

Aus der Abteilung für Kardiologie des Immanuel  
Klinikums Bernau Herzzentrum Brandenburg

DISSERTATION

**Quantifizierung der Aorteninsuffizienz nach Transkatheter  
Aortenklappenimplantation (TAVI) anhand invasiver  
häodynamischer Parameter und deren therapeutische Konsequenz**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Bassam Antonios Harb  
aus Deir-Bella

Datum der Promotion: 14.02.2014

## Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| <b>Inhaltsverzeichnis</b>   | I  |
| <b>Tabellenverzeichnis</b>  | IV |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b>  | V  |
| <b>Abstrakt</b>   | 1  |
| <b>Abstract</b>   | 3  |
| <b>1. Einleitung</b>  | 5  |
| 1.1 Epidemiologie   | 5  |
| 1.2 Zunehmender Anteil von älteren Patienten, die konventionell nicht operabel sind | 5  |
| 1.3 Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose                                  | 6  |
| 1.3.1 Medikamentöse Therapie  | 6  |
| 1.3.2 Konventioneller Aortenklappenersatz   | 6  |
| 1.3.3 Ballonaortoavuloplastie (BAV)   | 7  |
| 1.3.4 Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI)                                | 8  |
| 1.3.4.1 TAVI, transfemoraler Zugang   | 9  |
| 1.3.4.2 TAVI, transapikaler Zugang  | 10 |
| 1.4 Komplikationen nach TAVI  | 11 |
| 1.4.1 VARC-Kriterien/VARC-2-Kriterien   | 11 |
| 1.5 Aorteninsuffizienz (AI)   | 12 |
| 1.5.1 Pathomechanismen für paraprotehtische Aorteninsuffizienz                      | 12 |
| 1.5.2 Probleme der Quantifizierung der Aorteninsuffizienz                           | 14 |
| 1.6 Zielsetzung   | 15 |
| <b>2. Methoden</b>  | 16 |
| 2.1 Patientencharakteristika  | 16 |
| 2.2 Einschätzung des OP-Risikos   | 16 |
| 2.3 Präinterventionelle Diagnostik  | 17 |
| 2.3.1 Nicht-invasive Diagnostik   | 18 |
| 2.3.1.1 Duplex-Sonographie der hirnversorgenden Gefäße                              | 18 |
| 2.3.1.2 Duplex-Sonographie der Becken-Bein-Gefäße                                   | 18 |
| 2.3.1.3 Transthorakale/transösophageale Echokardiographie                           | 18 |
| 2.3.1.3.1 Transthorakale Echokardiographie  | 18 |
| 2.3.1.3.2 Transösophageale Echokardiographie  | 21 |
| 2.3.1.4 Low-flow/low-gradient-AS  | 22 |
| 2.3.1.5 Schweregradeinteilung der Aortenstenose                                     | 23 |

## Inhaltsverzeichnis

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 2.3.1.6   | Echokardiographische Quantifizierung von Aorteninsuffizienz  | 23        |
| 2.3.2     | Invasive Diagnostik  | 25        |
| 2.3.2.1   | Becken-Bein-Angiographie   | 25        |
| 2.3.2.2   | Rotationsangiographie  | 25        |
| 2.3.2.3   | Aortographie   | 27        |
| 2.4       | Vorbereitung der verwendeten Prothesen   | 27        |
| 2.5       | Implantation   | 31        |
| 2.6       | Periprozedurale hämodynamische Messung   | 35        |
| 2.6.1     | Messmethodik   | 35        |
| 2.6.2     | Hämodynamische Messzeitpunkte  | 37        |
| 2.7       | Aortographie   | 38        |
| 2.8       | Periinterventionelle Komplikationen  | 38        |
| 2.8.1     | Trans-/paraprothetische Aorteninsuffizienz   | 38        |
| 2.8.1.1   | Therapieoptionen bei hochgradiger AI nach Prothesenfreisetzung   | 39        |
| 2.8.1.1.1 | Transvalvuläre AI  | 39        |
| 2.8.1.1.2 | Valve in valve   | 39        |
| 2.8.1.1.3 | Nachdilataion  | 39        |
| 2.8.2     | Prothesendislokation   | 40        |
| 2.8.3     | Schrittmacher-Pflichtigkeit  | 41        |
| 2.8.4     | Gefäßkomplikaion, vaskuläre Blutung  | 41        |
| 2.8.5     | Apoplex  | 41        |
| 2.9       | Nachuntersuchung der Patienten   | 42        |
| 2.10      | Statistik  | 42        |
| <b>3.</b> | <b>Ergebnisse</b>  | <b>44</b> |
| 3.1       | Demographische Daten   | 44        |
| 3.2       | Komplikation nach TAVI anhand der VARC-Kriterien   | 45        |
| 3.3       | Aorteninsuffizienz nach TAVI   | 46        |
| 3.3.1     | Häufigkeit der Aorteninsuffizienz  | 46        |
| 3.3.2     | Nachbehandlungsmaßnahmen bei relevanter Aorteninsuffizienz   | 47        |
| 3.3.2.1   | Nachdilataion  | 47        |
| 3.3.2.2   | Valve in valve   | 47        |
| 3.3.2.3   | Komplikationen nach Nachbehandlungsmaßnahmen   | 48        |
| 3.4       | Intraprozedurale hämodynamische Messung  | 49        |
| 3.4.1     | Hämodynamische Messung vor Prothesenimplantation   | 50        |
| 3.4.2     | Hämodynamische Messung direkt nach Prothesenfreisetzung  | 51        |
| 3.4.3     | Hämodynamische Messung nach Nachbehandlungsmaßnahmen   | 53        |
| 3.5       | ROC-Analyse zur Feststellung eines Schwellenwertes für die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) und für den AI-Index                             | 61        |
| 3.6       | Qualitätskriterien der Schwellenwertbestimmung für die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) und für den AI-Index bezüglich einer hochgradigen AI | 63        |

## *Inhaltsverzeichnis*

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| 3.7       | Follow-up mit Überlebenszeitanalyse nach TAVI   | 66 |
| <b>4.</b> | <b>Diskussion</b>   | 70 |
| 4.1       | TAVI als sichere und erfolgreiche Methode zur Behandlung hochgradiger AS                          | 70 |
| 4.2       | Aorteninsuffizienz nach TAVI  | 71 |
| 4.3       | Frühzeitige Detektion der Aorteninsuffizienz bereits während der Implantation                     | 73 |
| 4.3.1     | Aortographie  | 73 |
| 4.3.2     | TEE   | 73 |
| 4.3.3     | Hämodynamik als additives Verfahren   | 74 |
| 4.4       | Therapieoptionen bei relevanter paraprothetischer AI (AI $\geq$ II°)                              | 76 |
| 4.4.1     | Nachdilatation als sichere und effektive Methode zur Behandlung paraprothetischer AI              | 76 |
| 4.4.2     | Valve in valve  | 77 |
| 4.4.3     | Bedeutung der hämodynamischen Messdaten im Rahmen der Nachbehandlungsmaßnahmen                    | 77 |
| 4.5       | Outcome von Patienten nach Nachbehandlungsmaßnahmen   | 78 |
| 4.6       | Besondere Bedeutung der hämodynamischen Messung bei Niereninsuffizienz zur Reduktion der KM-Menge | 78 |
| 4.7       | Algorithmus zum Einsatz der hämodynamischen Messdaten im Rahmen der TAVI                          | 79 |
| <b>5.</b> | <b>Schlussfolgerung</b>   | 81 |
| <b>6.</b> | <b>Limitationen</b>   | 83 |
| <b>7.</b> | <b>Literatur</b>  | 84 |

**Danksagung**

**Eidesstattliche Erklärung**

**Lebenslauf**

## **Tabellenverzeichnis**

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Tabelle 1:  | logistischer EuroSCORE zur Einschätzung des OP-Risikos                          | 17 |
| Tabelle 2:  | Schweregradeinteilung der AS nach ACC/AHC                                       | 23 |
| Tabelle 3:  | Schweregradeinteilung der AS nach ESC   | 23 |
| Tabelle 4:  | Einteilung des Schweregrades der Aorteninsuffizienz nach den VARC-Kriterien     | 24 |
| Tabelle 5:  | Schweregradeinteilung der Aorteninsuffizienz nach Aortographie                  | 27 |
| Tabelle 6:  | Demographische Daten  | 44 |
| Tabelle 7:  | Periprozedurale Komplikationen nach TAVI  | 45 |
| Tabelle 8:  | Falldarstellung der 6 Implantationen einer zweiten Prothese (valve in valve)    | 48 |
| Tabelle 9:  | Hämodynamische Messungen vor, nach Prothesenfreisetzung und nach Nachbehandlung | 49 |
| Tabelle 10: | Untersuchung der statistischen Signifikanz bzgl. der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) | 58 |
| Tabelle 11: | Untersuchung der statistischen Signifikanz bzgl. des AI-Index                   | 59 |
| Tabelle 12: | Ermittlung der Qualitätsparameter für die Druckdifferenz (pAO-LVEDP)            | 65 |
| Tabelle 13: | Ermittlung der Qualitätsparameter für den AI-Index                              | 65 |
| Tabelle 14: | Vergleich Druckdifferenz (pAO-LVEDP) mit AI-Index                               | 66 |

## Abbildungsverzeichnis

|               |  |       |
|---------------|--|-------|
| Abbildung 1:  | TAVI, transfemoraler, retrograder Zugang   | 9     |
| Abbildung 2:  | TAVI, transapikaler, antegrader Zugang   | 10    |
| Abbildung 3:  | Mechanismen der paraprothetischen AI für CoreValve-Prothese  | 13    |
| Abbildung 4:  | TTE, parasternal lange Achse, Messung des LVOT-Diameters   | 19    |
| Abbildung 5:  | TTE apikal, CW-Doppler, Bestimmung des DG im 5-Kammerblick (A) und im 3-Kammerblick (B)                            | 20    |
| Abbildung 6:  | TEE, kurze Achse, verkalkte AK (A), Planimetrie der AK (B), Messung des Anulus bei 120° (C)                        | 21/22 |
| Abbildung 7:  | Beckenangiographie, normale Beckengefäße (A), Gefäße mit leichter Wandveränderung (B)                              | 25    |
| Abbildung 8:  | Rotationsangiographie, 2-D-Messung des Aortenannulus (A), dreidimensional (B)                                      | 26    |
| Abbildung 9:  | Edwards-Sapien-Prothese aus bovinem Perikard   | 28    |
| Abbildung 10: | Manuelles Kompressionsgerät, Firma Edwards Lifesciences  | 28    |
| Abbildung 11: | Ballonkatheter mit montierter Edwards-Sapien-Prothese (A) und steuerbarerem Katheter (B)                           | 29    |
| Abbildung 12: | Medtronic CoreValve-Prothese aus porcinem Perikard   | 30    |
| Abbildung 13: | CoreValve-Prothese in vorgeformtem Trichter (A), Prothese montiert auf Führungskatheter (B)                        | 30    |
| Abbildung 14: | Herzkatheterlabor bei TAVI   | 31    |
| Abbildung 15: | Valvuloplastie der verkalkten AK unter „rapid pacing“ 180/min und gleichzeitiger Durchführung einer Aortographie   | 33    |
| Abbildung 16: | Freisetzung der CoreValve-Prothese, Lagekontrolle mittels Durchleuchtung und KM-Applikation                        | 34    |
| Abbildung 17: | Freigesetzte Prothesen, Edwards-Sapien (A) und CoreValve (B)   | 35    |
| Abbildung 18: | Originalregistrierung der Hämodynamik-Messung, Bestimmung des mittleren Druckgradienten über der AK                | 36    |
| Abbildung 19: | Originalregistrierung der Hämodynamik-Messung, Bestimmung der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) nach Prothesenfreisetzung | 38    |
| Abbildung 20: | Häufigkeitsverteilung der angiographisch bestimmten AI direkt nach Prothesenfreisetzung                            | 46    |

## Abbildungsverzeichnis

|               |   |       |
|---------------|---|-------|
| Abbildung 21: | Darstellung der hämodynamischen Messungen für die 200 konsekutiv untersuchten Patienten vor Prothesenfreisetzung          | 50    |
| Abbildung 22: | Originalregistrierung der Hämodynamik nach Prothesenfreisetzung ohne AI (A) und bei hochgradiger AI (B), Aortographie (C) | 51/52 |
| Abbildung 23: | Druckdifferenz (pAO-LVEDP) (A) und AI-Index (B) bei $AI < II^\circ$ und bei $AI \geq II^\circ$                            | 53    |
| Abbildung 24: | Einzelbeispiele der Originalregistrierung der Hämodynamik nach Prothesenfreisetzung (A und B), Aortographie (C)           | 54/55 |
| Abbildung 25: | Druckdifferenz (pAO-LVEDP) vor und nach Nachbehandlung  | 56    |
| Abbildung 26: | AI-Index vor und nach Nachbehandlung  | 57    |
| Abbildung 27: | Signifikanter Anstieg der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) nach Nachbehandlung  | 60    |
| Abbildung 28: | Signifikanter Anstieg der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) nach Nachbehandlung, Vergleich mit Fällen ohne initiale AI           | 61    |
| Abbildung 29: | ROC-Analyse für die Druckdifferenz (pAO-LVEDP)  | 62    |
| Abbildung 30: | ROC-Analyse für den AI-Index  | 63    |
| Abbildung 31: | Scatterplott-Darstellung für angiographisch bestimmte AI, Druckdifferenz (pAO-LVEDP) und AI-Indices                       | 64    |
| Abbildung 32: | Kaplan-Meier-Analyse, Mortalitätsanalyse für die gesamte Kohorte  | 67    |
| Abbildung 33: | Kaplan-Meier-Analyse, Outcome in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer angiographisch relevanten AI                        | 68    |
| Abbildung 34: | Kaplan-Meier-Analyse, Subgruppenanalyse, Outcome in Abhängigkeit von der Druckdifferenz (pAO-LVEDP)                       | 69    |
| Abbildung 35: | Algorithmus zum Einsatz der hämodynamischen Messdaten im Rahmen der TAVI  | 79    |

## **Abstrakt**

### **Einleitung**

Die Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) hat sich in den letzten Jahren als Therapieoption bei der Behandlung von hochgradigen Aortenklappenstenosen (AS) insbesondere bei multimorbiden Patienten mit hohem OP-Risiko (logistischer EuroSCORE > 20%) etabliert. Eine der häufigsten postinterventionellen Komplikationen ist die paraprothetische Aorteninsuffizienz (AI). Durch intraprozedurale Maßnahmen (Nachdilatation oder Implantation einer zweiten Prothese, valve in valve) lässt sich die AI reduzieren. In der Regel wird die AI bisher angiographisch/echokardiographisch standardisiert quantifiziert. Diese Promotionsschrift untersucht, inwieweit hämodynamische Messdaten eine Aussage über den Schweregrad der AI intraprozedural ermöglichen und wie die hämodynamischen Daten das Überleben voraussagen können.

### **Methoden**

In einer retrospektiven Analyse wurden 200 konsekutive Patienten [Alter:  $81 \pm 5$  Jahre, w/m 108(54%)/92(46%)] mit hochgradiger AS untersucht, die von 2009 bis 2011 im Herzzentrum Brandenburg in Bernau mittels transfemoraler TAVI (n=150 Medtronic CoreValve-Prothese, n=50 Edwards-Sapien-Prothese) behandelt wurden. Bei 73 Patienten wurde aufgrund angiographisch nachgewiesener bedeutsamer paraprothetischer AI eine Nachdilatation der Prothese durchgeführt (n=67) oder eine zweite Prothese (valve in valve) implantiert (n=6). Hämodynamische Messungen wurden mittels zweier flüssigkeitsgefüllter Messkatheter parallel im linken Ventrikel und in der Aorta ascendens vor, direkt nach Prothesenfreisetzung und ggf. nach Nachbehandlung einer relevanten AI erhoben.

### **Ergebnisse**

Die invasiv hämodynamisch gemessene Druckdifferenz zwischen diastolischem Aortendruck und linksventrikulärem enddiastolischem Druck (pAO-LVEDP) ist bei einer

## *Abstrakt*

angiographisch relevanten  $AI \geq II^\circ$  signifikant reduziert. Mittels ROC-Analyse lässt sich ein Schwellenwert von 22 mmHg zur Detektion einer prognostisch relevanten  $AI \geq II^\circ$  ermitteln. Durch die Nachdilatation der Prothese ließ sich bei 55 Patienten angiographisch und hämodynamisch eine signifikante Reduktion auf eine  $AI < II^\circ$  erreichen. Lediglich bei 11 Patienten blieb trotz Nachdilatation eine signifikante  $AI \geq II^\circ$  bestehen. Durch die Implantation einer zweiten Prothese (valve in valve) konnte in 5 Fällen eine Reduktion der  $AI < II^\circ$  erreicht werden. Durch die Nachdilatation oder die Implantation einer zweiten Prothese traten keine thromboembolischen oder vaskulären Ereignisse auf.

