeichnet, sobald diese, gemessen mittels Ultraschall, entweder größer als leicht- bis mittelgradig war oder sich in der angiographischen Untersuchung stärker als Grad I darstellte. In der Literatur gibt es jedoch keine allgemein gültige Definition, ab wann eine klinisch relevante Aortenklappeninsuffizienz nach TAKI vorliegt und mit welcher apparativen Diagnostik diese bestimmt wird. Die aktuellen VARC-Leitlinien empfehlen den Einsatz der echokardiographischen Doppleruntersuchung (Kappetein et al., 2013).

Nach Detaint et al. wird die Protheseninsuffizienz nach TAKI als klinisch relevant bezeichnet, sollte sich die Insuffizienz im Rahmen der transösophagealen Echokardiographie schwerer als leichtgradig darstellen und tritt somit bei ca. 22 % der Patienten auf (Detaint et al., 2009). Sherif et al. definieren die Insuffizienz nach CoreValve-Implantation als klinisch relevant, sollte diese in der Angiographie größer oder gleich Grad II sein. Bei 40 % der Patienten liegt demnach eine klinisch relevante Insuffizienz vor, wobei das Patientenkollektiv aus nur 50 Patienten bestand, bei denen eine CoreValve-Prothese implantiert wurde (Sherif et al., 2010). Nach Abdel-Wahab et al. liegt eine klinisch relevante Aortenklappeninsuffizienz nach TAKI vor, sobald diese sich in

der Angiographie als mindestens leicht- bis mittelgradig darstellt (Abdel-Wahab et al., 2011). Abdel-Wahab et al. beschreiben im Rahmen dieser Studie aus dem Jahre 2011, dass bei ca. 17 % der Patienten postprozedural eine klinisch relevante Protheseninsuffizienz nachzuweisen ist, wobei diese Ergebnisse mit unseren übereinstimmen.

Verlauf der Aortenklappeninsuffizienz nach TAKI

Diese Arbeit ergibt, dass der Verlauf der Aortenklappeninsuffizienz nach CoreValve-Implantation über ein Jahr sich bei unterschiedlichen initialen Schweregraden als mehr oder weniger gleich darstellt. Innerhalb der ersten 6 Monate nach TAKI zeigt sich bei dem Großteil der Patienten eine leichte Verbesserung der Protheseninsuffizienz. Diese bleibt innerhalb des zweiten postoperativen halben Jahres tendenziell konstant. Ab einer initial mittelgradigen Protheseninsuffizienz kann man innerhalb der ersten 12 Monate nach TAKI keine Verschlechterung der Insuffizienz erkennen. Insgesamt zeigt die Insuffizienz innerhalb des ersten Jahres nach CoreValve-Implantation nur geringfügige Änderungen, jedoch mit einer statistischen Signifikanz. Nach Rajani et al. kann eine Verbesserung der Protheseninsuffizienz nach TAKI nur bei einer leichtgradigen Insuffizienz festgestellt werden (Rajani et al., 2010). Unsere Ergebnisse zeigen jedoch eine tendenzielle Verbesserung bei allen Schweregraden der Protheseninsuffizienz. Gotzmann et al. zeigen im Einklang mit den Ergebnissen dieser Arbeit, dass es innerhalb des ersten Jahres nach CoreValve-Implantation zu keinen wesentlichen Veränderungen der Protheseninsuffizienz kommt (Gotzmann et al., 2012). Eine frühere Studie kann ebenfalls belegen, dass sich die Aortenklappeninsuffizienz ein Jahr nach TAKI trotz unterschiedlicher Prothesenart nur leicht verändert (Leon et al., 2010). Man nimmt an, dass nach Implantation der CoreValve-Prothese im linksventrikulären Ausflusstrakt und Aortenklappenannulus es zu einer progredienten Stentexpansion und somit zu einer verbesserten Abdichtung postprozeduraler paravalvulärer Leckagen kommt. Sobald sich der Nitinolstent

komplett entfaltet hat, kann man keine Auswirkung mehr auf die Protheseninsuffizienz feststellen. Diese Annahme stimmt mit den Ergebnissen unserer Studie bezüglich des Verlaufes der Insuffizienz nach TAKI überein. Ist die Kalzifikation des Klappenapparates schon sehr stark ausgeprägt, so kann eine schrittweise Ausdehnung des Stents nicht mehr erfolgen und folglich findet keine Verbesserung der Protheseninsuffizienz mehr statt. Jilaihawi et al. können feststellen, dass das Auftreten von einer mindestens mittelgradigen paravalvulären Insuffizienz nach CoreValve-Implantation, bestimmt mittels Ultraschall, unabhängig vom Ausmaß der Stentexpansion ist (Jilaihawi et al., 2011). Ein wichtiger limitierender Faktor für die Expansion des Nitinolstents ist die Kalzifikation der Aortenklappe und des Annulus, wobei John et al. einen positiven Zusammenhang zwischen dem Verkalkungsgrad und dem Auftreten von paravalvulären Insuffizienzen nach TAKI beschreiben (John et al., 2010).

Einfluss der klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz auf den postoperativen allgemeinen Gesundheitszustand

Bei dem Vergleich des präoperativen und postoperativen allgemeinen Gesundheitszustandes zeigt sich in dieser Arbeit ein statistisch signifikanter Unterschied. Nach Implantation der CoreValve-Prothese zeigt sich der allgemeine Gesundheitszustand über den Verlauf des ersten postoperativen Jahres konstant. Vorherige Studien bestätigen, dass es nach TAKI zu einer signifikanten Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes kommt und dass dessen Veränderung auch über ein Jahr anhält (Georgiadou et al., 2011; Krane et al., 2012; Grimaldi et al., 2013). Jedoch sollte dabei beachtet werden, dass je nach Studie unterschiedliche Fragebögen zur Evaluation des allgemeinen Gesundheitszustandes benutzt werden. Im Rahmen unserer Arbeit kann kein statistisch signifikanter Einfluss der klinisch relevanten Aorten-

klappeninsuffizienz, gemessen mittels Echokardiographie oder Angiographie, auf den subjektiv eingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand sowohl 6 als auch 12 Monate nach TAKI nachgewiesen werden. Jedoch zeigt sich bei Vorliegen einer postoperativ klinisch relevanten Insuffizienz ein tendenziell schlechterer allgemeiner Gesundheitszustand als bei einer klinisch nicht relevanten Insuffizienz innerhalb des 12-Monate-Follow-up.

Einfluss der klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz auf den postoperativen NYHA-Status

In zahlreichen Studien, die in den letzten Jahren veröffentlicht wurden, wird die Auswirkung der TAKI auf den NYHA-Status diskutiert. Leon et al. können im Rahmen der PARTNER-Studie zeigen, dass die TAKI zu einer stärkeren Reduktion der kardialen Symptomatik, gemäß der NYHA-Einteilung, führt als die medikamentöse Standardtherapie inklusive Ballonvalvuloplastie bei inoperablen Hochrisikopatienten. Ein Jahr nach TAKI geben ca. 75 % der Patienten nur noch leichte oder gar keine Beschwerden mehr an (Leon et al., 2010). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Buellesfeld et al. In dieser Studie zeigt sich vor allem eine Verbesserung bei Patienten mit stark ausgeprägter kardialer Symptomatik (Buellesfeld et al., 2011). Eine weitere Studie kann ebenfalls eine deutliche Verbesserung des funktionellen NYHA-Status nach TAKI zeigen (Ussia et al., 2012). Des Weiteren können Smith et al. in einer Studie zeigen, dass es innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage nach einem kathetergestützten Ersatz der Aortenklappe zu einer schnelleren Verbesserung der kardialen Beschwerden kommt, als bei einem konventionellen offenen Klappenersatz (Smith et al., 2011). Vergleicht man das Ergebnis des kathetergeführten Aortenklappenersatzes bezüglich der Verbesserung der kardialen Symptomatik nach einem Jahr mit dem konventionellen operativen Ersatz, so stellen sich die beiden Verfahren nach Smith et al. als gleichwertig dar. In unserer Arbeit geben 71,7 % der Patienten präoperativ