In der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse war im Follow up die Gesamtmortalität der Patienten, die eine Maßnahme zur Reduktion der AI mit gutem Sekundärergebnis erhalten hatten, vergleichbar mit den Patienten, die initial keine AI nach TAVI hatten. Bei verbliebener  $AI \geq II^\circ$  war die Gesamtmortalität etwas höher, aber der Unterschied bei niedriger Fallzahl nicht statistisch signifikant.

## **Zusammenfassung**

Die Bestimmung der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) erlaubt eine Einschätzung des Schweregrades einer AI nach TAVI mit Indikationsstellung zur Nachbehandlung. Die Nachbehandlung mittels Nachdilatation oder einer zweiten Prothesenimplantation (valve in valve) ist eine effektive und sichere Methode zur Reduktion der AI nach TAVI. Durch die Verwendung hämodynamischer Messdaten kann im Einzelfall insbesondere bei vorliegender Niereninsuffizienz die Kontrastmittelmenge reduziert werden.

## **Abstract**

### **Introduction:**

The transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has evolved as a therapeutic option for patients with severe aortic stenosis (AS) and high surgical risk (EuroSCORE > 20%). Paraprothetic aortic regurgitation (AR) is among the most common postinterventional complications. AR can be diminished by intraprocedural maneuvers, like balloon post-dilatation or implantation of a second prosthesis. Usually grading of AR is performed by echocardiography or angiography. The aim of this dissertation was to determine the grading of AR by hemodynamic measurements and to investigate their predictive power on survival data.

### **Methods:**

200 consecutive patients (age  $81 \pm 5$  Jahre, f/m 108(54%)/92(46%)) with severe AS were retrospectively enrolled. The patients received a transfemoral TAVI between 2009-2011 in the Heart Center Brandenburg in Bernau (n=150 Medtronic CoreValve-Prosthesis, n=50 Edwards-Sapien-Prosthesis). Angiographically confirmed, significant AR was found in 73 patients. Balloon post-dilatation was performed in 67 patients. A second prosthesis was implanted as valve in valve in 6 cases. Hemodynamic data were recorded prior to, directly after valve deployment and, if necessary after post-dilatation using conventional hemodynamic cathlab transducer systems. Pressures were recorded simultaneously in the left ventricle and in the ascending aorta.

### **Results:**

The invasively measured pressure difference between aortic pressure and left-ventricular enddiastolic pressure (pAO-LVEDP) was significantly reduced in case of angiographically relevant  $AR \geq II^\circ$ . A cutoff value of 22 mmHg was calculated by ROC-analysis to detect relevant AR. Balloon post-dilatation diminished AR angiographically and hemodynamically to grade  $< II^\circ$  in 55 patients. A relevant AR persisted in 11 patients. The implantation of a second prosthesis (valve in valve) could reduce the AR

## *Abstract*

to grad < II° in 5 of those cases. No thromboembolic or vascular complications were observed after balloon post-dilatation or implantation of a second prosthesis.

The Kaplan-Meier-survival analysis showed comparable all-cause mortality for patients, comparing those patients who received maneuvers for AR reduction with good results, to patients, who had no significant AR after primary valve deployment. During follow-up all-cause mortality was higher in the case of remaining AR  $\geq$  II°, but the difference was not significant probably due to small sample size (n=11).

### **Conclusion:**

The pressure difference (pAO-LVEDP) is a valuable tool for AR-grading during TAVI and to determinate the for further treatment. Balloon post-dilatation and valve in valve implantation are effective and safe methods for the reduction of relevant AR during TAVI. The evaluation of AR by hemodynamic data has the potential to reduce the amount of contrast agent used during the procedure.

## 1. Einleitung

### 1.1 Epidemiologie

Die Aortenklappenstenose (AS) stellt die häufigste Herzklappenerkrankung in den westlichen Ländern dar und wird insbesondere durch eine degenerativ-kalzifizierende Veränderung der Herzklappe im höheren Alter verursacht (Vahanian A et al. 2007). Etwa 80% der Patienten sind männlich (Dietel u. Zeitz 2009). Die Prävalenz nimmt mit zunehmendem Alter kontinuierlich zu. Ca 2% - 9% der Bevölkerung mit einem Alter höher als 65 Jahre haben eine AS (Stewart BF et al. 1997; Lindroos M et al. 1993). Bis zu 30% der Menschen  $\geq$  65 Jahre haben eine Aortensklerose (Aortenklappenverdickungen und -verkalkungen ohne Druckgradient, Otto CM et al. 1999) und 17% der Menschen mit Aortensklerose entwickeln im Verlauf eine mittelschwere bis schwere AS (Cosmi JE et al. 2002). Die durchschnittliche Zeit von der Diagnosestellung der Aortensklerose zur Entwicklung einer mittelschweren bis schweren AS beträgt 6-8 Jahre. Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe entwickeln fast ein Jahrzehnt früher eine hochgradige AS als Patienten mit trikuspid angelegter Aortenklappe. Angeborene bikuspidale Aortenklappen betreffen ca 0,9% - 1,36% der allgemeinen Bevölkerung mit einem Verhältnis männlich: weiblich von 2:1 (Lewin MB et al. 2005).

### 1.2 Zunehmender Anteil von älteren Patienten, die konventionell nicht operabel sind

In einer stetig alternden Bevölkerung gibt es eine zunehmende Zahl von multimorbiden Patienten mit hochgradiger AS, bei denen aufgrund hohen Alters und bedeutsamer Begleiterkrankungen (wie pulmonale Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, COPD, Niereninsuffizienz, pAVK oder zerebrovaskuläre Insuffizienz) das Risiko für einen herzchirurgischen Eingriff unverträglich hoch ist und die Rekonvaleszenz länger dauert. Diese Konstellation hat nach einer Erhebung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Folge, dass bei einem Drittel der Patienten eine Operation nicht einmal in Erwägung gezogen wird (Lung B et al. 2005). Ohne chirurgischen Eingriff ist die Prognose jedoch sehr schlecht. Die Gesamtmortalität beträgt fünf Jahre nach der Diagnosestellung einer hochgradigen AS 88% (Clark MA et

al. 2012). Insgesamt werden bis zu 60% der Patienten mit hochgradiger AS aufgrund hohen OP-Risikos trotz sehr starker Beschwerden und schlechter Prognose unter konservativer Therapie nicht dem chirurgischen Klappenersatz zugeführt (Varadarajan P et al. 2006).

### **1.3 Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose**

#### **1.3.1 Medikamentöse Therapie**

Es gibt keine medikamentöse Therapie, welche die Prognose der schweren AS günstig zu beeinflussen vermag. Die medikamentöse Therapie ist bis dato eine rein supportive Maßnahme. Da es sich in den meisten Fällen um eine degenerativ kalzifizierende AS, einen der Atherosklerose ähnlichen Prozess handelt, wurde diskutiert, ob eine präventive Therapie mit Statinen die Progression der AS verlangsamen kann. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Verabreichung von Statinen oder ACE-Hemmern die Progression der Aortenklappensklerose nicht beeinflussen kann (Cowell SJ et al. 2005; Rosenhek R et al. 2004). Bei inoperablen Patienten kann eine Herzinsuffizienztherapie mit Diuretika, Digitalis und Betablockern begonnen werden, wobei der Einsatz von ACE-Hemmern problematisch ist, in niedriger Dosierung aber versucht werden kann. Bei akutem Lungenödem ist eine vorsichtige Therapie mit Nitraten unter entsprechendem Monitoring häufig hilfreich.

#### **1.3.2 Konventioneller Aortenklappenersatz**

Seit der ersten Implantation einer Herzklappe 1952 ist der konventionelle Aortenklappenersatz Therapie der Wahl bei der Behandlung hochgradiger AS (Astor BC et al. 2000). Das operative Risiko des isolierten Aortenklappenersatzes ist mit 2,5 - 5% nicht hoch (O'Brien SM et al. 2009). Trotzdem gibt es eine Reihe von Patienten, die nur mit hohem OP-Risiko oder gar nicht konventionell operiert werden können.

Das perioperative Risiko spielt deshalb beim Therapieentscheid eine wichtige Rolle. Im Euro Heart Survey (Iung B et al. 2005; Herrmann S et al. 2012) konnte gezeigt werden, dass 33% der Patienten, welche gemäß geltenden Guidelines eine Operationsindikation

## *Einleitung*

aufwiesen, aufgrund ihres Alters bzw. eines erhöhten Operationsrisikos keine entsprechende Behandlung erhielten.

Prinzipiell unterscheidet man zwei Arten von Prothesen: mechanische und biologische Klappenprothesen. Die Entscheidung, ob eine mechanische oder biologische Klappenprothese implantiert werden soll, muss individuell nach Abwägen der Vor- und Nachteile unter Beachtung des Risikoprofils getroffen werden. Nach der aktuellen ESC- und EACTS-Leitlinie soll bei Patienten > 65 Jahre eine Bioprothese implantiert werden (Vahanian A et al. 2012). Diese Tatsache war im Verlauf ein Argument für TAVI bei älteren Patienten.

### **1.3.3 Ballonaortoavuloplastie (BAV)**

Die Aortenklappensprengung (BAV) wird seit den 80er Jahren in der Therapie hochgradiger AS eingesetzt. Bereits 1986 wurde von Alain Cribier die erste BAV als kathetergesteuerte, interventionelle Therapie beschrieben (Cribier A et al. 1986). Der Nachteil dieser Behandlungsmethode besteht darin, dass damit keine langfristige und keine vollständige Therapie des Klappenfehlers möglich ist. Die meisten Patienten wurden selbst nach prozeduralem Erfolg innerhalb weniger Monate wieder hochsymptomatisch (Otto CM et al. 1994). Allerdings führt die Klappensprengung zu einer mittelfristigen Entlastung der linken Herzkammer, der Patient erhält damit die Möglichkeit einer Konditionierung vor einem möglichen operativen oder einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI).

In den letzten Jahren wird die BAV bei gleichzeitiger Anwendung vom „tachykardem pacing“ durchgeführt. Dabei wird ein passagerer Schrittmacher in den rechten Ventrikel gelegt und bei einem „tachykarden pacing“ zwischen 180-220/min die Aortenklappe mittels einem kathetergestützten Ballon dilatiert. Das „rapid pacing“ hat den Zweck, den transvalvulären Blutfluss zu minimieren und damit eine stabile Position des Ballons zu ermöglichen. Nach kurzer Insufflation und Verschwinden der „Taille“ im Ballon erfolgt die sofortige Desufflation. Wenn die Aufdehnung der Stenose nicht vollständig gelingt, wird diese Prozedur wiederholt. Zur Sicherheit ist ein automatischer Defibrillator während der gesamten Intervention funktionsbereit.

## *Einleitung*

Die BAV, auch unter Anwendung verbesserter Interventionstechnik (tachykardes pacing), ist keine Therapie der Wahl mit mittel- oder langfristigen Erfolg zur Behandlung der AS. Man beobachtet bei fast allen Patienten nach dieser Behandlung ein schlechtes Langzeitergebnis mit hoher Rezidivrate (3-Jahres-Mortalität 87%, Otto CM et al. 1994). Es besteht allgemeiner Konsens, dass die BAV die Symptome nur kurz- und mittelfristig verbessert und dass sie damit eine geeignete Therapie für Hochrisiko- und Notfallpatienten darstellt (Otto CM et al. 1994; Feldman T et al. 2006).

Im Rahmen der aktuellen Leitlinien ist die BAV als „bridging to surgery“ für hämodynamisch instabile Hochrisikopatienten und als palliative Therapiemöglichkeit (Klasse II b) vorgesehen (Saia F et al. 2011). Neue Ergebnisse bescheinigen der BAV unter verbesserter Interventionstechnik eine Zunahme der 1-Jahres-Überlebensquote gegenüber medikamentös therapierten Patienten in einem vergleichbaren Kollektiv (Sack et al. 2008).

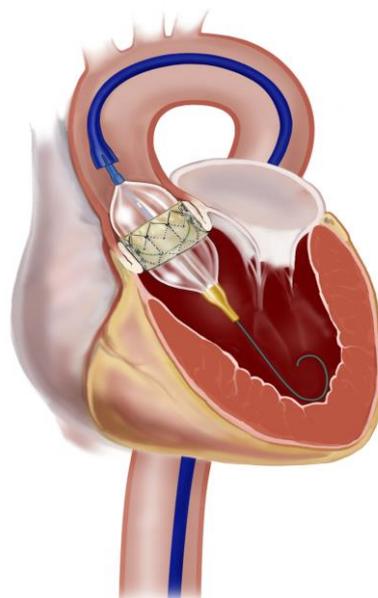
### **1.3.4 Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI)**

Die TAVI ist eine neue, sich schnell entwickelnde Methode zur Behandlung hochgradiger AS. Im Unterschied zur konventionellen Operation wird eine biologische, in einem Stent montierte Prothese in Aortenposition entweder in Kathetertechnik über einen transfemorale Zugang oder mittels minimal invasivem operativem Zugang von der Herzspitze aus (transapikales Vorgehen mittels anterolateraler Minithorakotomie) implantiert. Seit Ersteinführung durch Cribier (Cribier A et al. 2002) befindet sich die Methode seit ca. 2007 in routinemäßiger klinischer Anwendung mit kontinuierlich steigenden Implantationzahlen. Nach aktuellen Angaben der Hersteller wurden bisher weltweit über 50.000 Prothesen implantiert. Die bisherigen Studiendaten zur TAVI belegen die gute Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie und, in Anbetracht der Schwere der Erkrankung, die relativ geringe Mortalitätsrate wenige Monate nach dem Eingriff (Smith CR et al. 2011; Généreux P et al. 2012; Gilard M et al. 2012). Eine große randomisierte Studie (PARTNER-Studie: Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) in Form eines direkten Vergleichs von kathetergestütztem Aortenklappenersatz (Edwards-Sapien-Prothesen) gegenüber dem chirurgischen Aortenklappenersatz (Kohorte A) und der medikamentösen Standardbehandlung (Kohorte B) wurde in den

## Einleitung

USA durchgeführt (Leon MB et al. 2010; Smith CR et al. 2011). Dabei wurde eine Reduktion der 1-Jahres-Mortalität in der TAVI-Gruppe von 50% auf 30% nachgewiesen. Die TAVI hat derzeit zunehmende Bedeutung bei der Behandlung von hochgradigen AS, insbesondere bei multimorbiden Patienten mit hohem OP-Risiko. Durch den kathetergestützten Aortenklappenersatz wird ein großes Operationstrauma vermieden und es kommt in der Regel keine Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz. Dadurch eröffnet sich für die betroffenen Risikopatienten erstmals eine wirksame und schonende Therapieoption. Die durchgeführten Studien und die publizierten Register bestätigen die technische Durchführbarkeit und die hohe Patientensicherheit im täglichen klinischen Routineeinsatz. Da sich das Verfahren erst seit 2007 in breiterem klinischem Einsatz befindet, fehlen derzeit noch Langzeit-Daten über einen Zeitraum von 5 Jahren hinaus. Deshalb ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt der konventionelle Aortenklappenersatz weiterhin das Standardverfahren zur Therapie der AS. Allerdings ist in letzter Zeit eine zunehmende Ausweitung der Indikationen zum TAVI-Einsatz zu beobachten. Bei der Auswahl des anzuwendenden Therapieverfahrens (konventionelle Operation, transapikale oder transfemorale Aortenklappenimplantation) müssen das patientenspezifische Risikoprofil und die individuellen Indikationskriterien zugleich berücksichtigt werden.