ein NYHA-Stadium III und 12,4 % ein NYHA-Stadium IV an. Ein Jahr nach interventioneller Implantation der CoreValve-Prothese sind 34,6 % der Patienten asymptomatisch (NYHA I) und 49,7 % zeigen eine kardiale Symptomatik nur bei schwerer körperlicher Belastung (NYHA II). Was die Auswirkung der klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz auf den postoperativen NYHA-Status angeht, so kann man in dieser Arbeit weder nach 6 oder 12 Monaten nach CoreValve-Implantation einen Einfluss dieser Insuffizienz auf die kardiale Symptomatik, klassifiziert gemäß der New York Heart Association, erkennen. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Gotzmann et al. überein, die 2012 in einer Studie zeigen können, dass sich der NYHA-Status ein Jahr nach TAKI zwischen Patienten mit keiner oder leichtgradiger Aortenklappeninsuffizienz und Patienten mit mittel- oder höhergradiger Aortenklappeninsuffizienz nicht signifikant unterscheidet, wobei man die geringe Patientenzahl mit einer mindestens mittelgradigen Insuffizienz 12 Monate nach Intervention beachten sollte (Gotzmann et al., 2012). In dieser Studie wird die Protheseninsuffizienz gemäß den VARC-Kriterien echokardiographisch erfasst und klassifiziert, jedoch nicht angiographisch, was einen Unterschied zu unserer Arbeit darstellt. Weiter schlussfolgernd könnte man sagen, dass die NYHA-Verbesserung multifaktoriell bedingt ist.

Einfluss der Aortenklappeninsuffizienz nach TAKI auf die Überlebenszeit

Betrachtet man in dieser Arbeit das Überleben der Patienten nach TAKI über einen Nachsorgezeitraum von ca. 365 Tagen abhängig von dem unterschiedlich diagnostizierten Grad der postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz, so zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen, sowohl bei der mittels Ultraschall gemessenen Insuffizienz als auch bei der angiographisch gemessenen Insuffizienz.

Ein Jahr nach interventionellem Aortenklappenersatz sind noch ca. 85 % der Patienten ohne Protheseninsuffizienz am Leben. Nach Codner et al. liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten ein Jahr nach TAKI bei ungefähr 91 %, wobei in dieser Studie das CoreValve-Klappensystem bei nur 60 % des Patientenkollektivs implantiert wurde (Codner et al., 2013). Toggweiler et al. beschreiben eine einjährige Überlebenswahrscheinlichkeit nach TAKI von 83 %, wobei ausschließlich nur ballonexpandierende Klappen verwendet wurden (Toggweiler et al., 2013). Des Weiteren kann in dieser Studie ein statistisch signifikant verringertes Überleben bei Patienten mit einer mindestens mittelgradigen paravalvulären Protheseninsuffizienz, gemessen mittels TTE, über einen postoperativen Verlauf von 5 Jahren gezeigt werden. Dennoch ist zu beachten, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit einer mindestens mittelgradigen Insuffizienz und Patienten mit einer maximal leichtgradigen Insuffizienz innerhalb des ersten postoperativen Jahres nach TAKI kaum unterscheidet (Toggweiler et al., 2013). Eine Studie aus dem Jahre 2012 kann jedoch nachweisen, dass Patienten mit einer mindestens mittelgradigen Protheseninsuffizienz nach TAKI, bestimmt mittels Ultraschall, ein eingeschränktes Überleben innerhalb des ersten postoperativen Jahres aufweisen (Gotzmann et al., 2012). Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Patienten mit einer klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz nach kathetergeführtem Aortenklappenersatz ein schlechteres, aber statistisch nicht signifikantes, Überleben innerhalb des ersten postoperativen Jahres haben als Patienten ohne solch eine Insuffizienz. Wichtig ist an dieser Stelle auf die Definition zu verweisen, ab wann eine Aortenklappeninsuffizienz nach TAKI in dieser vorliegenden Arbeit als klinisch relevant gilt. Nach Gotzmann et al. wird die Schwere der postprozeduralen Protheseninsuffizienz jedoch nur nach echokardiographischen Messungen graduiert und nicht zusätzlich mittels Angiographie, was vielleicht den Unterschied der Ergebnisse erklären mag (Gotzmann et al., 2012).

Auswirkung der klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz und ausgewählter kardiovaskulärer Comorbiditäten auf die Letalität

In dieser Arbeit zeigt sich, dass das Vorliegen einer postprozeduralen klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz zu einer erhöhten postoperativen Mortalität führt, wobei diese sich als statistisch nicht signifikant darstellt. Mehrere Studien zeigen, dass eine mindestens mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz nach TAKI einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte postoperative Mortalität darstellt (Abdel-Wahab et al., 2011; Tamburino et al., 2011). Kodali et al. können nachweisen, dass schon das Auftreten einer minimalen paravalvulären Protheseninsuffizienz nach TAKI zu einer erhöhten Langzeitmortalität führt und die Mortalität proportional zu dem Grad der Aortenklappeninsuffizienz ansteigt (Kodali et al., 2012). Dies kann im Rahmen unserer Arbeit nicht nachgewiesen werden, da unter anderem der postoperative Nachsorgezeitraum nur ein Jahr beträgt. Patienten mit einer präoperativ bestehenden pAVK zeigen in unserer Arbeit eine statistisch signifikant erhöhte Mortalität nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz gegenüber Patienten ohne solch eine Comorbidität. Sinning et al. können im Rahmen einer Studie aus dem Jahre 2012 zeigen, dass Patienten mit einer pAVK ein doppelt so hohes Mortalitätsrisiko nach TAKI haben wie Patienten ohne pAVK, was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. In dieser Studie kann ebenfalls festgestellt werden, dass das Vorliegen einer pAVK einen unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität nach TAKI darstellt (Sinning et al., 2012).

Das Vorliegen einer pAVK hat nach Takagi et al. auch einen unabhängigen statistisch signifikanten Vorhersagewert für das postprozedurale Auftreten einer mittel- bis hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz (Takagi et al., 2011). Patienten mit einer pAVK weisen häufiger ausgeprägte reno- als auch cerebrovaskuläre atherosklerotische Veränderungen auf, welche zusätzlich das Überleben nach TAKI reduzieren. Diese Hypothese kann durch unsere Daten

gestützt werden, welche nachweisen, dass Patienten mit einer präoperativ eingeschränkten Nierenfunktion bzw. erhöhtem Kreatininwert eine statistisch signifikant erhöhte Mortalität nach interventionellem Klappenersatz zeigen. Sinning et al. können feststellen, dass es durch eine präoperativ verminderte Nierenfunktion zu einer 4-fach erhöhten Mortalität ein Jahr nach kathetergeführtem Aortenklappenersatz kommt (Sinning et al., 2010). Weitere Studien aus dem Jahre 2010 können nachweisen, dass eine verminderte Nierenfunktion im Sinne einer akuten Niereninsuffizienz nach TAKI zu einer 4-fach erhöhten postoperativen Mortalität unabhängig der bestehenden Comorbiditäten führt (Bagur et al., 2010). Eine eingeschränkte Nierenfunktion nach interventioneller Implantation kann eventuell durch embolische Ereignisse während der Valvuloplastie und des Einbringens des Katheters in der Aorta begründet werden, wobei solche Embolien durch das Vorliegen einer pAVK zusätzlich begünstigt werden. Weitere Gründe für eine eingeschränkte Nierenfunktion und somit erhöhte Kreatininwerte stellen die renale Minderperfusion während des rapid pacings und der Kontrastmitteleinsatz dar. Sollte eine postprozedurale Protheseninsuffizienz nach TAKI bestehen, so führt dies zu einer Volumenüberlastung eines schon meistens geschwächten linken Ventrikels, was eine verminderte renale Perfusion und eine Einschränkung der Nierenfunktion zur Folge hat. Somit stellt die Protheseninsuffizienz nach TAKI einen Faktor dar, der die Leistung der Niere beeinflussen kann, was Sinning et al. im Rahmen einer Studie aus dem Jahre 2010 bestätigen können (Sinning et al., 2010).