### 1.3.4.1 Transfemoraler Zugang (Kathetereinsatz über die Leistenarterie)



**Abb. 1:** Transfemoraler, retrograder Zugang, Quelle: [www.edwards.com](http://www.edwards.com).

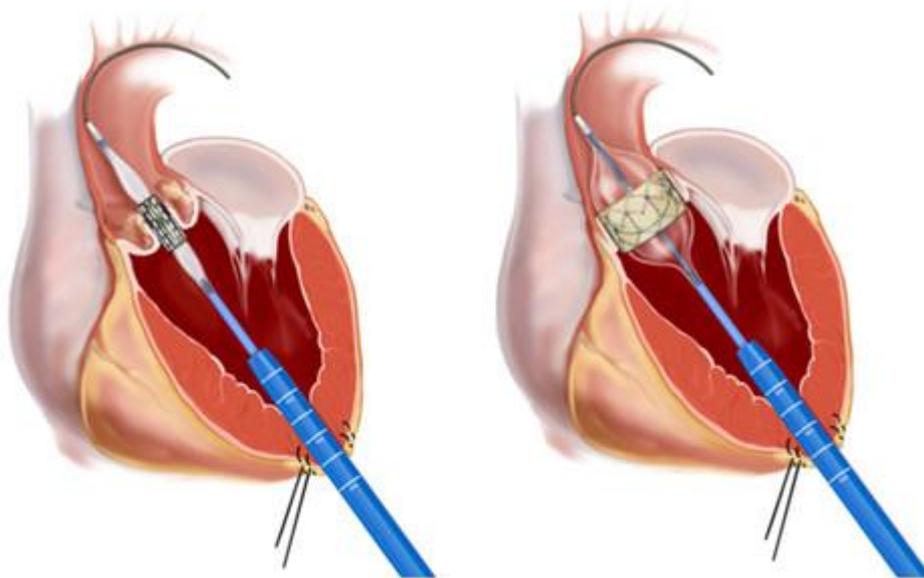
## Einleitung

Der Zugang erfolgt über eine kleine Punktion in der Leiste, über die das Kathetersystem in die Leistenarterie eingeführt und zum Herzen vorgeschoben wird. Vor Positionierung der Herzklappenprothese wird zuerst eine BAV unter „tachykardem pacing“ durchgeführt. Nach Verschieben des Systems in die korrekte Position wird die Klappenprothese entfaltet und deren Sitz und Funktion mittels transösophagealer Echokardiographie und Durchleuchtung überprüft. Zum Ende der Prozedur wird die Leistenarterie verschlossen und die darüber liegenden Hautschichten vernäht. Der Einsatz der transfemorale Technik setzt gute anatomische Verhältnisse in den Leisten- und Beckenarterien voraus. Deshalb muss vor dem Eingriff u. a. eine Becken-Bein-Angiographie durchgeführt werden.

Die kathetergestützte Herzklappenimplantation wird am schlagenden Herzen ohne Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Dies schont den Patienten und bietet noch weitere Vorteile:

- 1.) die OP-Zeit ist deutlich kürzer,
- 2.) die Komplikationsrate bei Hochrisikopatienten ist wesentlich geringer,
- 3.) der Patient erholt sich postoperativ schneller.

### 1.3.4.2 Transapikaler Zugang (Kathetereinsatz über die Herzspitze)



**Abb. 2:** Transapikaler, antegrader Zugang, Quelle: [www.edwards.com](http://www.edwards.com).

## *Einleitung*

Bei der transapikalen Herzklappenimplantation wird die Spitze des linken Herzens über einen 3 bis 5 cm langen Hautschnitt im Rippenbereich (linker Brustkorb, im 4. oder 5. Rippenzwischenraum) freigelegt. Darunter befindet sich die Herzspitze, über die der Katheter eingeführt und die Herzklappenprothese implantiert wird. Unter Röntgen-Durchleuchtung wird die linke Herzspitze punktiert und ein Führungsdraht in der Aorta positioniert. Auch bei der transapikalen Technik wird zuerst eine Valvuloplastie durchgeführt. Nach Lagekontrolle unter erneuter Röntgen-Durchleuchtung wird die neue Klappenprothese im Aortenring verankert. Wie bei der transfemorale Technik erfolgt die Lage- und Funktionskontrolle der Klappenprothese mittels Echokardiographie und Durchleuchtung. Mit diesem Zugangsweg steht ein alternatives Verfahren zur Verfügung, wenn der retrograde, femoral-arterielle Zugangsweg aufgrund zu geringer Gefäßdiameter, schwerer pAVK, Aortenulkus oder Aortenthrombus nicht möglich ist. Insbesondere für Patienten mit einer Porzellanaorta stellt dieser Zugangsweg eine wichtige Option dar.

### **1.4 Komplikationen nach TAVI**

Die durchgeführten Studien und Register zeigen durchgehend, dass die TAVI eine sichere Methode mit geringen Komplikationsraten ist (Smith CR et al. 2011; Généreux P et al. 2011; Gilard M et al. 2012). Im Vordergrund stehen vor allem lokale vaskuläre Komplikationen, Schrittmacherpflichtigkeit, neurologische Ereignisse, Blutungen, selten Prothesendislokationen. Die Beschreibung wurde durch die VARC-Kriterien vereinheitlicht.

#### **1.4.1 VARC-Kriterien/VARC-2-Kriterien**

Um die Komplikationen nach TAVI in allen Studien gleichartig zu erfassen, wurden spezifische Kriterien und Definitionen für TAVI-Studien geschaffen. Das Valve Academic Research Consortium (VARC) stellt eine unabhängige Zusammenarbeit wissenschaftlicher Forschungsorganisationen mit kardiologischen und kardiochirurgischen Gesellschaften der USA und Europas sowie unabhängigen Experten, den Herstellern der Aortenklappenprothesen und der US Food and Drug Administration dar. Ziel des VARCs war es, auf den beiden Treffen im Jahr 2009

## Einleitung

standardisierte klinische Kriterien zur Komplikations- und Sicherheitsanalyse für Studien zu perkutanen, kathetergestützten Aortenklappenimplantation zu definieren, um klinische Untersuchungen weltweit besser vergleichen zu können. Dabei sollten sowohl Effektivität und Sicherheit der verwendeten Prothesen, des Eingriffs und die klinische Entwicklung der Patienten untersucht werden, als auch mit der perkutanen Aortenklappenimplantation assoziierte Komplikationen standardisiert definiert werden. Das VARC legt folgende klinische Ereignisse sowie Endpunkte fest (Leon MB et al. 2011): Mortalität (periprozedural und Gesamtmortalität), Myokardinfarkt (periprozedural bis 72h), Schlaganfall (minor: modifiziertes Rankin score < 2 am 30. und 90. Tag, major: modifiziertes Rankin score > 2 am 30. und 90. Tag), Blutung, akutes Nierenversagen (bis 48h postprozedural), vaskuläre Komplikationen (major/minor), Schrittmacher-Pflichtigkeit, prothetische Funktion (Stenose, paraprothetische/prothetische Insuffizienz, Endokarditis) sowie Koronarobstruktion (sehr selten < 1%). Die VARC-2-Kriterien (Kappetein AP et al. 2013) beinhalten zusätzlich zu den o. g. Endpunkten Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien und sonstige, einschließlich zuvor nicht kategorisierter relevanter Komplikationen. Weiterhin werden umfassende echokardiographische Empfehlungen für die Auswertung der Klappenprothesen (Dys-)Funktion festgelegt. Definitionen für die Einschätzung der Lebensqualität werden ebenfalls abgegeben.

### 1.5 Aorteninsuffizienz (AI)

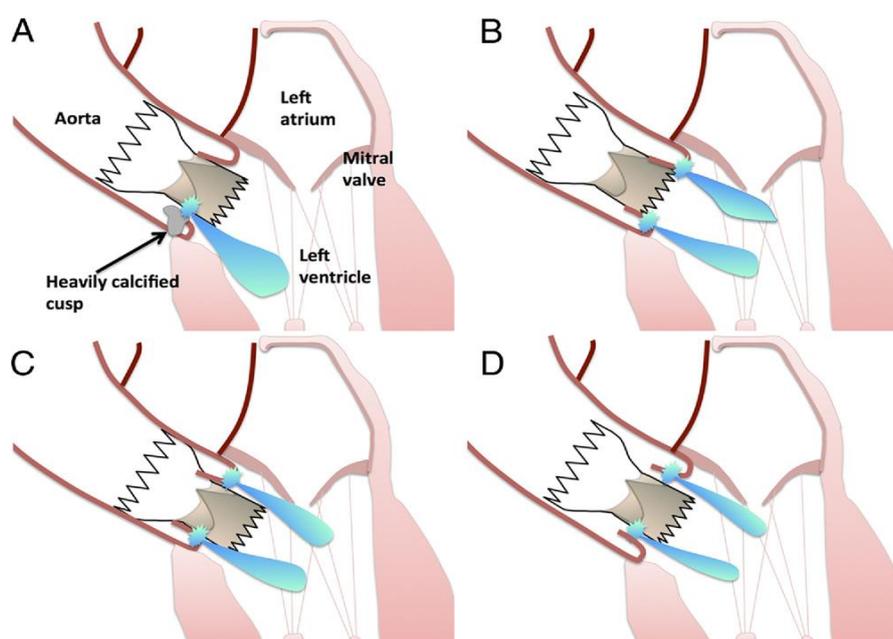
In neueren Publikationen konnte gezeigt werden, dass die postprozedurale persistierende AI einen prognostisch bedeutsamen Einfluss auf das Langzeit-Outcome von Patienten nach TAVI besitzt (Gotzmann M et al. 2012; Sinning JM et al. 2012). Das Vorhandensein einer signifikanten postinterventionellen AI  $\geq$  II° ist, trotz derzeit noch kurzer Nachbeobachtungszeit, mit einer erhöhten Mortalität verbunden (Abdel-Wahab M et al. 2011; Tamburino C et al. 2011).

#### 1.5.1 Pathomechanismen für paraprothetische Aorteninsuffizienz

In über 95% der postprozeduralen AI nach TAVI handelt es sich um eine paraprothetische AI. Der Pathomechanismus für eine paraprothetische AI ist vielfältig.

## Einleitung

Nach Sinning et al. 2012 begünstigen massive Verkalkungen im Bereich des Aortenannulus und eine nicht korrekt platzierte Prothese das Auftreten einer paraprothetischen AI bei CoreValve-Prothesen. Die aus der Originalpublikation von Sinning et al. entnommene Abbildung 3 stellt die verschiedenen Pathomechanismen grafisch dar. Abgebildet sind die massiven Verkalkungen (Abb. 3A), die zu hohe oder zu tiefe Implantation (Abb. 3B und C) sowie die zu kleine Prothese (Abb. 3D).



**Abb. 3:** Mechanismen der paraprothetischen AI für CoreValve Prothese. A massiv verkalkter Anulus, B Prothese zu hoch, C Prothese zu tief, D Prothese zu klein, Quelle: Sinning et al. 2012.

Nach Jabbour A et al. 2011 kann das Vorhandensein eines großen Aortenannulus das Auftreten einer paraprothetischen AI begünstigen. Darüber hinaus spielt die Auswahl der korrekten Prothesengröße eine entscheidende Rolle, um einer paraprothetischen AI vorzubeugen (Takagi K et al. 2011). Idealerweise sollte die Prothese möglichst rechtwinklig in den Aortenklappenannulus implantiert werden. Oft ist dies aufgrund des von der Norm abweichenden Verlaufs des Aortenbogens nicht einfach möglich. Durch die über lange Zeit bestehende AS wird der Aortenbogen durch die veränderten Flussverhältnisse häufig abgeflacht. Dadurch gelangt die Prothese schräg in den Anulus. Leider erlaubt die derzeit vorhandene bildgebende Diagnostik während der Implantation keine ausreichend exakte Bestimmung und Korrektur des

Implantationswinkels. Ein weiteres Problem ist vor allem bei den CoreValve-Prothesen, dass für einen suffizienten Klappenschluss die exakte Übereinstimmung des Ansatzpunktes der drei Klappenschürzen am Stent mit dem Aortenklappenannulus notwendig ist. Bei schräger, nicht ganz korrekter Lage der Prothese im Verhältnis zum Anulus, gelangt häufiger eine Schürze unter die Anulusebene, wodurch konsekutiv eine paraprothetische Insuffizienz entsteht.

### 1.5.2 Probleme der Quantifizierung der Aorteninsuffizienz

Die quantitative Einschätzung einer AI kann echokardiographisch im Einzelfall aufgrund des atypischen exzentrischen Jetverlaufs schwierig sein. Es wurden deshalb VARC-Kriterien zur Vereinheitlichung publiziert (Leon MB et al. 2011).

Die angiographische Einschätzung der AI ist semiquantitativ und hängt von verschiedenen Einflussfaktoren ab. Zudem ist eine Kontrastmittelapplikation notwendig mit der Problematik einer im Einzelfall evtl. auch relevanten Kumulation bei wiederholten KM-Gaben mit entsprechenden Nierenproblematiken.

Bei liegenden Messkathetern ist die Einschätzung der aktuellen hämodynamischen Situation für den implantierenden kardiologischen Interventionalisten per Blickdiagnose jederzeit möglich. Deshalb ergibt sich die Fragestellung, ob eine hämodynamisch bedeutsame AI bereits aus den am Monitor routinemäßig angezeigten Messparametern zuverlässig eingeschätzt werden kann.

Sinning et al. haben zur periprozeduralen Einschätzung einer bedeutsamen AI den Aorteninsuffizienz-Index (AI-Index) vorgeschlagen. Es handelt sich um die Bestimmung der Druckdifferenz zwischen dem diastolischen Aortendruck und dem linksventrikulären enddiastolischen Druck im Verhältnis zum systolischen Blutdruck:

$$(AI - Index = \frac{pAO - LVEDP}{sys.RR} * 100).$$

In unserer klinischen Routine hat sich bereits die einfache Druckdifferenz zwischen diastolischem Aortendruck und linksventrikulärem enddiastolischem Druck:

$$(pAO - LVEDP)$$

## *Einleitung*

als hämodynamischer Messparameter zur Einschätzung einer bedeutsamen AI wiederholt als wertvoll erwiesen.

Das Ziel dieser Promotionsschrift ist es, die Bedeutung und die Zuverlässigkeit der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) im Hinblick auf eine Einschätzung der hämodynamischen Relevanz einer AI direkt nach Prothesenfreisetzung systematisch zu untersuchen.

Im Falle einer höhergradigen AI ( $\geq \text{II}^\circ$ ) nach Prothesen-Implantation wurde in unserem Zentrum regelhaft eine Nachdilatation der Prothese oder in seltenen Fällen eine Implantation einer zweiten Prothese (valve in valve) zur Reduktion der AI durchgeführt.

In diesem Zusammenhang war eine weitere Fragestellung dieser Promotionsschrift, die Wertigkeit der Hämodynamik zur Einschätzung der Reduktion der AI im Vergleich mit angiographischen Ergebnissen zu untersuchen.

Eine Bedeutung könnte eine zuverlässige Einschätzung der AI aus einer alleinigen hämodynamischen Messung unter Verzicht auf eine KM-Gabe vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz bekommen.

### **1.6 Zielsetzung**

Mittels systematischer retrospektiver Analyse von konsekutiv in unserem Herzzentrum in transfemorale Kathetertechnik durchgeführten TAVI-Prozeduren sollen die folgenden Fragestellungen untersucht werden:

Wie häufig und schwerwiegend ist eine AI nach TAVI?

Kann die hämodynamische Messung die AI quantifizieren?

Ist eine Nachdilatation der Klappenprothese sicher und effektiv zur Behandlung einer AI nach TAVI?

Kann die hämodynamische Messung die verbleibende AI nach Nachdilatation zuverlässig einschätzen ?

Hat die verbleibende Druckdifferenz (pAO-LVEDP) Einfluss auf die Prognose?

## 2. Methoden

### 2.1 Patientencharakteristika

Zwischen 2008 und 2011 wurden insgesamt 200 konsekutive Patienten mit einer hochgradigen AS mittels TAVI in transfemoraler Kathetertechnik behandelt. Die Patienten wurden überwiegend von niedergelassenen Kardiologen oder aus auswärtigen Kliniken zugewiesen. Zum Teil wurden sie auch notfallmäßig wegen klinischer Symptomatik über die Rettungsstelle unseres Krankenhauses stationär aufgenommen. Die Entscheidung für eine TAVI wurde in der Regel gemeinsam im Team in Kooperation mit den Herzchirurgen in Abwägung des perioperativen Risikos getroffen. Es wurden beide derzeit zugelassenen Klappenprothesen bei den Patienten implantiert. Da zunächst nur die CoreValve-Prothese transfemoral in Punktionstechnik zur Verfügung stand, wurde anfänglich ausschließlich dieser Prothesentyp implantiert. Nach Zulassung der Edwards-Sapien-Prothese und zunehmender Erfahrung mit dieser Implantationstechnik wurden auch Edwards-Sapien-Prothesen implantiert, deren Fallzahlen deshalb geringer sind (Tab. 6).

### 2.2 Einschätzung des OP-Risikos

Für die Einschätzung des OP-Risikos wurde der EuroSCORE berechnet. Der logistische EuroSCORE (Roques F et al. 1999) gilt seit Jahren als zuverlässige Entscheidungshilfe bei der Bestimmung des Operationsrisikos vor herzchirurgischen Eingriffen. In die Berechnung gehen patientenabhängige Faktoren wie Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen, aber auch kardiale und operative Faktoren (LV-Funktion, instabile AP, Notfalleingriff, siehe Tab. 1) ein. Der logistische EuroSCORE berechnet die Wahrscheinlichkeit in Prozent, bei dem geplanten operativen Eingriff zu versterben. Bei einem log. EuroSCORE > 20% besteht übereinstimmend ein hohes OP-Risiko. In jüngerer Zeit wurde der log. EuroSCORE durch den EuroSCORE II ersetzt, der etwas andere Kriterien einschließt (insulinpflichtiger Diabetes mellitus, NYHA-Klasse, eingeschränkte Mobilität, Kreatinin-Clearance statt Serum-Kreatinin). Der EuroSCORE II bietet eine genauere Abschätzung der Sterblichkeit gegenüber dem logistischen EuroSCORE (Di Dedda U et al. 2013). In dieser Arbeit wurde der logistische EuroSCORE verwendet, weil der überwiegende Anteil der Patienten in dieser Arbeit vor Einführung des EuroSCORE II behandelt wurde.

**Tab. 1:** logistischer EuroSCORE zur Einschätzung des OP-Risikos, Quelle: [www.euroscore.org](http://www.euroscore.org)

|  | <b>Additive EuroSCORE</b><br>$\Phi$ | <b>Logistic EuroSCORE</b><br>$\beta_i X_i$                                      |
|--|-------------------------------------|---|
| <b>Patient Factors</b>   |                                     |   |
| Age  |                                     |   |
| Sex  | <input type="checkbox"/> Female     |   |
| Chronic pulmonary disease  | <input type="checkbox"/> Yes        |   |
| Extracardiac arteriopathy  | <input type="checkbox"/> Yes        |   |
| Neurological dysfunction   | <input type="checkbox"/> Yes        |   |
| Previous cardiac surgery   | <input type="checkbox"/> Yes        |   |
| Serum creatinine >200 $\mu\text{mol/L}$  | <input type="checkbox"/> Yes        |   |
| Active endocarditis  | <input type="checkbox"/> Yes        |   |
| Critical preoperative state  | <input type="checkbox"/> Yes        |   |
| <b>Cardiac Factors</b>   |                                     |   |
| Unstable angina  | <input type="checkbox"/> Yes        |   |
| LV dysfunction moderate or LVEF 30-50%   | <input type="checkbox"/> Moderate   |   |
| Lv dysfunction poor or LVEF<30   | <input type="checkbox"/> Poor       |   |
| Recent myocardial infarct  | <input type="checkbox"/> Yes        |   |
| Pulmonary hypertension   | <input type="checkbox"/> Yes        |   |
| <b>Operation Factors</b>   |                                     |   |
| Emergency  | <input type="checkbox"/> Yes        |   |
| Other than isolated CABG   | <input type="checkbox"/> Yes        |   |
| Surgery on thoracic aorta  | <input type="checkbox"/> Yes        |   |
| Postinfarct septal rupture   | <input type="checkbox"/> Yes        |   |
|  <b>EuroSCORE</b> | $\Sigma\Phi$                        | $e^{(-4.789594 + \Sigma\beta_i X_i)} / 1 + e^{(-4.789594 + \Sigma\beta_i X_i)}$ |
| Downloaded from <a href="http://euroscore.org">http://euroscore.org</a>                              | <b>0</b>                            | <b>0,82%</b>  |

### 2.3 Präinterventionelle Diagnostik

Für die Indikationsstellung zur TAVI und zur Überprüfung der Eignung von Patienten für diesen Eingriff wurde eine umfangreiche präinterventionelle Diagnostik überwiegend in getrennten stationären Voraufenthalten durchgeführt. In der Regel wurde eine TAVI bei Patienten durchgeführt, die ein hohes operatives Risiko oder eine Kontraindikation für einen operativen Eingriff hatten (z. B. Porzellan-Aorta).

Zusätzlich zu der Koronarangiographie wurden vor jeder TAVI nicht-invasive und invasive Untersuchungen durchgeführt, die nachstehend beschrieben werden:

## **2.3.1 Nicht-invasive Diagnostik**

### **2.3.1.1 Duplex-Sonographie der hirnversorgenden Gefäße**

Die Duplex-Sonographie wurde bei allen Patienten im Rahmen der präinterventionellen Vorbereitung durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte in Rückenlage und diente v. a. der Detektion hochgradiger Stenosen der A. carotis interna vor TAVI. Die Stenosegraduierung der ACI erfolgte nach der NASCET-Definition (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, Arning C et al. 2010). Vorhandene hochgradige Stenosen der Arteria carotis interna wurden präinterventionell entsprechend der aktuellen Leitlinienempfehlung behandelt.

### **2.3.1.2 Duplex-Sonographie der Becken-Bein-Gefäße**

Als ergänzende bildgebende Untersuchung zur Beckenangiographie wurde die Duplex-Sonographie der Becken-Bein-Gefäße bei allen Patienten präinterventionell durchgeführt. Der Gefäßdurchmesser der AFC wurde gemessen. Darüber hinaus wurde die Morphologie bezüglich Stenosen und Grad der Verkalkung/Plaque beurteilt.

### **2.3.1.3 Transthorakale/transösophageale Echokardiographie**

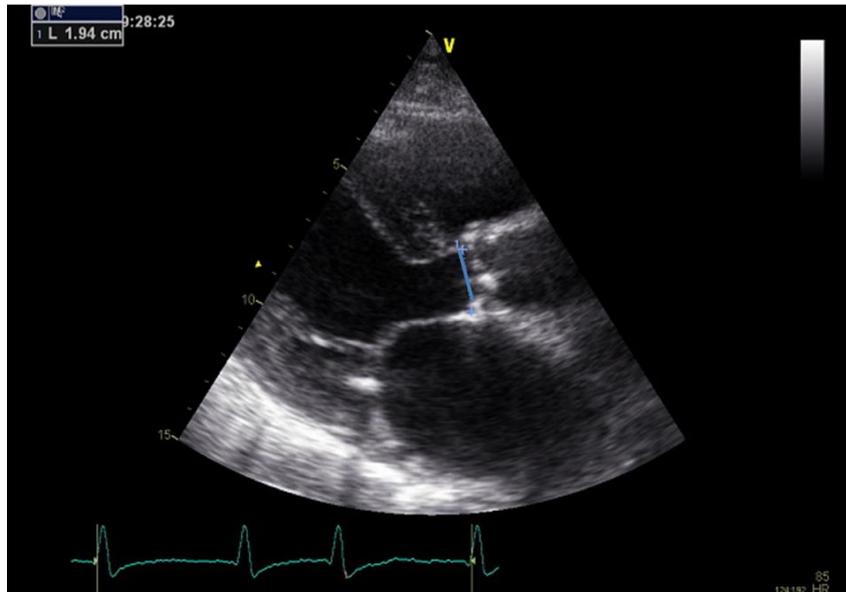
Die Echokardiographie ist die nichtinvasive Basis-Untersuchungsmethode zur Diagnose einer AS. In unserem Zentrum wird zunächst eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Vor einer TAVI und intraprozedural ist zusätzlich regelhaft eine transösophageale Echokardiographie erforderlich.

#### **2.3.1.3.1 Transthorakale Echokardiographie (TTE)**

Alle Patienten wurden in Ruhe in Linksseitenlage mittels Ultraschallgeräten Vivid 7 oder Vivid E9 der Firma GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norwegen in unserem Echokardiographielabor im täglichen Routinebetrieb untersucht. Die Schallwandlerpositionen, Schnittebenen und Abstandsmessungen folgten den Empfehlungen des Standardisierungskomitees der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie sowie den Qualitätsleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Lang RM et al. 2005; Buck T et al. 2009). Als Leitbefunde der AS in der

## Methoden

Echokardiographie gelten in erster Linie die Aortenklappenverkalkung mit eingeschränkter Klappenseparation und der erhöhte Druckgradient über der Stenose.



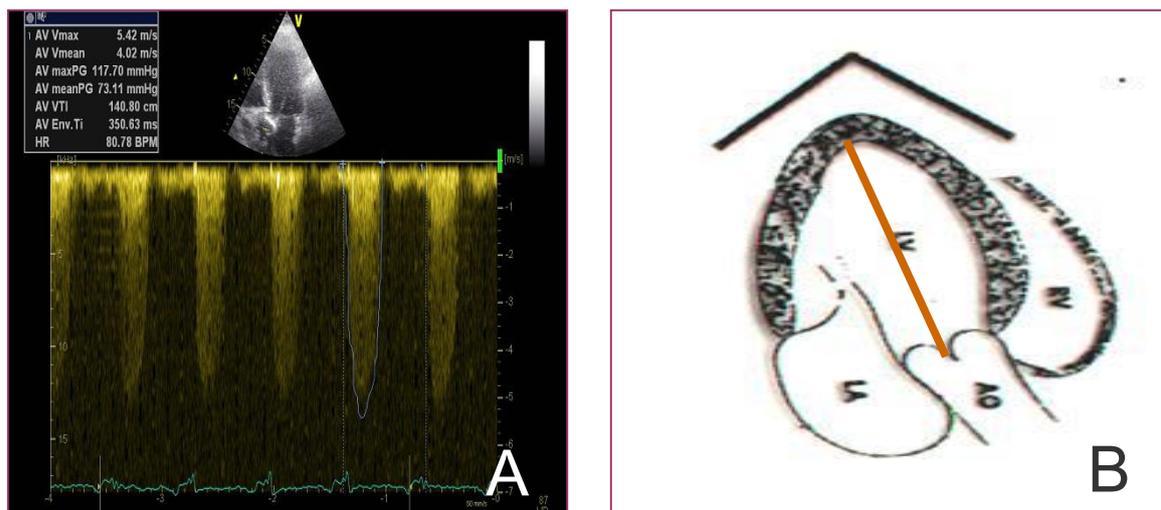
**Abb. 4:** TTE parasternal lange Achse, Messung des LVOT-Diameters.

In der apikalen Fünf-Kammer-Ebene kann mittels Pulsed-wave Doppler (PW-Doppler) die Blutflussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt gemessen (Abb. 5A) und durch den Continuous-wave Doppler (CW-Doppler) die Blutflussgeschwindigkeit in der AS ermittelt werden. Durch direkte Messung der maximalen Geschwindigkeit des transvalvulären Blutflusses ermöglicht die Dopplerechokardiographie nach der modifizierten Bernoulli-Gleichung ( $\Delta P = 4 \times V^2$ ) die Berechnung des maximalen instantanen Druckgradienten (Currie PJ et al. 1985; Skaerpe T et al. 1985). Der mittlere transvalvuläre Druckgradient errechnet sich über die Mittelung der instantanen maximalen Gradienten während der Austreibungszeit. Die isolierte Anwendung der modifizierten Bernoulli-Gleichung würde bei schlechter Pumpfunktion zu einer Unterschätzung bzw. bei erhöhtem Schlagvolumen zu einer Überschätzung des Schweregrades der AS führen. Die Berechnung der Klappenöffnungsfläche (KÖF) erfolgt nach der Kontinuitätsgleichung. Wenn der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) bekannt ist (Abb. 4), kann mit den beiden Blutflussgeschwindigkeiten im LVOT ( $V_1$ ) und in der Stenose ( $V_2$ ) die KÖF errechnet werden:

## Methoden

$$KÖF = \pi * \frac{(LVOT - Diameter)^2 * V_1}{4 * V_2}$$

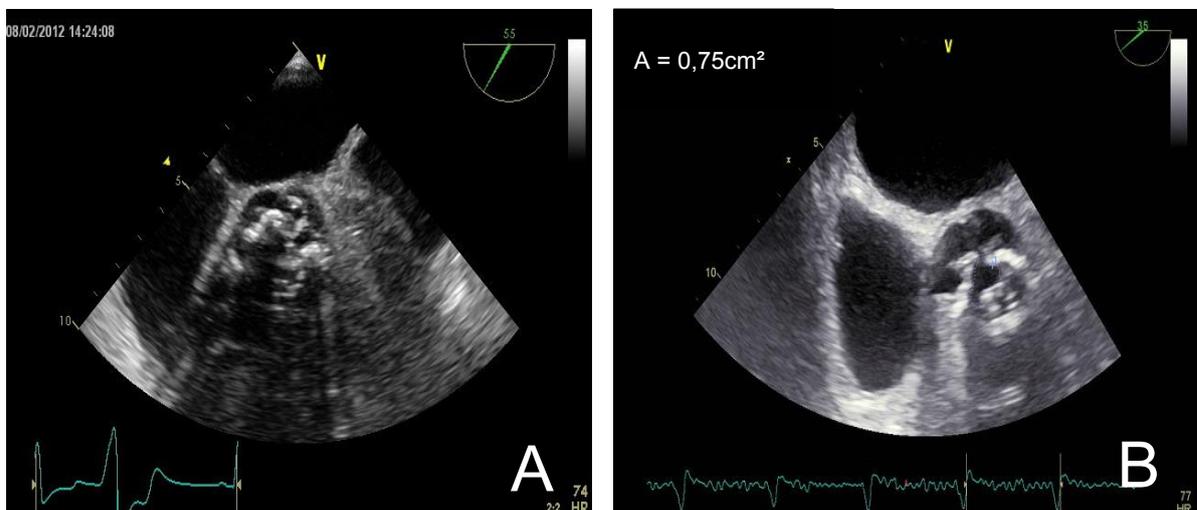
Auch wenn man mittels der Kontinuitätsgleichung den Einfluss verschiedener Flusszustände durch die prästenotische Geschwindigkeit mitberücksichtigt, muss dennoch betont werden, dass auch diese Methodik nicht vollkommen flussunabhängig ist (DeGroff CG et al. 1998; Bermejo J et al. 1996). Vor allem bei einem deutlich herabgesetzten Herzzeitvolumen (HZV) kann es zu Überschätzung der KÖF bzw. Unterschätzungen des Stenosegrades kommen. Bedingt wird dies durch veränderte Flussprofile der Vena contracta und durch verminderte Mobilität der verkalkten Taschenklappen bei niedrigen Durchflussraten. Durch Einsatz der Stress-Echokardiographie und der planimetrischen Evaluierung mittels multiplaner TEE können diese Schwachstellen reduziert werden (Tardif JC et al. 1997; Bermejo J et al. 1996). Weitere Probleme ergeben sich aus der Tatsache, dass keine laminare Strömung herrscht, dass der linksventrikuläre Ausflusstrakt nicht immer rund ist und sein Querschnitt während des Herzzyklus variiert. Um die Fehlerquelle des Querschnittes des linksventrikulären Ausflusstraktes zu vermeiden, bestimmt man lediglich das Geschwindigkeitsverhältnis  $VTI_{LVOT} : VTI_{AS}$  oder  $V_{max\ LVOT} : V_{max\ AS}$  ( $VTI$  = Geschwindigkeits-Zeitintegral, Velocity Time Integral). Ein Quotient von  $< 0,2$  spricht für eine hochgradige AS.



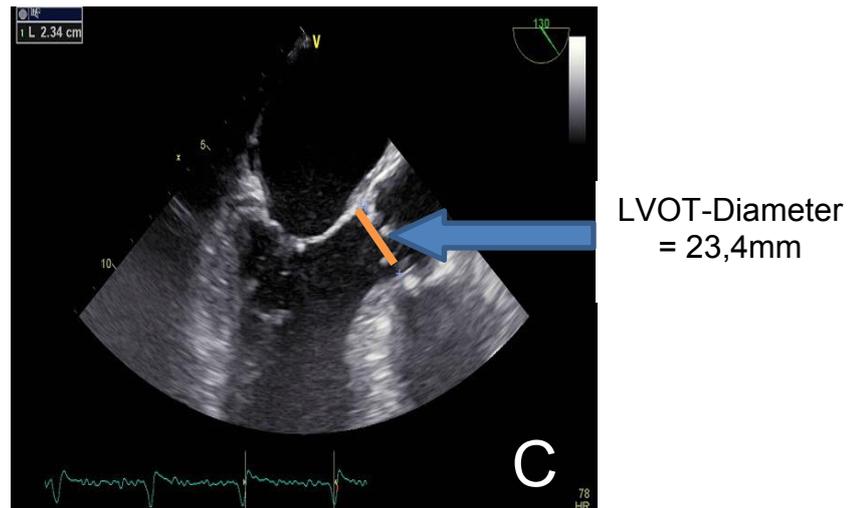
**Abb. 5:** TTE apikal, CW-Doppler, Bestimmung des Druckgradienten in 5-Kammerblick (A) und in 3-Kammerblick (B), Quelle für Abb. 5B: Flachskampf, Praxis der Echokardiographie, Thieme 2010 (3 Auflage).