Vorhersagekraft von präoperativen CT- und UKG-Messungen auf die Entstehung einer postoperativen klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz

Im Rahmen dieser Arbeit zeigt sich anhand der Analyse der präoperativen CT- und UKG-Daten, dass Patienten mit einer klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz nach TAKI einen

durchschnittlich größeren Annulusdurchmesser, Annulusumfang und Annulusfläche aufweisen als Patienten ohne postprozedurale signifikante Insuffizienz. Durch größere Dimensionen des Aortenklappenannulus stellt sich das Abdichten der entstehenden paravalvulären Räume als nicht trivial dar und das zu implantierende CoreValve-Klappensystem stand damals nur in 2 Größen zur Verfügung. Für Annulusgrößen von 20 - 23 mm gab es die 26 mm Klappe und für Annulusgrößen von 23 - 27 mm die 29 mm Klappe. Zusätzlich ist hier zu erwähnen, dass eine abweichende Morphologie des Annulus und der Taschenklappen das Auftreten von paravalvulären Leckagen begünstigen kann. Nach Buzzatti et al. zeigen Patienten mit einem computertomographisch bestimmten größeren Aortenklappenannulus eine höhere Rate an postinterventioneller Aortenklappeninsuffizienz als Patienten mit einem eher kleinen Annulus (Buzzatti et al., 2013). Takagi et al. können ebenfalls im Rahmen einer Studie aus dem Jahre 2011 zeigen, dass Patienten mit einer postinterventionellen mittel- bis hochgradigen AI, gemessen mittels Ultraschall, einen durchschnittlich sehr großen Annulus aufweisen. Des Weiteren wird in dieser Studie ein größerer Durchmesser des Aortenklappenannulus als signifikant unabhängig prädiktiver Faktor für das Auftreten einer mittel- bis hochgradigen AI nach TAKI identifiziert (Takagi et al., 2011). Dieses Ergebnis zeigt sich kongruent mit unserem, bei dem die computertomographisch gemessene Größe des Annulusdurchmessers, abgeleitet von dessen Fläche, sich als statistisch signifikanter unabhängiger Faktor für das Auftreten einer klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz nach TAKI darstellt. Somit spielt die korrekte präoperative Evaluation des Aortenklappenannulus eine bedeutende Rolle. Hierzu sollten dreidimensionale computertomographische, magnetresonanztomographische oder echokardiographische Verfahren angewendet werden, da bei zweidimensionalen Ultraschalluntersuchungen häufig ein zu kleiner Annulusdurchmesser aufgrund dessen nicht zirkulärer Konfiguration festgestellt wird (Schultz et al., 2011). Die korrekte Evaluation des Aortenklappenannulus stellt sich als essentiell dar, da nach diesen Messungen die Größe der zu implantierenden Prothese

ausgewählt wird. Sollte eine Diskrepanz zwischen der Prothesen- und Annulusgröße vorliegen, so begünstigt dies das Auftreten von signifikanten paravalvulären Insuffizienzen nach TAKI (Detaint et al., 2009). Bei Patienten mit einem großen Aortenklappenannulus sollte somit ein ausgeprägtes Oversizing erfolgen, um paravalvuläre Leckagen zu vermeiden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit einem geringeren Oversizing statistisch signifikant häufiger eine klinisch relevante Insuffizienz nach Intervention aufweisen. In unserer Arbeit wird ein durchschnittliches Oversizing von ca. 11 % bei Patienten ohne klinisch relevanter AI nach TAKI gesehen. Buzzatti et al. beschreiben in einer Studie aus dem Jahre 2013, dass ein Oversizing von mindestens 7 % angestrebt werden sollte, um die Gefahr einer Protheseninsuffizienz nach TAKI zu minimieren (Buzzatti et al., 2013). Das Ausmaß des Oversizing ist jedoch abhängig von dem zu implantierenden Klappensystem.

Als wichtigste Komplikation eines zu großen Oversizing ist die Ruptur des Aortenannulus zu nennen, der zur massiven Blutung und Herzbeutel tamponade führt und die Konversion zum offenen chirurgischen Eingriff mit extrakorporaler Zirkulation zur Folge hat. Ein weiterer Faktor, der das Auftreten von paravalvulären Insuffizienzen nach TAKI begünstigt, ist die Kalzifikation der Aortenklappe, die eine adäquate Expansion des Nitinolstents verhindert. Im Rahmen dieser Arbeit kann gezeigt werden, dass eine ausgeprägte Verkalkung des Klappenapparates das Auftreten einer postprozeduralen klinisch relevanten AI begünstigt. In einer Studie aus dem Jahre 2011 weisen Koos et al. nach, dass die computertomographisch erfasste Kalzifikation der Aortenklappe im Zusammenhang mit dem Auftreten einer relevanten paravalvulären Protheseninsuffizienz nach TAKI steht (Koos et al., 2011). In dieser Studie nach Koos et al. zeigt sich, dass der Schweregrad der postoperativen Insuffizienz positiv mit dem Ausmaß der Klappenverkalkung assoziiert ist. Im Einklang mit unseren Ergebnissen beschreiben Leber et al., dass Patienten mit einer angio- und echokardiographisch bestimmten AI größer Grad II eine statistisch signifikant stärkere Kalzifikation der Aortenklappe aufweisen als Patienten mit einer

postprozeduralen AI kleiner Grad II (Leber et al., 2013). In dieser Studie aus dem Jahre 2013 kann ebenfalls gezeigt werden, dass der Verkalkungsgrad sich auf den funktionellen NYHA-Status nach TAKI auswirkt, wobei ein positiver Zusammenhang aufgezeigt werden kann, sodass das Ausmaß der Kalzifikation der Aortenklappe auch als prädiktiver Faktor für die funktionelle Erholung nach CoreValve-Implantation gewertet werden kann. Ein weiterer wichtiger Aspekt, der mit dem Auftreten von paravalvulären Insuffizienzen nach kathetergeführtem Klappenersatz einhergeht, ist die Implantationstiefe der Aortenprothese ausgehend vom Aortenannulus, in unserer Arbeit des CoreValve-Klappensystems. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit einer postprozeduralen klinisch relevanten Insuffizienz eine statistisch signifikant tiefere Implantation der CoreValve-Prothese in Aortenposition aufweisen als Patienten ohne klinisch relevante Insuffizienz. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Takagi et al. überein, die ebenfalls eine tiefe Implantation der CoreValve-Prothese häufiger bei Patienten mit einer echokardiographisch bestimmten mittel- bis hochgradigen Protheseninsuffizienz nach TAKI beschreiben (Takagi et al., 2011). Nach Sherif et al. liegt die optimale Implantationstiefe der CoreValve-Prothese zwischen 5 und 10 mm unterhalb der Ebene des Aortenannulus, wobei diese Werte sich mit unseren Daten decken, die eine Implantationstiefe des CoreValve-Klappensystems von ca. 8 bis 10 mm unterhalb der Annulusebene bei Patienten ohne postprozeduraler klinisch relevanter Insuffizienz beschreiben (Sherif et al., 2010). In dieser Studie können Sherif et al. ebenfalls zeigen, dass der Winkel zwischen dem linksventrikulären Ausflusstrakt und der Aorta ascendens einen wichtigen Faktor für das Auftreten von höhergradigen paravalvulären Insuffizienzen nach CoreValve-Implantation darstellt.

Behandlungsmöglichkeiten paravalvulärer Insuffizienzen nach TAKI

Anhand der unterschiedlichen Pathophysiologie der paravalvulären Insuffizienzen nach TAKI kann man feststellen, dass die Entstehung solcher Insuffizienzen von vielen unterschiedlichen Faktoren abhängt und somit deren Behandlung sich als nicht trivial darstellt. Eine Therapiemöglichkeit paravalvulärer Insuffizienzen aufgrund unzureichender Stentexpansion durch ausgeprägte Klappenkalzifikation oder unzureichendem Oversizing besteht in der Nachdilatation. Zur Behandlung eines Missverhältnisses zwischen Prothesen- und Annulusgröße wird ebenfalls nachdilatiert. Im Rahmen dieser Maßnahme sind Komplikationen, wie z.B. die Verletzung der Klappensegel oder selten Brüche des Stentgerüsts des CoreValve-Revalving-Systems zu nennen (Jilaihawi et al., 2011). Bei einer zu aggressiven Nachdilatation ist als weitere Komplikation auf eine mögliche Ruptur des Aortenannulus, vor allem bei kleinen Annulusdimensionen, hinzuweisen. Zusätzlich kann es im Rahmen dieser Maßnahme zu einer Schädigung der Prothesensegel kommen, was das Auftreten einer signifikanten transvalvulären Protheseninsuffizienz begünstigt (Rodes-Cabau et al., 2009). Takagi et al. beschreiben in einer Studie aus dem Jahre 2011, dass sich bei den meisten Patienten mit einer mindestens mittelgradigen AI, bestimmt mittels Ultraschall, durch Nachdilatation unmittelbar nach CoreValve-Implantation der Insuffizienzgrad signifikant verbessert (Takagi et al., 2011). Eine Verbesserung von paravalvulären Insuffizienzen durch Nachdilatation post implantationem, wenn auch nur um ein Grad, kann ebenfalls durch Moss et al. beschrieben werden (Moss et al., 2008). Sollte der Grund für das Auftreten von paravalvulären Insuffizienzen nach TAKI die zu tiefe Implantation der CoreValve-Prothese sein, so kann man versuchen, die Position der implantierten Klappe durch den Einsatz eines Snare-Katheters zu verbessern. Nach Latib et al. sollte solch eine Lagekorrektur jedoch als hochriskant angesehen werden mit der Gefahr einer Prothesenembolisation und konsekutiver Koronarostiumverlegung (Latib et al., 2010). Ussia et al.