### 2.3.1.3.2 Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Die Patienten waren vor Durchführung der TEE seit mindestens vier Stunden nüchtern. Die Rachenwand wurde mittels topischer Gabe von Lidocainspray betäubt. Bei einigen Patienten war eine weitere Sedierung durch intravenöse Gabe von 2,5-5mg Midazolam notwendig. Nach Einführen der Ultraschallsonde erfolgte eine standardisierte Untersuchung. Vor jeder TAVI soll eine TEE durchgeführt werden, um ergänzend zum TTE die Klappenmorphologie detaillierter beurteilen zu können. Von besonderem Interesse ist hierbei die Messung des Anulusdurchmessers (Abb. 6C). Anhand der Anulusgröße wird die spätere Prothesengröße ausgewählt. Darüber hinaus kann die KÖF mittels Planimetrie ermittelt werden (Tardif JC et al. 1997; Abb. 6B). Diese Methode ist von wichtiger Bedeutung bei Patienten mit low-gradient-AS, wo der Druckgradient über der Aortenklappe bei eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion relativ niedrig ist. Zur Graduierung der low-gradient-AS (Druckgradient < 30 mmHg, KÖF < 1cm<sup>2</sup>) spielt die Stressechokardiographie eine zentrale Rolle (Bonow R et al. 2006).



**Abb. 6:** TEE, kurze Achse, verkalkte AK (A), Planimetrie der AK, schwere AS, KÖF 0,75 cm<sup>2</sup> (B).



**Abb. 6:** TEE bei 120°, Messung des Anulus-Diameters (C).

#### 2.3.1.4 Low-flow-/low-gradient-/normal-flow-Aortenstenose

Die Low-gradient-AS stellt eine diagnostische Herausforderung dar. Es handelt sich dabei um Patienten, die zwar niedrige Gradienten über der Aortenklappe haben, bei denen sich aber bei einem niedrigen transvalvulären Fluss in erster Linie bedingt durch reduzierte Linksventrikelfunktion eine kleine KÖF errechnet, die für eine schwere AS sprechen würde. Die Dobutamin-Stressechokardiographie (Dobutamininfusion mit  $5\mu/\text{kgKG}/\text{min}$ , Steigerung alle 3 Minuten auf 10, 20 und  $30\mu/\text{kgKG}/\text{min}$  zur Kontraktilitätssteigerung) erlaubt in dieser Situation bei den meisten Patienten die Differenzierung zwischen fixierter (wahrer) höhergradiger AS (bei diesen Patienten kommt es unter Belastung und zunehmendem Fluss zu einem Anstieg des Gradienten ohne signifikante Änderung der KÖF) und pseudoschwerer Stenose, bei der die Klappe mangels adäquaten Flusses nicht weiter öffnet (bei diesen Patienten kommt es unter Flusszunahme nur zu einem geringen Gradientenanstieg, dafür aber zu einer signifikanten Zunahme der KÖF). Bei schwerer fixierter AS (Druckgradient  $< 30$  mmHg, KÖF  $< 1\text{cm}^2$ ) nimmt nach Dobutamingabe das Herzzeitvolumen und der Druckgradient an der Klappe proportional zu (Bonow R et al. 2006). Eine schwere AS wird ausgeschlossen, wenn der Druckgradient an der Klappe konstant bleibt bei zunehmendem Herzzeitvolumen, da sich die KÖF erweitert. Des Weiteren ermöglicht die Dobutamin-Belastung eine Bestimmung der kontraktiven Reserve, da Patienten mit fehlender Zunahme des Herzzeitminutenvolumens ( $< 20\%$ ) eine deutlich eingeschränkte Prognose aufweisen (Monin JL et al. 2003).

## Methoden

Aus aktuellen Studienergebnissen geht hervor, dass die Low-gradient-AS mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (Gotzmann M et al. 2012; Clavel MA et al. 2012).

### 2.3.1.5 Schweregradeinteilung der Aortenstenose

Die Einteilung der AS erfolgte nach den aktuellen Richtlinien des American College of Cardiology (ACC, Bonow et al. 2006) und der European Society of Cardiology (ESC, Vahanian et al. 2007). Der Übergang zur schweren AS wird nach dem ACC durch eine KÖF kleiner als 1 cm<sup>2</sup> und nach der ESC durch einen Klappenöffnungsflächenindex kleiner als 0,6 cm<sup>2</sup> definiert (Tab. 2 und 3). Patienten werden oft erst symptomatisch, wenn nach den genannten Kriterien eine schwere AS vorliegt.

**Tab. 2:** Schweregradeinteilung der AS nach ACC/AHC (Bonow et al. 2006)

| Schweregrad   | leicht | mittel | schwer |
|---|--------|--------|--------|
| Ausstromgeschwindigkeit (m/s)   | < 3    | 3-4    | > 4    |
| Mittlerer Gradient (mmHg)   | < 25   | 25-40  | > 40   |
| Klappenöffnungsflächenindex<br>(cm <sup>2</sup> KÖF/ m <sup>2</sup> KOF ) | > 1,5  | 1–1,5  | < 1    |

**Tab. 3:** Schweregradeinteilung der AS nach ESC (Vahanian et al. 2007)

| Schweregrad   | leicht | mittel | schwer |
|---|--------|--------|--------|
| Ausstromgeschwindigkeit (m/s)   | < 3    | 3-4    | > 4    |
| Mittlerer Gradient (mmHg)   | < 25   | 25-50  | > 50   |
| Klappenöffnungsflächenindex<br>(cm <sup>2</sup> KÖF/ m <sup>2</sup> KOF ) | > 1    | 0,6–1  | < 0,6  |

### 2.3.1.6 Echokardiographische Quantifizierung von Aorteninsuffizienz

Die echokardiographische Quantifizierung der AI kann sich im Einzelfall schwierig gestalten. Üblicherweise werden zur Quantifizierung der AI verschiedene Parameter

## Methoden

bestimmt (Breite des Insuffizienz-Jets, PISA, Breite der Vena contracta, LV-Größe, Regurgitationsvolumen, Regurgitationsfraktion, RegurgitationsÖF) und daraus der Schweregrad der AI unter Abwägung der verschiedenen Kriterien ermittelt. Diese üblichen Kriterien lassen sich nicht für die Quantifizierung der AI nach TAVI anwenden. Die zur Zeit eingesetzten Prothesen sind stentmontierte biologische Klappen, bei denen es praktisch nie zu einer zentralen Regurgitation kommt, sondern die Regurgitation fast immer paraprothetisch und somit annulär ist. Aus diesem Grund sind daraus modifizierte VARC-Kriterien entwickelt wurden, die in Tabelle 4 im einzelnen aufgeführt sind. Als weiterer Parameter wird unter anderem der zirkumferentielle Anteil der paraprothetischen AI bestimmt.

**Tab 4:** Einteilung des Schweregrades der paraprothetischen Aorteninsuffizienz nach den VARC-Kriterien (Leon MB et al. 2011)

|   | <b>Leicht</b>                        | <b>Mittelschwer</b>                   | <b>Schwer</b>              |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| <b>Größe LV</b>   | normal                               | normal oder leicht dilatiert          | dilatiert                  |
| <b>Farbdoppler: Breite des Insuffizienz-Jets</b>          | zentraler Jet, Fläche < 25% vom LVOT | zentraler Jet, Fläche 26–64% vom LVOT | Fläche ≥ 65% vom LVOT      |
| <b>Farbdoppler: Breite der Vena contracta (mm)</b>        | < 3                                  | 3-6                                   | > 6                        |
| <b>Regurgitationsvolumen (ml/Schlag)</b>                  | < 30                                 | 30-59                                 | > 60                       |
| <b>Regurgitationsfraktion (%)</b>                         | < 30                                 | 30–50                                 | > 50                       |
| <b>Regurgitations-Öffnungsfläche (cm<sup>2</sup>)</b>     | < 0,10                               | 0,10-0,29                             | ≥ 0,30                     |
| <b>PHT (ms)</b>   | > 500                                | 200-500                               | < 200                      |
| <b>Jet-Intensität</b>                                     | inkomplett oder blaß                 | hoch                                  | hoch                       |
| <b>Fluß im LVOT vs. RVOT (PW-Doppler)</b>                 | gering erhöht                        | mäßig erhöht                          | stark erhöht               |
| <b>Zirkumferentielle Ausdehnung der paraproth. AI (%)</b> | < 10                                 | 10-20                                 | > 20                       |
| <b>PW-Doppler</b>   | kurz, frühdiastolisch                | mäßig                                 | prominent, holodiastolisch |

## 2.3.2 Invasive Diagnostik

### 2.3.2.1 Becken-Bein-Angiographie

Die Becken-Bein-Angiographie dient der Darstellung der Becken- und Beinarterien, um Durchmesser und Zustand dieser Gefäße für die Einführung des Implantationskatheters zu bewerten (Gefäßkaliber, Verkalkung, Gefäßverlauf, Stenosen). Für eine erfolgreiche TAVI ist eine Mindestgröße des Gefäßlumens von durchgehend 6 mm erforderlich. Eine der bedeutsamen Komplikationen nach TAVI ist die zugangsassoziierte Gefäßverletzung. Daher ist es von enormer Bedeutung, sich einen Überblick über den peripheren Zugang vor der Implantation zu verschaffen (Abb. 7).



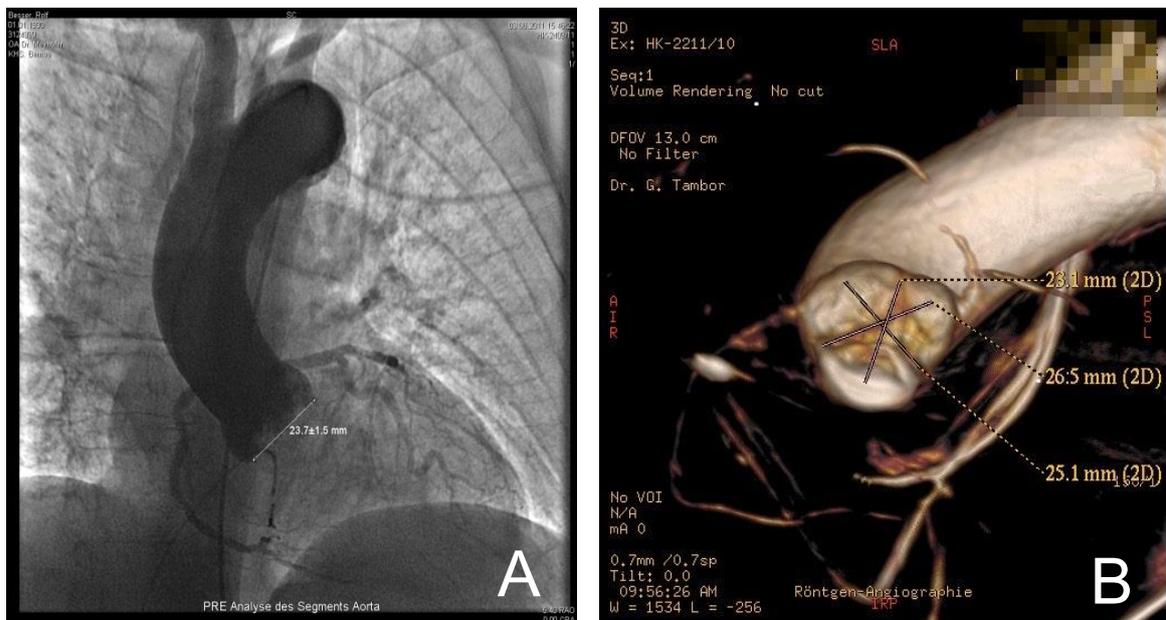
**Abb. 7:** Beckenangiographie, normale Beckengefäße (A), Gefäße mit leichter Wandveränderung (B).

### 2.3.2.2 Rotationsangiographie

Vor einer TAVI ist eine genaue bildliche Darstellung der Aortenklappenmorphologie, des Aortenannulus und der Aortenwurzel mit Abgang der Koronararterien erforderlich. In vielen Zentren wird dazu ein Angio-CT durchgeführt. In unserem Herzzentrum hat sich stattdessen die Rotationsangiographie als Standarduntersuchung vor TAVI etabliert, da damit eine genaue Darstellung der Aorta bei geringem Kontrastmittelverbrauch im Herzkatheterlabor möglich ist.

## Methoden

Moderne 3-D-Rekonstruktionsverfahren erlauben eine exakte dreidimensionale Darstellung und Vermessung des Aortenanus (Abb. 8B). Die genaue Ausmessung der Dimensionen der Aortenwurzel ist dabei von vorrangigem Interesse, um den Prothesentyp und vor allem die Prothesen-Größe auswählen zu können. Nach intraaortaler Gabe von ca. 50 ml Röntgen-Kontrastmittel wird die Rotationsangiographie unter „rapid pacing“ mittels eines passageren Schrittmachers durchgeführt (HF 180-220/min). Die Röntgenröhre (Innova 3100<sup>IQ</sup>, GE Healthcare, UK) umfährt den Patienten während des „rapid pacing“, wobei dreidimensionale Aufnahmen der gesamten Aorta einschließlich Aortenwurzel generiert werden. Die Vermessung der Klappenmorphologie, des Aortenanus, der Aortenwurzel und der Aorta ascendens kann offline nach 3-D-Rekonstruktion erfolgen (Abb. 8B). Die Winkelabdeckung deckt etwa 200°-Drehung (von rechts schrägen anterioren 100° bis linken vorderen schrägen 100°) bei einer Geschwindigkeit von 50°/s. Die generierten Bilder werden dann automatisch in der post-Processing Workstation (Advantage Workstation, Version 4.5, GE Healthcare, UK) verarbeitet und der entsprechende 3-D-Volumen-Datensatz automatisch rekonstruiert (Meyhöfer J et al. 2012).



**Abb. 8:** Rotationsangiographie, 2-D-Messung des Aortenanus (A), dreidimensionale Rekonstruktion der Aortenwurzel (B).

### 2.3.2.3 Aortographie

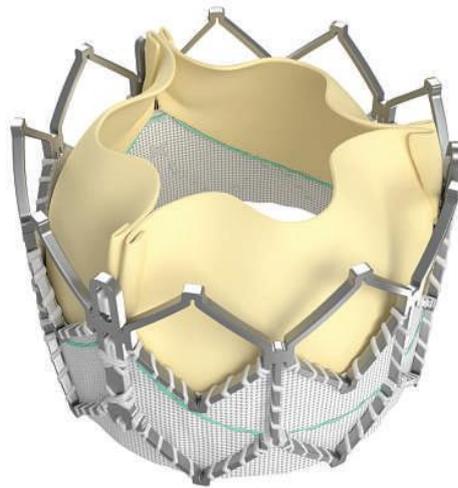
Die Aortographie ist eine semi-quantitative Methode zur Quantifizierung der AI und hängt von verschiedenen Einflussfaktoren ab (Erfahrung des Untersuchers, KM-Menge, KM-Geschwindigkeit, Größe des LV). Nach Krakau und Lapp wird die AI in 4-Schweregrade eingeteilt (Tab. 5).

**Tab. 5:** Schweregradeinteilung der AI nach Aortographie  
Quelle: *Das Herzkatheterbuch, Krakau und Lapp 3. Auflage*

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Grad I</b>   | Minimale Kontrastmittelregurgitation in den linksventrikulären Ausflusstrakt, keine komplette Anfärbung des linksventrikulären Kavums.   |
| <b>Grad II</b>  | Komplette Kontrastierung des linken Ventrikels nach mehreren Herzaktionen mit deutlich geringerer Kontrastmitteldichte im Ventrikel im Vergleich zur A. ascendens.   |
| <b>Grad III</b> | Komplette und dichte Kontrastierung des linken Ventrikels, gleiche Kontrastmitteldichte wie in der A. ascendens.   |
| <b>Grad IV</b>  | Sofortige und komplette Kontrastierung des gesamten linken Ventrikels innerhalb von 1-2 Herzaktionen, Zunahme der Kontrastierung mit jeder Herzaktion, Kontrastmitteldichte höher als in der A. ascendens. |

### 2.4 Vorbereitung der verwendeten Prothesen

Die Edwards-Sapien-Prothese (Abb. 9) ist eine Rinderperikardklappe, die auf einen Stahlstent montiert ist. Das Stahlgerüst ist mit einem Polyethylen-Terephthalat (PET) Überzug versehen. Die Prothese wird über eine Ballondilatation entfaltet.



**Abb. 9:** Edwards-Sapien-Prothese aus bovinem Perikard  
Quelle: [www.edwards.com](http://www.edwards.com)

Der Einführungskatheter, auf dem die zusammengefaltete Prothese in die Aortenposition vorgeschoben wird (22–24 French, je nach Prothesengeneration, alter und neuer Katheter), kann bei retrograder transfemoraler Implantation während des Vorschiebens flektiert werden, um den Aortenbogen leichter zu passieren. Die Edwards-Sapien-Prothese ist für die transarterielle und transapikale Implantation verfügbar. Da die ballonexpandierbare Klappenprothese im entfaltenen Zustand ausgeliefert wird, muss die Prothese vor der Implantation mit einem speziellen Kompressionsgerät („Crimper“, Firma Edwards Lifesciences, Abb. 10) auf den Ballonkatheter zusammengefaltet werden.

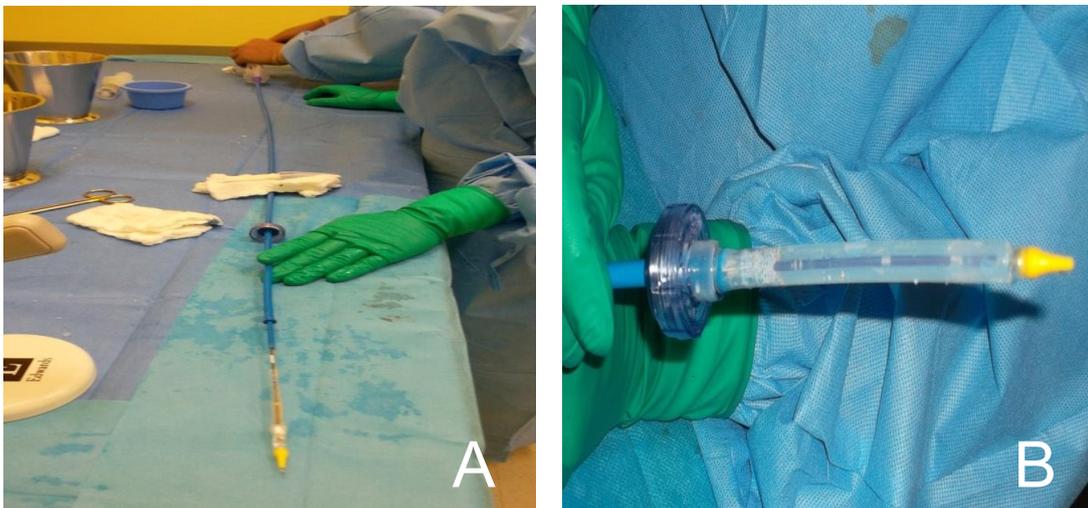


**Abb. 10:** Manuelles Kompressionsgerät, Firma Edwards Lifesciences.

## Methoden

Zunächst wird der aus dem Führungskatheter nach distal hervorragende Ballonkatheter (23 mm Durchmesser und 30 mm Länge für die 23 mm-Klappe sowie 26 mm Durchmesser und 30 mm Länge für die 26 mm-Klappe) in die Öffnung des Kompressionsgerätes (Abb. 10) platziert. Bei richtiger Lage des Ballonkatheters wird die Klappenprothese auf den Katheter komprimiert (gecrimpt). Zur Testung, ob die richtige Größe erreicht ist, wird der Ballonkatheter mit Prothese (Abb. 11A) durch eine Testöffnung an der Seite des Kompressionsgerätes geschoben.

Der Ballonkatheter mit der komprimierten Klappe kann im nächsten Schritt zurück in das Lumen des steuerbaren Katheters (Abb. 11B) gezogen werden und ist bereit für die Implantation.



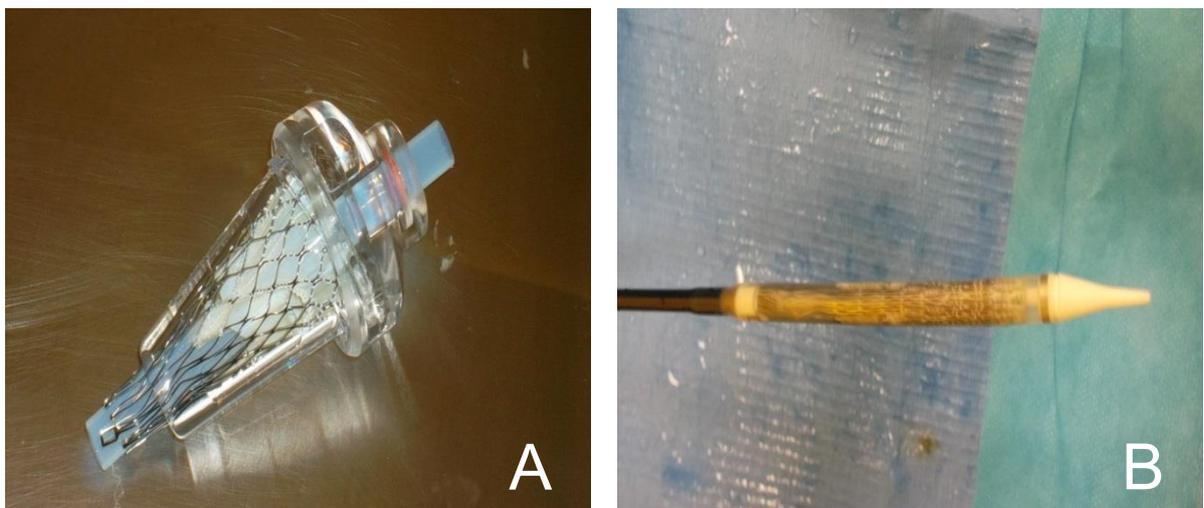
**Abb. 11:** Ballonkatheter mit montierter Prothese (A) und steuerbarem Katheter (B).

Bei der CoreValve-Prothese (Abb. 12) ist eine Schweineperikardklappe in einen kelchförmigen Nitinolstent eingenäht, dessen distales, breiteres Ende eine zusätzliche Verankerung in der Aorta ascendens ermöglicht. Durch die Eigenschaften des Nitinols entfaltet sich die Prothese während der Freigabe selbst und wird im Gegensatz zur Edwards-Sapien-Prothese nicht durch einen Ballon entfaltet.



**Abb.12:** Medtronic CoreValve-Prothese aus porcinem Perikard  
Quelle: [www.medtronic.com/corevalve](http://www.medtronic.com/corevalve).

Die Koronarperfusion wird durch das Gitternetz der Prothese nicht beeinträchtigt. Der Einführungskatheter der CoreValve-Prothese hat die Größe 18 French. Auch die CoreValve-Prothese ist für die transarterielle und demnächst für die transapikale Implantation verfügbar. Die selbstexpandierende Klappenprothese wird ebenfalls im entfalteten Zustand ausgeliefert und muss vor der Implantation auf den Führungskatheter zusammengefaltet werden (Abb. 13B). Die Prothese wird in 6° kaltem Wasser gewaschen, danach wird sie in den vorgeformten Trichter zusammengefaltet (Abb. 13A), um dann auf den Führungskatheter montiert zu werden.



**Abb. 13:** CoreValve-Prothese in vorgeformtem Trichter (A), Prothese montiert auf Führungskatheter (B).

## 2.5 Implantation

Nach Abschluss der Voruntersuchungen (Koronarangiographie, Becken-Bein-, Rotationsangiographie, TTE, TEE und Labor) und Einverständniserklärung des Patienten kann die kathetergestützte Prothesenimplantation durchgeführt werden. Die Prozedur erfolgte in Vollnarkose. Zur Überwachung des Patienten werden nichtinvasive (3-Kanal-EKG und Sauerstoffsättigung) sowie invasive Methoden (häodynamische Kontrolle über einen transjugulären Katheter und einen A. radialis-Katheter) angewandt.

Die TAVI-Prozeduren werden in unserem Herzkatheterlabor durchgeführt. Ein „in-house“ herzchirurgisches Back-up ist immer gewährleistet.



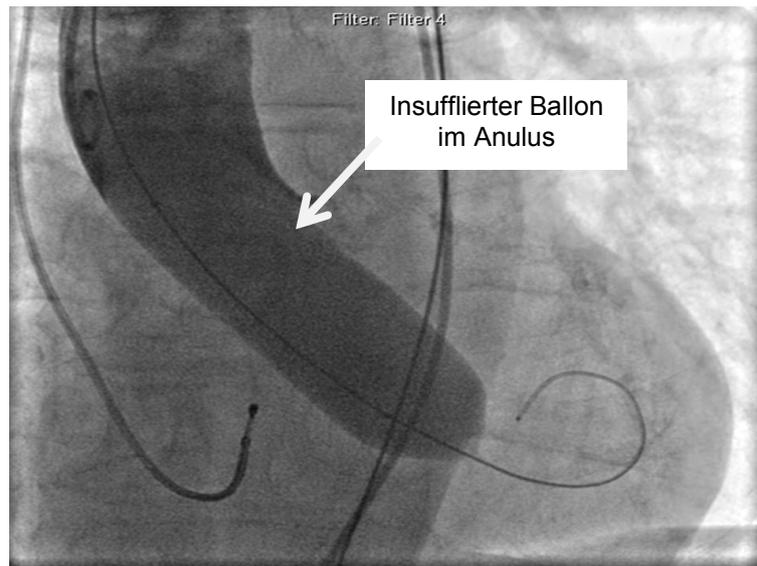
**Abb. 14:** Herzkatheterlabor bei TAVI.

Zunächst wird die linke Femoralarterie über die modifizierte Seldinger-Technik (Vorderwandpunktion) punktiert und eine 6F Schleuse eingeführt. Über diese Schleuse wird ein 6F Pigtailkatheter über einen normalen 0,035'' Koronardraht (GuideRight, Firma St. Jude Medical) in die A. iliaca rechts vorgebracht (cross over Technik). Über den Pigtail-Katheter wird Kontrastmittel appliziert. Dadurch kann die Punktion der rechten Femoralarterie genauer durchgeführt werden, um eine zu proximale oder zu distale Punktion zu vermeiden. Die Lokalisation der rechtsfemorale Punktion wird auf Höhe des Femurkopfes bevorzugt. Nach Punktion der rechten Femoralarterie wird eine

## Methoden

6F Schleuse eingeführt, über die 2 Proglide Verschluss-Systeme vorgelegt werden (Fa. Abbott Vascular Inc., USA). Das Einschwenken eines passageren Schrittmachers in den rechtsventrikulären Apex zur schnellen rechtsventrikulären Stimulation während Valvuloplastie und Prothesenimplantation wird durch Kollegen der Anästhesie gewährleistet.

Über den rechtsfemorale arteriellen Zugang führt der Untersucher zur Klappenpassage einen Amplatz Katheter (AL1) mit einem geraden 0,035'' Standarddraht (89 cm, GuideRight, Firma: St. Jude Medical) über die AS in den linken Ventrikel ein. Dabei ist darauf zu achten, dass der Draht vorsichtig und nicht zu weit in den linken Ventrikel vorgeführt wird, um eine Perforation zu vermeiden. Nach der Klappenpassage erfolgt simultan die hämodynamische Messung (Druck im linken Ventrikel versus Druck in der Aorta ascendens). Es wird der invasive mittlere Druckgradient über der Aortenklappe ermittelt (Abb. 18). Vor der eigentlichen Prothesenimplantation wird eine BAV durchgeführt. Für die BAV wird ein langer steifer 0,035'' Draht (260 cm, Amplatz Super Stiff, Firma Boston Scientific) mit einer Schlaufe im linken Ventrikel platziert. Nach dem Wechsel der arteriellen Schleuse von 6 auf 18-24F (je nach Prothesentyp) kann der BAV-Katheter eingeführt werden. Vor Platzierung des Ballons mittig im kalzifizierten Anulus erfolgt ein Test der rechtsventrikulären Stimulation, dazu sind in der Regel Stimulationsfrequenzen zwischen 180 und 220/min nötig. Der Ballonkatheter wird bis zum nativen Klappenring vorgeschoben und unter rechtsventrikulärer Schrittmacherstimulation (rapid pacing) mit niedrig konzentriertem Kontrastmittel (Imeron 350, 1:4) insuffliert. Der gefüllte und dadurch unter Röntgen-Durchleuchtung sichtbare Ballon drückt die Klappentaschen an die Aortenwand und dehnt sie auf (Abb. 15). Das „rapid pacing“ hat den Zweck, den transvalvulären Blutfluss zu minimieren und damit eine stabile Position des Ballons zu ermöglichen. Sobald der Ballon voll insuffliert ist, kann er zügig wieder desuffliert werden. Wenn die Aufdehnung der Stenose nicht vollständig gelingt, wird diese Prozedur wiederholt. Zur Sicherheit ist ein automatischer Defibrillator während der gesamten Intervention funktionsbereit. Nach erfolgreicher Valvuloplastie wird der Katheter entfernt, der Führungsdraht verbleibt im linken Ventrikel. Die letzte Überprüfung der Prothesengröße erfolgt durch die BAV und Angiographie.



**Abb. 15:** Valvuloplastie der verkalkten AK unter „rapid pacing“ 180/min und gleichzeitiger Durchführung einer Aortographie.

Nun kann die vorbereitete, auf dem Katheter montierte Klappenprothese über den steifen Draht bis zur nativen Aortenklappe unter Röntgendurchleuchtung vorgeschoben werden.

Nach Applikation vom Kontrastmittel über den Pigtail-Katheter und unter Röntgendurchleuchtung sowie nach TEE-Kontrolle kann der Untersucher eine genaue Positionierung im nativen Klappenannulus erzielen. Die CoreValve-Prothese wird so platziert, dass der Länge nach in etwa 1/10 bis 2/10 im linken Ventrikel und 8/10 bis 9/10 in der Aorta liegen (Abb. 16 und 17B). Trennlinie ist die Ebene des nativen Aortenklappenannulus. Das „rapid pacing“ ist bei der Freisetzung der Corevalve-Prothese nicht zwingend erforderlich, erleichtert aber die Platzierung der Prothese. Die Prothese wird nach erneuter KM-Applikation und unter Röntgendurchleuchtung sowie TEE-Kontrolle freigesetzt.

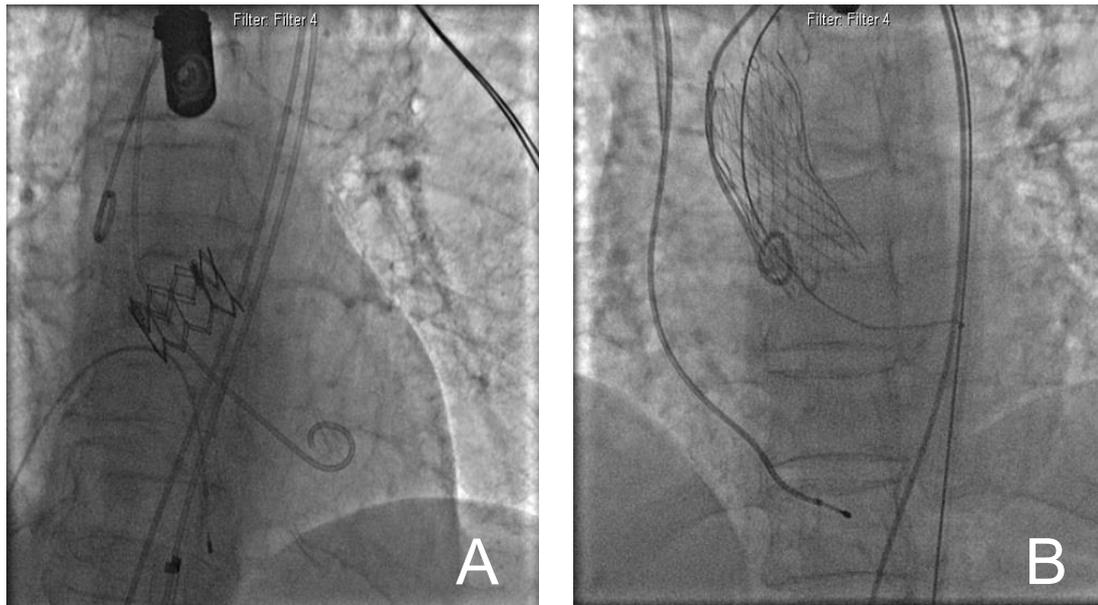


**Abb. 16:** Freisetzung der CoreValve-Prothese, Lagekontrolle mittels Durchleuchtung und KM-Applikation, Trennlinie ist der native Klappenannulus, nach „rapid pacing“ mit 180-220/min wird die Prothese freigesetzt.

Bei den Edwards-Sapien-Prothesen erfolgt dies mittels Insufflation eines Dilatationsballons, auf dem die Klappenprothese zusammengefaltet aufgeklemmt ist. Die CoreValve-Prothesen werden aus dem Einführsystem freigesetzt und expandieren aufgrund der physikalischen Eigenschaften der Metallegierung des Stentgerüsts selbständig.

Direkt nach Prothesenimplantation wird eine Aortographie durchgeführt, um das Ergebnis zu überprüfen. Außerdem erfolgt eine TEE-Kontrolle durch einen erfahrenen Untersucher. Des Weiteren werden hämodynamische Messdaten vor, während und direkt nach Prothesenfreisetzung erhoben. Nach Zusammenschau der erhobenen Befunde (Aortographie, TEE und Hämodynamik) entscheidet der Untersucher, ob eine weitere Intervention (Nachdilatation, zweite Prothese, Repositionierung, etc.) notwendig ist bzw. ob die Prozedur beendet werden kann.