beschreiben in einer Studie ebenfalls den erfolgreichen Einsatz des Snaring bei Dislokation des CoreValve-Revalving-Systems, wobei keine längerfristigen vaskulären oder neurologischen Komplikationen auftraten und diese Technik als durchführbare Interventionsalternative angesehen werden kann (Ussia et al., 2012). Eine weitere Möglichkeit zur Korrektur einer Fehllage der CoreValve-Prothese, meist einer zu tiefen Implantation, stellt die kathetergeführte Implantation einer zweiten Aortenprothese dar, welche über der ersten Prothese zum Liegen kommt, auch bezeichnet als sogenannte valve-in-valve-Implantation. Dieses Verfahren führt nach Rodes-Cabau et al. vor allem bei einer etwas höheren Implantation der zweiten Prothese zu einer signifikanten Verbesserung einer postprozeduralen hochgradigen paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz, wobei in diesem Fall eine Edwards-SAPIEN-Prothese implantiert wurde (Rodes-Cabau et al., 2009). Ussia et al. können im Rahmen einer Studie aus dem Jahre 2011 nachweisen, dass die valve-in-valve-Technik unter Verwendung des CoreValve-Klappensystems eine effektive Therapie zur Reduktion einer signifikanten paravalvulären Protheseninsuffizienz darstellt (Ussia et al., 2011). In dieser Studie aus dem Jahre 2011 können keine Unterschiede bezüglich der einjährigen hämodynamischen und funktionellen Ergebnisse zwischen Patienten mit kathetergestützter zweiter Prothese und Patienten ohne valve-in-valve-Implantation festgestellt werden, wobei keine Unterschiede bezüglich embolischer oder thrombotischer Ereignisse zwischen den beiden Patientengruppen beschrieben werden. In einer weiteren Studie nach Munoz-Garcia et al. zeigt sich das Prinzip der valve-in-valve-Implantation als effektive und durchführbare Methode zur Reduktion einer hochgradigen postprozeduralen paravalvulären Insuffizienz (Munoz-Garcia et al., 2011). Somit stellt die valve-in-valve-Technik die letzte Option zur Lagekorrektur einer perkutan implantierten Aortenprothese vor dem Übergang zu einem notfallmäßigen chirurgischen Eingriff dar.

Ausblick in die Zukunft

Der kathetergeführte Aortenklappenersatz hat sich in den letzten 10 Jahren zum Therapiestandard bei inoperablen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose entwickelt. Eine essentielle Rolle wird in Zukunft auch die adäquate Patientenselektion darstellen, wobei es vor allem zu einer Verbesserung der Risikostratifizierung gemäß der gegenwärtigen Scoringsysteme kommen sollte, indem sowohl kognitive Fähigkeiten als auch die Gebrechlichkeit des Patienten berücksichtigt wird. Zusätzlich sollten nach Vahanian et al. weitere Scores entwickelt werden, die eine Aussage über das Langzeitergebnis nach TAKI treffen können, und es sollte genauer abgewogen werden, ob Patienten mit einer schon eingeschränkten linksventrikulären Funktion von einer TAKI profitieren würden oder nicht (Vahanian et al., 2012). Eine weitere Entwicklung im Rahmen dieses Verfahrens wird sein, dass diese Intervention immer mehr auch bei jüngeren Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose angewandt wird, wobei dies erst geschehen sollte, wenn längerfristige Ergebnisse über die Leistungsfähigkeit kathetergestützter Klappen vorliegen und die Komplikationsrate reduziert wurde.

Was die Evaluation des Aortenklappenannulus und somit die Prothesengröße betrifft, so wird die zweidimensionale echokardiographische Beurteilung zugunsten dreidimensionaler echokardiographischer, computer- und vor allem magnetresonanztomographischer Evaluation abnehmen. Die Durchführung der TAKI sollte in Zukunft weiterhin interdisziplinär geschehen. Ein weiteres Ziel wird die Entwicklung von kleineren Kathetersystemen sein, um somit die Rate an vaskulären bzw. embolischen Komplikationen zu minimieren. Zusätzlich kam es in den letzten Jahren zu einer raschen Weiterentwicklung der Prothesensysteme. Ein wichtiger Punkt ist deren verbessertes Design mit dem Ziel das Auftreten von paravalvulären Insuffizienzen nach Implantation zu reduzieren. Als Beispiel ist hier das neueste Klappensystem der Firma

Medtronic, die Engager-Aortenklappenprothese, zu nennen. Der Nitinolstent, in dem die Klappe fixiert ist, ist bei diesem Klappensystem mit Polyester eingefasst, um paravalvuläre Insuffizienzen zu vermeiden (Sinning et al., 2012). Nach Sinning et al. zeigen die neuen Transkatheterklappen zusätzlich bessere Repositionsmöglichkeiten, was eine genauere Implantation gewährleisten soll. Was den Zugangsweg betrifft, so werden einige neue selbstexpandierende Klappensysteme, wie auch die Engager-Prothese der Firma Medtronic, apikal implantiert, wobei jedoch der transfemorale Zugang auch in Zukunft vermutlich der Zugang der Wahl bleibt (Webb et al., 2012).

In Zukunft wird die TAKI immer mehr den konventionellen chirurgischen Ersatz der Aortenklappe ablösen und kann schon jetzt in Deutschland als dominierende Therapiemöglichkeit für die Stenose der Aortenklappe angesehen werden, wobei diese Therapieoption für jüngere und gesündere Patienten noch evaluiert werden muss.

Schlussfolgerung

Höhergradige bzw. klinisch relevante paravalvuläre Insuffizienzen nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz zeigen in dieser Arbeit einen negativen, jedoch statistisch nicht signifikanten, Einfluss auf den postoperativen allgemeinen Gesundheitszustand und auf das Überleben des Patienten ein Jahr nach Implantation. Des Weiteren führen solche Insuffizienzen zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko ein Jahr nach TAKI. Somit sollte man sie durch eine genaue Evaluation der Annulusdimensionen, als auch der Kalzifikation des nativen Klappenapparates mittels dreidimensionaler bildgebender Verfahren, einem ausreichenden Oversizing und einer nicht zu tiefen Implantation der CoreValve-Prothese vermeiden.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die kathetergeführte Aortenklappenimplantation erlebte in den letzten Jahren eine rasche Entwicklung und Verbreitung, sodass dieses Verfahren als Therapie der Wahl zum minimal-invasiven Ersatz der Aortenklappe bei inoperablen Hochrisikopatienten angesehen werden kann. Da die native Klappe nicht exzidiert, sondern nur durch die Katheterklappe zur Seite gedrängt wird, kann dies zu einem Auftreten von postprozeduralen paravalvulären Insuffizienzen führen, die eine der häufigsten Komplikationen nach TAKI darstellen.

Unsere Follow-up-Studie untersuchte das Auftreten von paravalvulären Insuffizienzen 6 Monate und 12 Monate nach CoreValve-Implantation sowie deren einjährigen postoperativen Verlauf. Das Augenmerk dieser Arbeit lag vor allem auf der Auswirkung einer mehr als leichtgradigen bzw. klinisch relevanten Insuffizienz nach TAKI auf den subjektiv eingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand, die funktionelle Erholung und das Überleben des Patienten ein Jahr nach Implantation. Besondere Beachtung lag auf dem Einfluss der klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz und ausgewählter Comorbiditäten auf die Letalität nach TAKI. Zusätzlich konnten anhand der Evaluation von präoperativen CT- und UKG-Daten Faktoren identifiziert werden, die das Auftreten einer klinisch relevanten Insuffizienz nach TAKI vorhersagen können.