Bei gutem Ergebnis wird das komplette System entfernt. Der rechtsfemorale Zugang wird mittels zuvor gelegtem Proglide-System verschlossen. Der Patient wird auf die Intermediate Care Station zur weiteren Überwachung verlegt.



**Abb. 17:** Freigesetzte Prothesen, Edwards-Sapien (A) und CoreValve (B) unter Röntgendurchleuchtung.

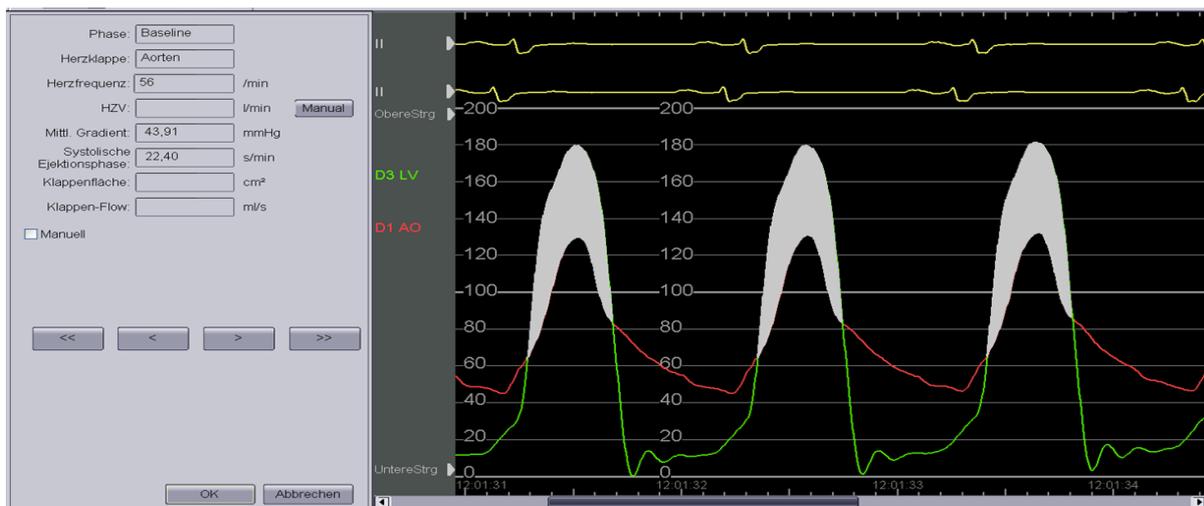
## 2.6 Periprozedurale hämodynamische Messung

### 2.6.1 Messmethodik

Nach Platzierung je eines Pigtail-Katheters in der Aorta und im linken Ventrikel wird mittels flüssigkeitsgefüllter Katheter der invasiv gemessene Druck über einen Druckaufnehmer (Druckmess-set, medex, Firma Smith medical) unter Verwendung des Häodynamik-Programms Mac-Lab (Firma GE, Version Mac-lab 6.8.1, USA) abgeleitet. Vor jeder Messung wird die korrekte Lage der beiden Pigtail-Katheter unter Durchleuchtung kontrolliert. Die Registrierung der Druckkurven erfolgte jeweils nach Spülen der Katheter und Nullabgleich. Es werden simultan die Druckkurven vom linken Ventrikel (pLV) und von der Aorta (pAO) registriert. Die Druckkurven werden online parallel im Herzkatheterlabor am Monitor der Katheteranlage und in der Kanzel abgebildet. Die Messungen werden vom Katheterpersonal in der Kanzel direkt während der Intervention nach Erreichen eines steady-state bei möglichst sauber abgeleiteten Druckkurven-Signalen ohne Schleuderartefakte registriert. Die simultane Anzeige der hämodynamischen Messung am Kathetertisch bietet dem Interventionalisten eine direkte visuelle Abschätzung der laufenden Kurve von Aorten- und Ventrikeldruck.

## Methoden

Die folgenden Messparameter wurden zu jedem Untersuchungszeitpunkt ermittelt: systolischer und diastolischer Aortendruck, systolischer LV-Druck und LVEDP sowie die Druckdifferenz zwischen dem enddiastolischen Aortendruck und dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (pAO-LVEDP). Abbildung 18 zeigt eine Originalregistrierung aus unserem Herzkatheterlabor vor der Prothesenfreisetzung. Dargestellt ist die Druckkurve in der Aorta (rot) und die im LV (grün) gemessene Druckkurve. Die hellgraue Fläche ist proportional dem mittleren Druckgradient über der Aortenklappe.



**Abb. 18:** Originalregistrierung der Hämodynamik-Messung, Mac-Lab-Programm. Dargestellt ist die Aortendruckkurve (rot) und die LV-Druckkurve (grün) vor der Prothesenfreisetzung. Vom Mac-Lab-Programm wird der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe ermittelt (hellgraue Fläche). Links im Bild die automatische Berechnung des mittleren Druckgradient nach manueller Eingabe von Messparametern durch das Personal im Schaltraum(Druckgradient beträgt 44 mmHg).

Für diese Promotionsarbeit wurden nachträglich sämtliche Messwerte offline zu einem späteren Zeitpunkt nach Abschluss der Untersuchung manuell erneut nachgemessen. Dazu wurden die auf MOD gespeicherten Messwerte in eine Mac-Lab-Version eingelesen und manuell nachträglich ausgewertet.

### 2.6.2 Hämodynamische Messzeitpunkte

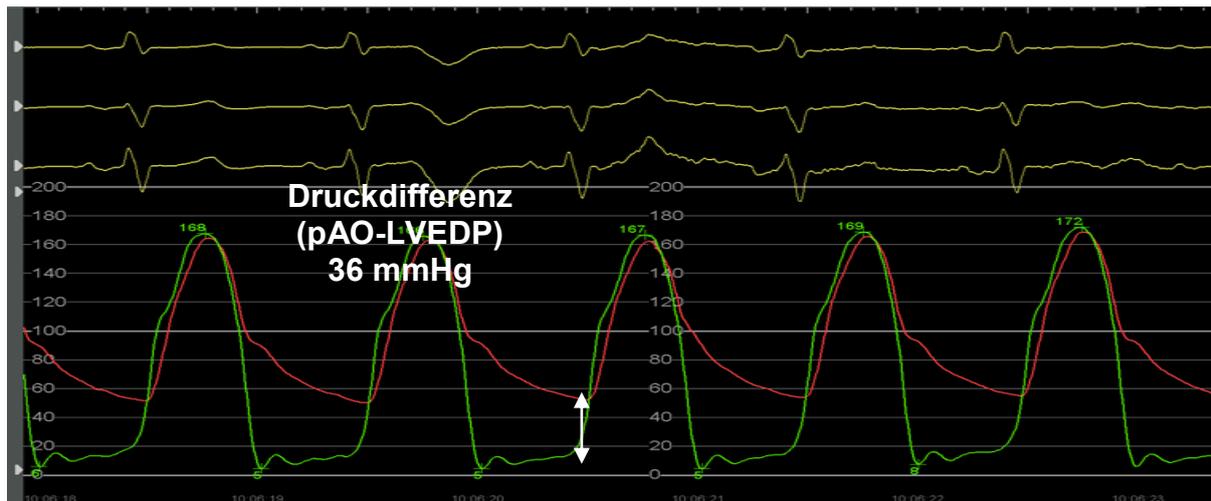
Die hämodynamischen Messdaten wurden jeweils vor, direkt nach Prothesenfreisetzung sowie ggf. nach Nachdilatation erhoben.

Präinterventionell wurde der Druckgradient über der AK zur invasiven Bestätigung des Vorliegens einer hochgradigen AS gemessen. Bei einem mittleren Druckgradient  $> 40$  mmHg über der AK war von einer schweren AS auszugehen.

Die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) wurde zu den genannten Messzeitpunkten bestimmt, mit der Frage, ob die Abschätzung der AI mittels hämodynamischer Messung möglich ist. Bei einer höhergradigen AI kommt es zu einem raschen, annähernden Druckangleich zwischen pAO und LV, so dass die Druckwerte von pAO enddiastolisch und LVEDP nur eine geringe Differenz aufweisen.

Bei einer angiographisch bestimmten AI  $\geq II^\circ$  erfolgte eine sofortige Nachdilatation der Prothese. Direkt nach Nachdilatation wurden die hämodynamischen Messparameter erneut erhoben (syt./diast. Aortendruck, LV-Druck, LVEDP, Druckdifferenz (pAO-LVEDP), mittlerer Druckgradient über AK). Gleichzeitig erfolgte wiederum die Bestimmung der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) mit der Frage, ob eine Abschätzung der AI möglich ist.

Sinning et al. haben den AI-Index zur Einschätzung der AI eingeführt (Sinning et al. 2012). Zu Vergleichszwecken wurde deshalb für alle Messzeitpunkte zusätzlich der AI-Index bestimmt. Dazu war die zusätzlich Registrierung des pAO systolisch erforderlich. Abbildung 19 zeigt eine Originalregistrierung der hämodynamischen Messung aus unserem Herzkatheterlabor. Dargestellt ist die Aortendruckkurve (grün) und die Ventrikeldruckkurve (rot) nach Prothesenfreisetzung. Der weiße Pfeil entspricht der ermittelten Druckdifferenz (pAO-LVEDP) nach der Prothesenfreisetzung und beträgt in diesem Fall 36 mmHg.



**Abb. 19:** Originalregistrierung der Hämodynamik-Messung, Mac-Lab-Programm. Abgebildet sind die Aortendruckkurve (rot) und die LV-kurve (grün) nach Prothesenfreisetzung. Der weiße Pfeil entspricht der gemessenen Druckdifferenz (pAO-LVEDP) nach Prothesenfreisetzung und beträgt in diesem Fall 36 mmHg.

## 2.7 Aortographie

Nach jeder Prothesenfreisetzung und ggf. nach Nachdilatation wurde eine Aortographie durchgeführt. Nach Platzierung des Pigtails unmittelbar auf der Aortenklappenebene wurde über eine KM-Pumpe (18ml/30ml/s, begrenzt auf maximal 600 psi) die gleiche Kontrastmittelmenge appliziert. Die Untersuchung wurde in 20° LAO durchgeführt. Die AI wird angiographisch in 4-Schweregrade nach Krakau und Lapp eingeteilt (Tab. 5).

## 2.8 Periinterventionelle Komplikationen

Nach der aktuellen Studienlage kann die TAVI heute in über 95 % der Fälle erfolgreich mit einer zufriedenstellenden peri- und postinterventionellen Komplikationsrate durchgeführt werden (Leon MB et al. 2010; Gilard M et al. 2012; Généreux P et al. 2012; Gotzman M et al. 2011). Eine der wesentlichen Komplikation ist die relevante Aorteninsuffizienz ( $AI \geq II^\circ$ ).

### 2.8.1 Trans-/paraprothetische Aorteninsuffizienz

Während eine transprothetische AI sehr selten vorkommt ( $< 5\%$ ), ist die paraprothetische AI ( $> 95\%$ ) eine der häufigsten und bedeutsamsten Komplikationen nach TAVI. Mittels transösophagealer Echokardiographie erfolgt die Unterscheidung

paravalvulär/transvalvulär. Die relevante paraprothetische AI ( $AI \geq II^\circ$ ) ist stark mit der 1-Jahres-Mortalität assoziiert (Sinning et al. 2012; Abdel-Wahab M et al. 2011; Tamburino C et al. 2011).

### **2.8.1.1 Therapieoptionen bei höhergradiger AI nach Prothesenfreisetzung**

#### **2.8.1.1.1 Transvalvuläre AI**

Der Pathomechanismus einer transprothetischen AI ist oft durch die Adhäsion der Klappe an den Frame oder durch die mechanische Behinderung des Klappenschlusses durch den noch liegenden transvalvulären Draht bedingt. Diese Ursachen sind in Regel einfach zu beseitigen. Bei nicht entfaltetem Prothesen-Frame kommt es in der Regel nach einer manuellen Manipulation mit dem Koronar-Draht oder nach Nachdilatation zur Entfaltung des Frames. Bei der mechanischen Behinderung durch den Draht zeigt sich im Regelfall ein regelrechter Prothesenschluss nach dem Zurückziehen des Drahtes.

#### **2.8.1.1.2 Valve in valve**

Bei zu tief sitzender Prothese kommt es zu einer hochgradigen paraprothetischen AI, wenn eine Schürze der Prothese durch eine schräge bzw. zu tiefe Implantation unter die Anulusebene gelangt. Durch die Implantation einer 2. Prothese oberhalb der bereits implantierten Prothese (valve in valve) kann eine Reduktion der paraprothetischen AI erzielt werden. Die Implantation einer valve in valve Prothese zur Behandlung einer paraprothetischen AI ist bei malpositionierter Prothese effektiv und sicher (Napodano M et al. 2011).

#### **2.8.1.1.3 Nachdilatation**

Im Unterschied zum konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz wird bei der TAVI-Prozedur die körpereigene AK nicht entfernt, sondern in die Aortenwand gedrückt. Die Nativklappe ist in den meisten Fällen morphologisch stark degenerativ verändert und verkalkt. Bei massiver Verkalkung im Bereich des Aortenannulus kann es deshalb dazu kommen, dass die implantierte Prothese der Aortenwand nicht vollständig anliegt. Daraus resultiert eine paraprothetische AI. In diesem Fall ist eine Nachdilatation der

## *Methoden*

Prothese mit anschließend besserem Wandkontakt eine effektive Methode zur Reduktion der AI.

Ein ungünstiger Winkel (zu schräg bzw. zu flach) zwischen Prothese und Aortenannulus mit konsekutiv nicht ausreichendem Wandkontakt begünstigt das Auftreten einer paraprothetischen AI. Durch die Nachdilatation wird eine Winkelkorrektur und ein besserer Wandkontakt erreicht und dadurch die paraprothetische AI reduziert.

Die Nachdilatation erfolgt wie die primäre Klappenfreisetzung unter „rapid pacing“ (180-220/min). Der Ballonkatheter wird bis zum nativen Klappenring vorgeschoben und unter rechtsventrikulärer Schrittmacherstimulation (rapid pacing) mit niedrig konzentriertem Kontrastmittel (Imeron 350) insuffliert. Der gefüllte und dadurch unter Röntgen-Durchleuchtung sichtbare Ballon drückt die Klappentaschen an die Stentinnenwand und dehnt das Stentgerüst auf. Bei den Edwards-Sapien-Prothesen erfolgt die Nachdilatation mit dem Prothesenballon. Bei den selbstexpandierenden CoreValve-Prothesen wird die Nachdilatation mit einem Ballon VACS II von der Firma OSYPKA, Rheinfelden, Deutschland durchgeführt.

Nach jeder Nachdilatation erfolgt eine Aortographie, um die Reduktion der AI zu beurteilen. Anschließend wurde eine hämodynamische Messung durchgeführt und die oben beschriebenen hämodynamischen Messdaten erhoben.

### **2.8.2 Prothesendislokation**

In seltenen Fällen kommt es bei der Freisetzung der Prothese zur Dislokation in den linken Ventrikel oder in die Aorta ascendens. Im ersten Fall ist eine sofortige Konversion zur konventionellen Operation dringend notwendig. Daher ist die präinterventionelle Vorbereitungsphase bzw. die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den Herzchirurgen von enormer Bedeutung. Die Ursache der Dislokation ist im Regelfall auf eine zu klein ausgewählte, und/oder nicht korrekt platzierte Prothese zurückzuführen (zu hoch oder zu tief). Bei der Dislokation der Prothese in Richtung A. ascendens wird versucht, die Prothese mit dem Kathetersystem zurückzuziehen und im Bereich der A. abdominalis zu implantieren (Ussia GP et al. 2012). Dieses Verfahren gestaltet sich schwierig und kompliziert.

### **2.8.3 Schrittmacher-Pflichtigkeit**

Eine nicht seltene Komplikation nach TAVI ist das Auftreten hochgradiger AV-Blockierungen mit der Indikationsstellung zur Schrittmacherimplantation. Nach der aktuellen Studienlage variiert die Schrittmachernotwendigkeit nach TAVI zwischen 4-33% (Leon MB et al. 2010). Die Schrittmacher-Rate nach CoreValve-Implantationen ist deutlich höher als bei der Verwendung von Edwards-Sapien-Prothesen (24,4 versus 7,4%) (Bagur R et al. 2012). Dies dürfte mit dem Klappengerüst zu erklären sein, welches bei der CoreValve-Prothese bis in den subvalvulären Bereich reicht und damit häufiger das Reizleitungssystem beeinträchtigt. Durch die Anwendung moderner Katheter (AccuTrak™ Katheter) scheint eine bessere Platzierung der CoreValve-Prothese zu gelingen (weniger als 6 mm unter dem Aortenring) und somit kann die Inzidenz der permanenten Schrittmacher-Implantation niedrig gehalten werden (Tchetche D et al. 2012). Das Vorhandensein von präinterventionell vorbestehendem Linksschenkelblock (LSB) und Rechtsschenkelblock (RSB) oder Bradyarrhythmie scheint ein Prädiktor für die peri/postprozedurale Schrittmacher-Rate nach TAVI (Schröter T et al. 2012).

### **2.8.4 Gefäßkomplikation, vaskuläre Blutung**

Durch die Anwendung großkalibriger Kathetersysteme (16F-24F) besteht ein erhöhtes Risiko für zugangsassoziierte Gefäßkomplikationen. Diese Komplikationen werden zum Teil mittels gecovertem Stent, zum anderen Teil offen chirurgisch behandelt. Darüber hinaus kann es bei der Einführung des Kathetersystems zur Dissektion der Iliacalarterie mit resultierender retroperitonealer Blutung kommen. Diese erfordert in den meisten Fällen eine gefäßchirurgische Intervention.

Nach der PARTNER-Studie lag die Gefäßkomplikationenrate in der Kohorte A mit 11,0% bei TAVI-Prozedur gegenüber 3,2% bei der konventionellen Operation höher. Hinsichtlich der Blutungsrate war TAVI dem herzchirurgischen Eingriff überlegen (9,3 versus 19,5%) (Smith CR et al. 2011).

### **2.8.5 Apoplex**

Die TAVI-Prozeduren werden überwiegend bei multimorbiden betagten Patienten durchgeführt, bei denen nicht selten die Aorta verkalkt ist. Darüber hinaus ist die AK bei

diesem Patientenkollektiv schwer verkalkt. Beim Vorschieben des Prothesenkatheters bzw. bei der Valvuloplastie besteht die Gefahr, dass sich Kalk-Plaques von der Gefäßwand bzw. von der Aortenklappe lösen und einen Apoplex resultiert. Nach der PARTNER-Studie in der Kohorte B (Leon MB et al. 2010) lag die Apoplex-Rate nach Edwards-Sapien-Prothesen für einen schweren Schlaganfall nach 30 Tagen bei 5% sowie nach einem Jahr bei 8% und trat damit häufiger als mit der Standardtherapie (1% und 4%) auf. Jedoch erreichten diese Unterschiede keine statistische Signifikanz.

### 2.9 Nachuntersuchung der Patienten

Viele Patienten wurden bei uns regelmäßig nachkontrolliert. Die übrigen Patienten wurden im Oktober 2012 mittels telefonischer Befragung nachuntersucht. Dabei wurden die Mortalität und das Vorliegen eines Schlaganfalles ermittelt.

### 2.10 Statistik

Kontinuierliche Variablen wurden bei Normalverteilung als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben, andernfalls als Median plus 95% Konfidenzintervall. Normalverteilung wurde mittels Kolmogoroff-Smirnow-Test geprüft. Kategorisierte Variable wurden als absolute Zahlen und relative Häufigkeit angegeben. Vergleiche zwischen Gruppen wurden mittels Wilcoxon-Test durchgeführt ( $p < 0.05$  signifikant). Bei wiederholten Messungen wurde zum Gruppenvergleich die Tukey Honest Significant (HSD) Method verwendet. Dabei erfolgte vorher ein Test auf vorliegende Normalverteilung.

Für den Vergleich der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) und des AI-Index mit der angiographisch bestimmten AI wurde eine 2\*2 Matrix-Statistik verwendet und eine ROC-Analyse (receiver operating characteristics) durchgeführt. Goldstandard für die ROC-Analyse war die angiographisch bestimmte  $AI \geq II^\circ$ . Die Schwellenwerte für die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) und den AI-Index wurden mittels der maximalen accuracy festgelegt.

Die accuracy wurde anhand der folgenden Formel bestimmt:

$$accuracy = \frac{\text{richtig positiv} + \text{richtig negativ}}{\text{Stichprobengröße}}$$

## *Methoden*

Die Flächen unter verschiedenen ROC-Kurven (AUC) wurden mittels Hanley und McNeil-Test miteinander verglichen.

Bezüglich des Langzeitverlaufs wurde eine Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Endpunkt war dabei die Gesamtmortalität. Die Subgruppen mit unterschiedlicher AI wurden mittels Log-rank-Test miteinander verglichen.

Für die statistischen Berechnungen wurde die Open-source-Software „R“ Version 2.12.1 (R Foundation for Statistical Computing, Wien) verwendet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Daten

Die demographischen Daten sind in Tabelle 6 aufgelistet. Es handelt sich um ein typisches Hochrisikokollektiv für die Implantation von TAVI vergleichbar mit anderen Publikationen (Smith CR et al. 2011; Zahn R et al. 2011; Gilard M et al. 2012). Das mittlere Alter der Patienten lag bei  $(81 \pm 5,66)$  Jahren. Der mittlere logistische EuroSCORE war mit 20% relativ hoch als Hinweis auf das hohe OP-Risiko im Hinblick auf eine konventionelle Aortenklappenoperation. 34 Patienten hatten eine hochgradig eingeschränkte LVEF mit low-gradient-AS. Diese wurde mittels Dobutamin Stress-Echokardiographie verifiziert.

**Tab. 6:** Demographische Daten der Patienten vor TAVI

| Parameter                          |                      | n(%)<br>[Mittel $\pm$ sd]<br>{Median(95%KI)} |
|------------------------------------|----------------------|--|
| Alter                              | (Jahre)              | [81 $\pm$ 6]                                 |
| Geschlecht w/m                     | n(%)                 | 108(54%)/92(46%)                             |
| Logistischer EuroSCORE             | %                    | [20 $\pm$ 13]                                |
| Diabetes mellitus Typ 2            | n(%)                 | 75 (37%)                                     |
| Serum Kreatinin                    | (mmol/l)             | [108 $\pm$ 45]                               |
| MDRD-GFR                           | (ml/min)             | [60 $\pm$ 25]                                |
| GFR < 90 ml/min                    | n(%)                 | 163 (81%)                                    |
| GFR < 30 ml/min                    | n(%)                 | 37 (19%)                                     |
| Dialyse                            | n(%)                 | 4 (2%)                                       |
| NT-proBNP                          | (pg/ml)              | {3839(2816-4816)}                            |
| Kombiniertes Aortenvitium vor TAVI |                      | 69 (34%)                                     |
| AI $\geq$ II°                      | n(%)                 | 11 (5%)                                      |
| AI I°                              | n(%)                 | 57 (28%)                                     |
| Reine Aortenstenose                | n(%)                 | 132 (66%)                                    |
| Mittlerer Druckgradient über AK    | (mmHg)               |  |
| für LVEF > 35%                     |                      | [43 $\pm$ 16]                                |
| für LVEF $\leq$ 35%                |                      | [26 $\pm$ 4]                                 |
| KHK                                | n(%)                 | 78 (39%)                                     |
| Aorto-koronare Bypass-OP           | n(%)                 | 19 (9%)                                      |
| Ausschluss KHK                     | n(%)                 | 122 (61%)                                    |
| LVEF $\leq$ 35%                    | n(%)                 | 34 (17%)                                     |
| LVEF > 35%                         | n(%)                 | 166 (83%)                                    |
| BMI                                | (kg/m <sup>2</sup> ) | [27 $\pm$ 5]                                 |
| Anteil der Prothesentypen          |                      |  |
| Edwards-Sapien                     | n(%)                 | 50(25%)                                      |
| Medtronic Corevalve                | n(%)                 | 150(75%)                                     |



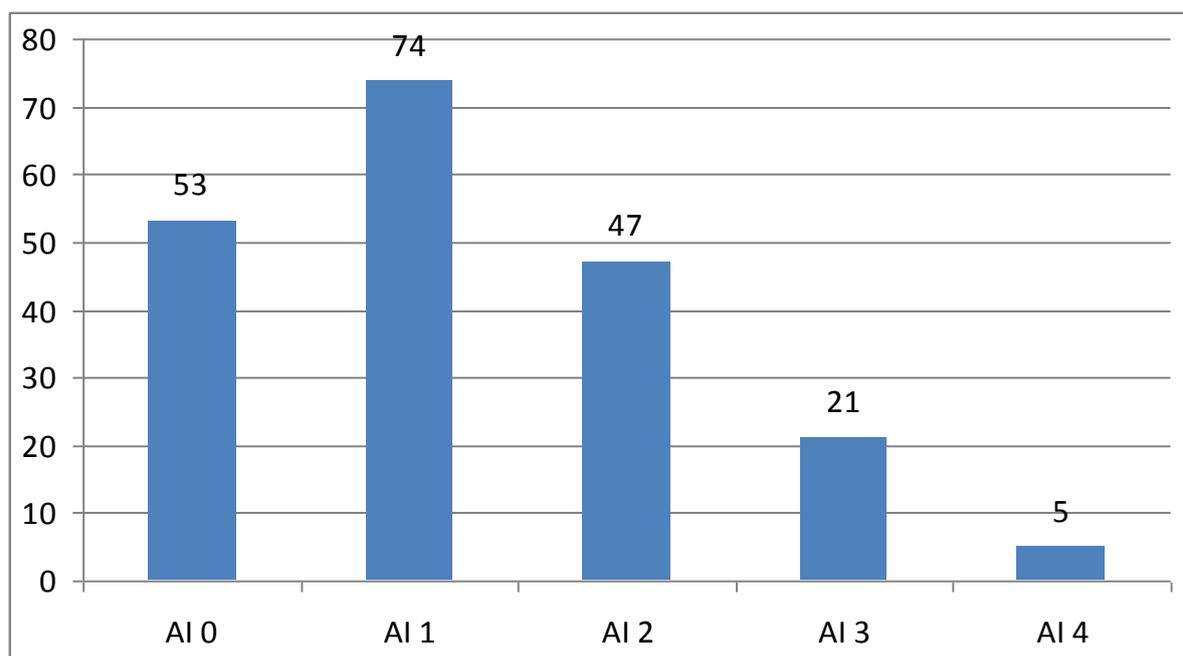
### 3.3 Aorteninsuffizienz nach TAVI

Eine wesentliche Komplikation nach TAVI stellt die paraprothetische AI dar. Die AI wurde anhand angiographischer Kriterien direkt nach Prothesenfreisetzung quantifiziert. Zeitgleich erfolgte parallel auch die Untersuchung der AI mittels TEE.

#### 3.3.1 Häufigkeit der Aorteninsuffizienz

Die Häufigkeiten und die Verteilung der angiographisch bestimmten AI direkt nach Prothesenfreisetzung sind in Abbildung 20 dargestellt. Angiographisch ließ sich bei 53 Patienten (26%) keinerlei AI (0°) nachweisen. Bei 74 Patienten (37%) fand sich eine leichtgradige AI (I°), die jedoch keine weiteren therapeutischen Maßnahmen erforderte. Eine höhergradige therapiebedürftige AI  $\geq$  II° trat bei n=73 (36%) auf.

Davon hatten 47 Patienten (23%) eine AI II°. 21 Patienten (10%) hatten eine AI III° nach Prothesenfreisetzung und bei 5 Patienten (2%) beobachtete man eine AI IV°.



**Abb. 20:** Häufigkeitsverteilung der angiographisch bestimmten AI direkt nach Prothesenfreisetzung. 53 (26%) Pat. hatten keine AI, 74 Pat. (37%) eine AI I°, 47 (23%) Pat. eine AI II°, 21 Pat. (10%) eine AI III° und 5 Pat. (2%) eine AI IV°.

### **3.3.2 Nachbehandlungsmaßnahmen bei relevanter Aorteninsuffizienz**

Bei den Patienten mit einer angiographischen nachgewiesenen AI  $\geq$  II° wurde eine Nachbehandlung durch Nachdilatation der Prothese (n=67) oder bei inkorrekt Prothesenlage durch Implantation einer zweiten Prothese (valve in valve, n=6) umgehend nach angiographischer Darstellung und Messung der Hämodynamik durchgeführt.

Lediglich bei 12 Patienten ließ sich keine relevante AI-Reduktion erzielen. Es bestand auch nach der Nachbehandlung mittels Nachdilatation (n=11) oder valve in valve (n=1) eine höhergradige AI  $\geq$  II° fort. Die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) betrug bei diesen Patienten im Mittel  $22 \pm 12$  mmHg (Abb. 23A und 25) und der AI-Index  $19 \pm 9\%$  (Abb. 23B und 26). Von den ursprünglichen 200, mittels TAVI behandelten Patienten, haben also insgesamt 12 Patienten (6%) eine AI  $\geq$  II° am Ende zurückbehalten. Bezogen auf die Anzahl der 73 Nachbehandlungsmaßnahmen waren lediglich 16% im Hinblick auf eine Persistenz der AI nicht erfolgreich.

#### **3.3.2.1 Nachdilatation**

Die Nachdilatation der Prothese erfolgte unmittelbar im Anschluss an die Feststellung einer relevanten AI  $\geq$  II° mittels kathetergestütztem Ballon unter „rapid pacing“ (180-220/min). Die Nachdilatation der Prothese wurde bei insgesamt 67 Patienten durchgeführt. Bei den meisten Patienten konnte eine deutliche Reduktion der AI  $<$  II° erreicht werden. Lediglich bei 11 Patienten bestand eine relevante AI  $\geq$  II° auch nach Nachdilatation fort. Als Ursache fand sich echokardiographisch meistens eine massive Verkalkung im Bereich des Aortenannulus und damit ein anatomische unzureichende Platzierbarkeit der Prothese. Von diesen Patienten mit fortbestehender relevanter AI wurde einer mit einer AI III-IV° umgehend konventionell offen chirurgisch operiert. Die anderen 10 Patienten wurden nach Hause entlassen.

#### **3.3.2.2 Valve in valve**

Bei 6 Patienten wurde eine zweite Prothese (valve in valve) implantiert. Ursächlich war eine relevante paraprothetische AI bei malpositionierter Prothese. Die einzelnen Behandlungsfälle sind in Tabelle 8 aufgelistet.

**Tab. 8:** Falldarstellung der 6 Implantationen einer zweiten Prothese (valve in valve)

| Fall             | Beschreibung   |
|------------------|--|
| 9                | Zweite Prothese (valve in valve) in zweiter Sitzung eingesetzt. Da es sich um einen der ersten implantierten Patienten handelt, war das Procedere nach Diagnose einer relevanten AI noch nicht standardisiert und es gab noch keine sicheren Erfahrungen im Handling einer relevanten paraprothetischen AI. Deshalb wurde die Entscheidung zur Implantation einer zweiten Prothese erst im Verlauf in einem Zweiteingriff getroffen. |
| 89<br>und<br>90  | Prothese zu hoch implantiert. Wegen der Prothesenmalposition mit resultierender relevanter paraprothetischer AI Entscheidung zur sofortigen Implantation einer zweiten Prothese (valve in valve).  |
| 94               | Vorbestehender biologischer AKE. Malposition der ersten mittels TAVI freigesetzten Prothese mit resultierender relevanter paraprothetischer AI. Deshalb sofortige Implantation einer zweiten Prothese (valve in valve).  |
| 97<br>und<br>106 | Prothese zu tief implantiert. Resultierende relevante paraprothetische AI. Entscheidung zur Implantation einer zweiten Prothese direkt im Anschluß an die erste Prothese.  |

Nach Implantation der zweiten Prothese konnte bei 5 Patienten eine deutliche Reduktion der AI ( $AI < II^\circ$ ) erzielt werden. Lediglich bei einer Patientin bestand eine relevante  $AI \geq II^\circ$  auch nach Implantation der zweiten Prothese fort.

### 3.3.2.3 Komplikationen nach Nachbehandlungsmaßnahmen

Es ist derzeit Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion, inwieweit Nachbehandlungsmaßnahmen die Häufigkeit von peri/postinterventionellen Apoplex nach TAVI erhöhen. In der gesamten untersuchten Kohorte kam es bei insgesamt 6 Patienten (3%) zu Apoplex-Ereignissen (Tab. 7). Davon waren bei einem Patienten (1,4% von 73 Patienten) Nachbehandlungsmaßnahmen vorausgegangen. Die übrigen 5 Apoplex-Ereignisse (4% von 127 Patienten) traten bei Patienten auf, die keine Nachbehandlungsmaßnahmen erhielten. Eine Häufung von Apoplex nach Nachdilatation bzw. valve in valve kann in unserer Kohorte nicht beobachtet werden.

### 3.4 Intraprozedurale hämodynamische Messung

Hämodynamische Messdaten wurden vor, direkt nach Prothesenfreisetzung sowie ggf. nach Nachbehandlung mittels Nachdilatation oder Implantation einer zweiten Prothese erhoben.

Die hämodynamischen Messungen wurden jeweils über 6 konsekutive arrhythmiefreie Herzaktionen gemittelt. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