In dieser Arbeit zeigte sich die paravalvuläre Insuffizienz nach CoreValve-Implantation echokardiographisch oder angiographisch bei einem Großteil der Patienten als nur minimal oder leichtgradig. Eine mehr als leichtgradige paravalvuläre Insuffizienz war nur bei einem geringen Patientenanteil nachweisbar. Was den einjährigen Verlauf der paravalvulären Insuffizienz nach TAKI angeht, so zeigte sich diese weitgehend konstant mit einer statistisch signifikanten Verbesserung innerhalb der ersten 6 Monate nach CoreValve-Implantation. Bei 13,1 % der Patienten konnte die paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz nach TAKI gemäß den Kriterien

dieser Arbeit als klinisch relevant eingestuft werden. Im Rahmen der statistischen Auswertung konnte man feststellen, dass die klinisch relevante Insuffizienz keinen statistisch signifikanten Einfluss weder auf den subjektiv eingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand, noch auf die funktionelle Erholung des Patienten 6 Monate und 12 Monate nach Intervention hat. Bei dem Vergleich des Überlebens von Patienten mit und ohne klinisch relevanter Aortenklappeninsuffizienz ein Jahr nach TAKI zeigte sich ein schlechteres Überleben bei Patienten mit einer relevanten Insuffizienz, jedoch ohne statistische Signifikanz. Durch unsere Ergebnisse konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass Patienten mit einer klinisch relevanten Insuffizienz nach TAKI ein 1,5-fach höheres Risiko haben, innerhalb des ersten postoperativen Jahres zu versterben als Patienten ohne relevante Insuffizienz. Unter den untersuchten Comorbiditäten erwiesen sich eine erhöhte Kreatininkonzentration sowie eine pAVK als statistisch signifikante Faktoren für eine erhöhte Mortalität innerhalb des ersten Jahres nach interventionellem Aortenklappenersatz.

Große Annulusdimensionen, ein stark kalzifizierter Klappenapparat, ein geringes Oversizing und eine tiefe Implantation der CoreValve-Prothese konnten in dieser Arbeit als Faktoren identifiziert werden, die das Auftreten einer klinisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz nach TAKI begünstigen. Anhand der Daten unserer Studie zeigt sich somit ein negativer Einfluss der klinisch relevanten paravalvulären Insuffizienz nach CoreValve-Implantation auf unterschiedliche postoperative Faktoren, wie z.B. das einjährige postinterventionelle Überleben des Patienten. Deshalb sollte man sie durch eine genaue dreidimensionale Evaluation der nativen Aortenklappe, eines ausreichenden Oversizing und exakten Implantation der Prothese innerhalb der Annulusebene vermeiden.

8. LITERATURVERZEICHNIS

Abdel-Wahab, M., Zahn, R., Horack, M., Gerckens, U., Schuler, G., Sievert, H., Eggebrecht, H., Senges, J., Richardt, G. *Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry.* Heart. 97 (2011) 899 - 906

Andersen, H.R., Knudsen, L.L., Hasenkam, J.M. *Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs.* Eur. Heart J. 13 (1992) 704 - 708

Bagur, R., Webb, J.G., Nietlispach, F., Dumont, E., De Laroche, R., Doyle, D., Masson, J.B., Gutierrez, M.J., Clavel, M.A., Bertrand, O.F., Pibarot, P., Rodes-Cabau, J. *Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement.* Eur. Heart J. 31 (2010) 865 - 874

Baumgartner, H., Kaemmerer, H., Herold, G. *Erworbene Herzklappenfehler (Erworbene Vitien).* In: "Innere Medizin", Herold, G. (Hrsg.), Eigenverlag, Köln, 2012, 152 - 166

Bleiziffer, S., Ruge, H., Mazzitelli, D., Schreiber, C., Hutter, A., Krane, M., Bauernschmitt, R., Lange, R. *Klappenimplantation am schlagenden Herzen: Kathetergestützte Operation der Aortenklappenstenose.* Dtsch. Arztebl. Int. 106 (2009) 235 - 241

Bonhoeffer, P., Boudjemline, Y., Saliba, Z., Merckx, J., Aggoun, Y., Bonnet, D., Acar, P., Le Bidois, J., Sidi, D., Kachaner, J. *Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction.* Lancet. 356 (2000) 1403 - 1405

Bonow, R.O., Carabello, B.A., Chatterjee, K., De Leon, A.C., Jr., Faxon, D.P., Freed, M.D., Gaasch, W.H., Lytle, B.W., Nishimura, R.A., O'Gara, P.T., O'Rourke, R.A., Otto, C.M., Shah, P.M., Shanewise, J.S. *2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons.* Circulation. 118 (2008) e523 - e661

Buellesfeld, L., Gerckens, U., Schuler, G., Bonan, R., Kovac, J., Serruys, P.W., Labinaz, M., Den Heijer, P., Mullen, M., Tymchak, W., Windecker, S., Mueller, R., Grube, E. *2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis.* J. Am. Coll. Cardiol. 57 (2011) 1650 - 1657

Buzzatti, N., Maisano, F., Latib, A., Cioni, M., Taramasso, M., Mussardo, M., Colombo, A., Alfieri, O. *Computed tomography-based evaluation of aortic annulus, prosthesis size and impact on early residual aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation.* Eur. J. Cardiothorac. Surg. 43 (2013) 43 - 51

Codner, P., Assali, A., Dvir, D., Vaknin-Assa, H., Porat, E., Shapira, Y., Kupershmidt, M., Bental, T., Battler, A., Sagie, A., Kornowski, R. *Two-Year Outcomes for Patients With Severe Symptomatic Aortic Stenosis Treated With Transcatheter Aortic Valve Implantation*. *Am. J. Cardiol.* 111 (2013) 1330 - 1336

Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., Derumeaux, G., Anselme, F., Laborde, F., Leon, M.B. *Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description*. *Circulation.* 106 (2002) 3006 - 3008

Cribier, A., Eltchaninoff, H., Tron, C., Bauer, F., Agatiello, C., Nercolini, D., Tapiero, S., Litzler, P.Y., Bessou, J.P., Babaliaros, V. *Treatment of Calcific Aortic Stenosis With the Percutaneous Heart Valve Mid-Term Follow-Up From the Initial Feasibility Studies: The French Experience*. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47 (2006) 1214 - 1223

Davies, H. *CATHETER-MOUNTED VALVE FOR TEMPORARY RELIEF OF AORTIC INSUFFICIENCY*. *Lancet.* 285 (1965) 250

Detaint, D., Lepage, L., Himbert, D., Brochet, E., Messika-Zeitoun, D., Iung, B., Vahanian, A. *Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation impact of device and annulus incongruence*. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2 (2009) 821 - 827

DuBois, D., DuBois, E.F. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. *Arch. Intern. Med.* 17 (1916) 863

Dweck, M.R., Boon, N.A., Newby, D.E. *Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium*. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60 (2012) 1854 - 1863

Eltchaninoff, H., Prat, A., Gilard, M., Leguerrier, A., Blanchard, D., Fournial, G., Iung, B., Donzeau-Gouge, P., Tribouilloy, C., Debrux, J.L., Pavie, A., Gueret, P. *Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry*. *Eur. Heart J.* 32 (2011) 191 - 197

Eveborn, G.W., Schirmer, H., Heggelund, G., Lunde, P., Rasmussen, K. *The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study*. *Heart.* 99 (2013) 396 - 400

Georgiadou, P., Kontodima, P., Sbarouni, E., Karavolias, G.K., Smirli, A., Xanthos, T., Troupis, T., Khouri, M., Papadimitriou, L., Voudris, V. *Long-term quality of life improvement after transcatheter aortic valve implantation*. *Am. Heart J.* 162 (2011) 232 - 237

Gotzmann, M., Korten, M., Bojara, W., Lindstaedt, M., Rahlmann, P., Mugge, A., Ewers, A. *Long-term outcome of patients with moderate and severe prosthetic aortic valve regurgitation after transcatheter aortic valve implantation*. *Am. J. Cardiol.* 110 (2012) 1500 - 1506

Gotzmann, M., Pljakic, A., Bojara, W., Lindstaedt, M., Ewers, A., Germing, A., Mugge, A. *Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis-predictors of mortality and poor treatment response*. *Am. Heart J.* 162 (2011) 238 - 245

Grimaldi, A., Figini, F., Maisano, F., Montorfano, M., Chieffo, A., Latib, A., Pappalardo, F., Spagnolo, P., Cioni, M., Vermi, A.C., Ferrarello, S., Piraino, D., Cammalleri, V., Ammirati, E., Sacco, F.M., Arendar, I., Collu, E., La Canna, G., Alfieri, O., Colombo, A. *Clinical outcome and quality of life in octogenarians following transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for symptomatic aortic stenosis*. *Int. J. Cardiol.* 168 (2013) 281 - 286

Grube, E., Buellesfeld, L., Mueller, R., Sauren, B., Zickmann, B., Nair, D., Beucher, H., Felderhoff, T., Iversen, S., Gerckens, U. *Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve Revalving system*. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 1 (2008) 167 - 175

Grube, E., Schuler, G., Buellesfeld, L., Gerckens, U., Linke, A., Wenaweser, P., Sauren, B., Mohr, F.W., Walther, T., Zickmann, B., Iversen, S., Felderhoff, T., Cartier, R., Bonan, R. *Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome*. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50 (2007) 69 - 76

Hoppe, U.C., Bohm, M., Dietz, R., Hanrath, P., Kroemer, H.K., Osterspey, A., Schmaltz, A.A., Erdmann, E. *Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz*. *Z. Kardiol.* 94 (2005) 488 - 509

Iung, B., Baron, G., Tornos, P., Gohlke-Barwolf, C., Butchart, E.G., Vahanian, A. *Valvular heart disease in the community: a European experience*. *Curr. Probl. Cardiol.* 32 (2007) 609 - 661

Iung, B., Cachier, A., Baron, G., Messika-Zeitoun, D., Delahaye, F., Tornos, P., Gohlke-Barwolf, C., Boersma, E., Ravnaud, P., Vahanian, A. *Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery?* *Eur. Heart J.* 26 (2005) 2714 - 2720

Jabbour, A., Ismail, T.F., Moat, N., Gulati, A., Roussin, I., Alpendurada, F., Park, B., Okoroafor, F., Asgar, A., Barker, S., Davies, S., Prasad, S.K., Rubens, M., Mohiaddin, R.H. *Multimodality imaging in transcatheter aortic valve implantation and post-procedural aortic regurgitation: comparison among cardiovascular magnetic resonance, cardiac computed tomography, and echocardiography*. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58 (2011) 2165 - 2173

Jilaihawi, H., Chin, D., Spyt, T., Jeilan, M., Vasa-Nicotera, M., Mohamed, N., Bence, J., Logtens, E., Kovac, J. *Comparison of complete versus incomplete stent frame expansion after transcatheter aortic valve implantation with Medtronic CoreValve bioprosthesis*. *Am. J. Cardiol.* 107 (2011) 1830 - 1837

John, D., Buellesfeld, L., Yuecel, S., Mueller, R., Latsios, G., Beucher, H., Gerckens, U., Grube, E. *Correlation of Device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the self-expanding CoreValve prosthesis*. *JACC Cardiovasc. Interv.* 3 (2010) 233 - 243

Kappetein, A.P., Head, S.J., Genereux, P., Piazza, N., Van Mieghem, N.M., Blackstone, E.H., Brott, T.G., Cohen, D.J., Cutlip, D.E., Van Es, G.A., Hahn, R.T., Kirtane, A.J., Krucoff, M.W., Kodali, S., Mack, M.J., Mehran, R., Rodes-Cabau, J., Vranckx, P., Webb, J.G., Windecker, S., Serruys, P.W., Leon, M.B. *Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document*. *J. Thorac.*

Cardiovasc. Surg. 145 (2013) 6 - 23

Khan, S.S., Trento, A., DeRobertis, M., Kass, R.M., Sandhu, M., Czer, L.S., Blanche, C., Raissi, S., Fontana, G.P., Cheng, W., Chau, A., Matloff, J.M. *Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 122 (2001) 257 - 269

Kodali, S.K., Williams, M.R., Smith, C.R., Svensson, L.G., Webb, J.G., Makkar, R.R., Fontana, G.P., Dewey, T.M., Thourani, V.H., Pichard, A.D., Fischbein, M., Szeto, W.Y., Lim, S., Greason, K.L., Teirstein, P.S., Malaisrie, S.C., Douglas, P.S., Hahn, R.T., Whisenant, B., Zajarias, A., Wang, D., Akin, J.J., Anderson, W.N., Leon, M.B. *Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement.* N. Engl. J. Med. 366 (2012) 1686 - 1695

Koos, R., Mahnken, A.H., Dohmen, G., Brehmer, K., Gunther, R.W., Autschbach, R., Marx, N., Hoffmann, R. *Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation.* Int. J. Cardiol. 150 (2011) 142 - 145

Krane, M., Deutsch, M.A., Piazza, N., Muhtarova, T., Elhmidi, Y., Mazzitelli, D., Voss, B., Ruge, H., Badiu, C.C., Kornek, M., Bleiziffer, S., Lange, R. *One-year results of health-related quality of life among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation.* Am. J. Cardiol. 109 (2012) 1774 - 1781

Lange, R. *Herzchirurgie.* In: "Chirurgie", Siewert, J.R. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006, 8. Auflage, 362 - 432

Lapp, H., Krakau, I. "Das Herzkatheterbuch, Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken" Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2009

Latib, A., Michev, I., Laborde, J.C., Montorfano, M., Colombo, A. *Post-implantation repositioning of the CoreValve percutaneous aortic valve.* JACC Cardiovasc. Interv. 3 (2010) 119 - 121

Leber, A.W., Kasel, M., Ischinger, T., Ebersberger, U.H., Antoni, D., Schmidt, M., Riess, G., Renz, V., Huber, A., Helmberger, T., Hoffmann, E. *Aortic valve calcium score as a predictor for outcome after TAVI using the CoreValve revalving system.* Int. J. Cardiol. 166 (2013) 652 - 657

Leon, M.B., Smith, C.R., Mack, M., Miller, D.C., Moses, J.W., Svensson, L.G., Tuzcu, E.M., Webb, J.G., Fontana, G.P., Makkar, R.R., Brown, D.L., Block, P.C., Guyton, R.A., Pichard, A.D., Bavaria, J.E., Herrmann, H.C., Douglas, P.S., Petersen, J.L., Akin, J.J., Anderson, W.N., Wang, D., Pocock, S. *Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery.* N. Engl. J. Med. 363 (2010) 1597 - 1607

Lindroos, M., Kupari, M., Heikkila, J., Tilvis, R. *Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample.* J. Am. Coll. Cardiol. 21 (1993) 1220 - 1225

Lund, O., Nielsen, T.T., Emmertsen, K., Flo, C., Rasmussen, B., Jensen, F.T., Pilegaard, H.K., Kristensen, L.H., Hansen, O.K. *Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis.* Thorac. Cardiovasc. Surg. 44 (1996) 289 - 295

Moss, R.R., Ivens, E., Pasupati, S., Humphries, K., Thompson, C.R., Munt, B., Sinhal, A., Webb, J.G. *Role of echocardiography in percutaneous aortic valve implantation*. JACC Cardiovasc. Imaging. 1 (2008) 15 - 24

Moulopoulos, S.D., Anthopoulos, L., Stamatelopoulos, S., Stefadourous, M. *Catheter-mounted aortic valves*. Ann. Thorac. Surg. 11 (1971) 423 - 430

Munoz-Garcia, A.J., Alonso-Briales, J.H., Jimenez-Navarro, M.F., Caballero-Borrego, J., Dominguez-Franco, A.J., Rodriguez-Bailon, I., Such-Martinez, M., Hernandez-Garcia, J.M., De Teresa-Galvan, E. *Mechanisms, treatment and course of paravalvular aortic regurgitation after percutaneous implantation of the CoreValve aortic prosthesis*. Int. J. Cardiol. 149 (2011) 389 - 392

Pellikka, P.A., Sarano, M.E., Nishimura, R.A., Malouf, J.F., Bailey, K.R., Scott, C.G., Barnes, M.E., Tajik, A.J. *Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up*. Circulation. 111 (2005) 3290 - 3295

Phillips, S.J., Ciborski, M., Freed, P.S., Cascade, P.N., Jaron, D. *A temporary catheter-tip aortic valve: hemodynamic effects on experimental acute aortic insufficiency*. Ann. Thorac. Surg. 21 (1976) 134 - 137

Picano, E., Pibarot, P., Lancellotti, P., Monin, J.L., Bonow, R.O. *The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease*. J. Am. Coll. Cardiol. 54 (2009) 2251 - 2260

Rajani, R., Kakad, M., Khawaja, M.Z., Lee, L., James, R., Saha, M., Hildick-Smith, D. *Paravalvular regurgitation one year after transcatheter aortic valve implantation*. Catheter. Cardiovasc. Interv. 75 (2010) 868 - 872

Rieß, F.Ch., Bleese, N. *Herz*. In "Kurzlehrbuch Chirurgie", Schumpelick, V., Bleese, N., Mommsen, U. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2010, 8. Auflage, 523 - 554

Rodes-Cabau, J., Dumont, E., Doyle, D. *"Valve-in-valve" for the treatment of paravalvular leaks following transcatheter aortic valve implantation*. Catheter. Cardiovasc. Interv. 74 (2009) 1116 - 1119

Roques, F., Michel, P., Goldstone, A.R., Nashef, S.A. (2003) *The Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (<http://www.euroscore.org/calcold.html>) Stand: 18.02.2014

Schultz, C.J., Tzikas, A., Moelker, A., Rossi, A., Nuis, R.J., Geleijnse, M.M., Van Mieghem, N., Krestin, G.P., De Feyter, P., Serruys, P.W., De Jaegere, P.P. *Correlates on MSCT of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation using the Medtronic CoreValve prosthesis*. Catheter. Cardiovasc. Interv. 78 (2011) 446 - 455

Sellers, R.D., Levy, M.J., Amplatz, K., Lillehei, C.W. *Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease: technic, indications and interpretations in 700 cases*. Am. J. Cardiol. 14 (1964) 437 - 447

Sherif, M.A., Abdel-Wahab, M., Stocker, B., Geist, V., Richardt, D., Tolg, R., Richardt, G. *Anatomic and procedural predictors of paravalvular aortic regurgitation after implantation of*

the Medtronic CoreValve bioprosthesis. J. Am. Coll. Cardiol. 56 (2010) 1623 - 1629

Sinning, J.M., Ghanem, A., Steinhauser, H., Adenauer, V., Hammerstingl, C., Nickenig, G., Werner, N. *Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation.* JACC Cardiovasc. Interv. 3 (2010) 1141 - 1149

Sinning, J.M., Hammerstingl, C., Vasa-Nicotera, M., Adenauer, V., Lema Cachiguango, S.J., Scheer, A.C., Hausen, S., Sedaghat, A., Ghanem, A., Muller, C., Grube, E., Nickenig, G., Werner, N. *Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation.* J. Am. Coll. Cardiol. 59 (2012) 1134 - 1141

Sinning, J.M., Horack, M., Grube, E., Gerckens, U., Erbel, R., Eggebrecht, H., Zahn, R., Linke, A., Sievert, H., Figulla, H.R., Kuck, K.H., Hauptmann, K.E., Hoffmann, E., Hambrecht, R., Richardt, G., Sack, S., Senges, J., Nickenig, G., Werner, N. *The impact of peripheral arterial disease on early outcome after transcatheter aortic valve implantation: results from the German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry.* Am. Heart J. 164 (2012) 102 - 110

Sinning, J.M., Werner, N., Nickenig, G., Grube, E. *Next-generation transcatheter heart valves: current trials in Europe and the USA.* Methodist Debakey Cardiovasc. J. 2 (2012) 9 - 12

Smith, C.R., Leon, M.B., Mack, M.J., Miller, D.C., Moses, J.W., Svensson, L.G., Tuzcu, E.M., Webb, J.G., Fontana, G.P., Makkar, R.R., Williams, M., Dewey, T., Kapadia, S., Babaliaros, V., Thourani, V.H., Corso, P., Pichard, A.D., Bavaria, J.E., Herrmann, H.C., Akin, J.J., Anderson, W.N., Wang, D., Pocock, S.J. *Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients.* N. Engl. J. Med. 364 (2011) 2187 - 2198

Takagi, K., Latib, A., Al-Lamee, R., Mussardo, M., Montorfano, M., Maisano, F., Godino, C., Chieffo, A., Alfieri, O., Colombo, A. *Predictors of moderate-to-severe paravalvular aortic regurgitation immediately after CoreValve implantation and the impact of postdilatation.* Catheter. Cardiovasc. Interv. 78 (2011) 432 - 443

Tamburino, C., Capodanno, D., Ramondo, A., Petronio, A.S., Ettori, F., Santoro, G., Klugmann, S., Bedogni, F., Maisano, F., Marzocchi, A., Poli, A., Antoniucci, D., Napodano, M., De Carlo, M., Fiorina, C., Ussia, G.P. *Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis.* Circulation. 123 (2011) 299 - 308

Tarantini, G., Gasparetto, V., Napodano, M., Fraccaro, C., Gerosa, G., Isabella, G. *Valvular leak after transcatheter aortic valve implantation: a clinician update on epidemiology, pathophysiology and clinical implications.* Am. J. Cardiovasc. Dis. 1 (2011) 312 - 320

The Society Of Thoracic Surgeons (2005) *Online STS Risk Calculator* (<http://riskcalc.sts.org/STSTWebRiskCalc273/>) Stand: 18.02.2014

Thelen, M., Erbel, R., Kreitner, K.F., Barkhausen, J. "Bildgebende Kardiagnostik mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren" Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2007

Toggweiler, S., Humphries, K.H., Lee, M., Binder, R.K., Moss, R.R., Freeman, M., Ye, J., Cheung, A., Wood, D.A., Webb, J.G. *5-year outcome after transcatheter aortic valve*

implantation. J. Am. Coll. Cardiol. 61 (2013) 413 - 419

Ussia, G.P., Barbanti, M., Petronio, A.S., Tarantini, G., Etti, F., Colombo, A., Violini, R., Ramondo, A., Santoro, G., Klugmann, S., Bedogni, F., Maisano, F., Marzocchi, A., Poli, A., De Carlo, M., Napodano, M., Fiorina, C., De Marco, F., Antoniucci, D., De Cillis, E., Capodanno, D., Tamburino, C. *Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis*. Eur. Heart J. 33 (2012) 969 - 976

Ussia, G.P., Barbanti, M., Ramondo, A., Petronio, A.S., Etti, F., Santoro, G., Klugmann, S., Bedogni, F., Maisano, F., Marzocchi, A., Poli, A., Napodano, M., Tamburino, C. *The valve-in-valve technique for treatment of aortic bioprosthesis malposition: an analysis of incidence and 1-year clinical outcomes from the Italian CoreValve registry*. J. Am. Coll. Cardiol. 57 (2011) 1062 - 1068

Ussia, G.P., Barbanti, M., Sarkar, K., Aruta, P., Scarabelli, M., Cammalleri, V., Imme, S., Pistritto, A.M., Gulino, S., Mule, M., Deste, W., Cannata, S., Tamburino, C. *Transcatheter aortic bioprosthesis dislocation: technical aspects and midterm follow-up*. EuroIntervention. 7 (2012) 1285 - 1292

Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M.J., Baron-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M.A., Carrel, T.P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Jung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schafers, H.J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., Takkenberg, J., Von Oppell, U.O., Windecker, S., Zamorano, J.L., Zembala, M. *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)*. Eur. Heart J. 33 (2012) 2451 - 2496

Vahanian, A., Himbert, D., Brochet, E., Depoix, J.P., Jung, B., Nataf, P. *Transcatheter aortic valve implantation: Our vision of the future*. Arch. Cardiovasc. Dis. 105 (2012) 181 - 186

Webb, J.G., Binder, R.K. *Transcatheter aortic valve implantation: the evolution of prostheses, delivery systems and approaches*. Arch. Cardiovasc. Dis. 105 (2012) 153 - 159

Webb, J., Cribier, A. *Percutaneous transarterial aortic valve implantation: what do we know?* Eur. Heart J. 32 (2011) 140 - 147

Webb, J.G., Pasupati, S., Humphries, K., Thompson, C., Altwegg, L., Moss, R., Sinhal, A., Carere, R.G., Munt, B., Ricci, D., Ye, J., Cheung, A., Lichtenstein, S.V. *Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis*. Circulation. 116 (2007) 755 - 763

Willson, A., Webb, J. *Transcatheter treatment approaches for aortic valve disease*. Int. J. Cardiovasc. Imaging. 27 (2011) 1123 - 1132

Zahn, R., Gerckens, U., Grube, E., Linke, A., Sievert, H., Eggebrecht, H., Hambrecht, R., Sack, S., Hauptmann, K.E., Richardt, G., Figulla, H.R., Senges, J. *Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry*. Eur. Heart J. 32 (2011) 198 - 204

Zahn, R., Schiele, R., Kilkowski, C., Zeymer, U. *Severe aortic regurgitation after percutaneous transcatheter aortic valve implantation: on the importance to clarify the underlying pathophysiology*. Clin. Res. Cardiol. 99 (2010) 193 - 197

9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Intraoperatives Bild einer stenosierten Aortenklappe

Abb. 2: Intraoperative Bilder der a) Exzidierung der verkalkten Klappensegel und b) der eingebrachten Aortenprothese

Abb. 3: Selbstexpandierende Medtronic-CoreValve-Prothese

Abb. 4: Transarterielle Implantationsmöglichkeiten der CoreValve-Prothese

Abb. 5: Implantierte CoreValve-Prothese mit Sicht auf die Koronarostien

Abb. 6: Angiographie der CoreValve-Prothese in 30° RAO

Abb. 7: Verteilung des STS-Score

Abb. 8: Verteilung des logistischen EuroSCORE

Abb. 9: Annulusdurchmesser

Abb. 10: Elliptizität des Annulus

Abb. 11: Elliptizität des Annulus

Abb. 12: Oversizing bei einer 29 mm CoreValve-Prothese

Abb. 13: Beurteilung der Kalzifikation der Aortenklappe

Abb. 14: Implantationstiefe der CoreValve-Prothese

Abb. 15: Intraoperative angiographische Klassifikation der AI

Abb. 16: Intraoperative Klassifikation der AI mittels TEE

Abb. 17: Intraoperative Lokalisation der AI im Rahmen der TEE

Abb. 18: Klassifikation der AI 6 Monate nach TAKI

Abb. 19: Lokalisation der AI 6 Monate nach TAKI

Abb. 20: Klassifikation der AI 12 Monate nach TAKI

Abb. 21: Lokalisation der AI 12 Monate nach TAKI

Abb. 22: Prävalenz der klinisch relevanten AI nach TAKI

Abb. 23: Verlauf der AI über 12 Monate

Abb. 24: Verlauf der AI über 12 Monate

Abb. 25: Verlauf der AI über 12 Monate

Abb. 26: Verlauf der AI über 12 Monate

Abb. 27: Subjektiv eingeschätzter allgemeiner Gesundheitszustand 6 Monate nach TAKI bei Patienten mit und ohne klinisch relevanter AI

Abb. 28: Subjektiv eingeschätzter allgemeiner Gesundheitszustand 12 Monate nach TAKI bei Patienten mit und ohne klinisch relevanter AI

Abb. 29: NYHA-Stadien 6 Monate nach TAKI bei Patienten mit und ohne klinisch relevanter AI

Abb. 30: NYHA-Stadien 12 Monate nach TAKI bei Patienten mit und ohne klinisch relevanter AI

Abb. 31: Kumulatives Überleben der Patienten mit intraoperativ angiographisch diagnostizierter AI

Abb. 32: Kumulatives Überleben der Patienten mit intraoperativ diagnostizierter AI mittels TEE

Abb. 33: Kumulatives Überleben der Patienten mit und ohne klinisch relevanter AI

10. TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz

Tab. 2: Kontraindikationen für die TAKI gemäß den aktuellen europäischen Leitlinien

Tab. 3: Präoperative Patientendaten bei unterschiedlichen Implantationswegen

Tab. 4: Präoperative echokardiographische Daten

Tab. 5: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose

Tab. 6: Schweregradeinteilung valvulärer und paravalvulärer Aortenklappeninsuffizienzen

Tab. 7: Angiographische Quantifizierung der AI

Tab. 8: NYHA-Stadien präoperativ, 6 Monate postoperativ, 12 Monate postoperativ

Tab. 9: NYHA-Stadien bei Patienten mit und ohne klinisch relevanter AI 6 Monate nach
TAKI

Tab. 10: NYHA-Stadien bei Patienten mit und ohne klinisch relevanter AI 12 Monate nach
TAKI

Tab. 11: Kardiovaskuläre Faktoren und deren Auswirkung auf die Letalität

Tab. 12: Auswirkung von präoperativen Risikofaktoren und der postprozedural klinisch
relevanten AI auf das Überleben ein Jahr nach TAKI

Tab. 13: TTE-, TEE- und CT-Daten von Patienten ohne und mit klinisch relevanter AI

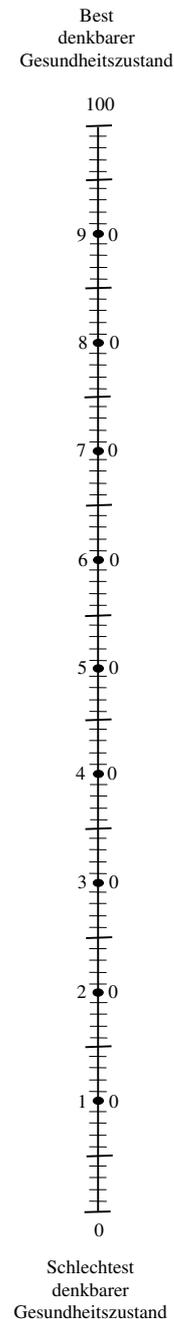
11. ANHANGSVERZEICHNIS

Teil des EQ-5D-Gesundheitsfragebogen

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der best denkbare Gesundheitszustand ist mit einer "100" gekennzeichnet, der schlechteste mit "0".

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den untenstehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

**Ihr heutiger
Gesundheitszustand**



12. DANKSAGUNG

Diese Arbeit wurde am Deutschen Herzzentrum München der Technischen Universität München in der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie durchgeführt. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. R. Lange für die Bereitstellung und Möglichkeit der Durchführung dieses Themas.

Ich danke vor allem ganz außerordentlich meiner Doktormutter Frau Priv.-Doz. Dr. med. S. Bleiziffer für die super Betreuung dieser Arbeit und die freundliche Zusammenarbeit bezüglich aller Belange meiner Dissertation. Außerdem will ich mich vor allem für die Geduld bis zur Fertigstellung der Arbeit bedanken. Vielen, vielen Dank.

Zusätzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. med. C. Nöbauer für die Bilder aus den Operationssälen des DHM bedanken.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch Herrn N. Piazza M.D. PHD für die Unterstützung bezüglich der computertomographischen Daten dieser Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitarbeitern der herzchirurgischen Ambulanz des DHM für die freundliche Unterstützung und Zusammenarbeit bezüglich meiner Anliegen bedanken.

Zuletzt möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die an mich geglaubt haben und mich unterstützt haben. Aber vor allem gilt mein Dank meinen Eltern, einfach für alles.

13. LEBENSLAUF

Name: Benedikt Maximilian Mayr

Geburtsdatum/-ort: 31. Mai 1988 in Füssen

Familienstand: Ledig

Konfession: Römisch-Katholisch

Schulzeit:	1994 - 1998	Oskar-Maria-Graf-Grundschule, Aufkirchen
	1998 - 2007	Rainer-Maria-Rilke-Gymnasium, Icking
	Juni 2007	Allgemeine Hochschulreife
Studium:	2007 - 2010	Vorklinischer Studienabschnitt der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
	Februar 2010	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	April 2010	Beginn des klinischen Studienabschnitts der Human- medizin an der Technischen Universität München
	September 2011	Promotionsbeginn, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Deutschen Herzzentrum München, „Paravalvuläre Insuffizienz nach Katheterklappenimplantation“
	Juni 2014	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung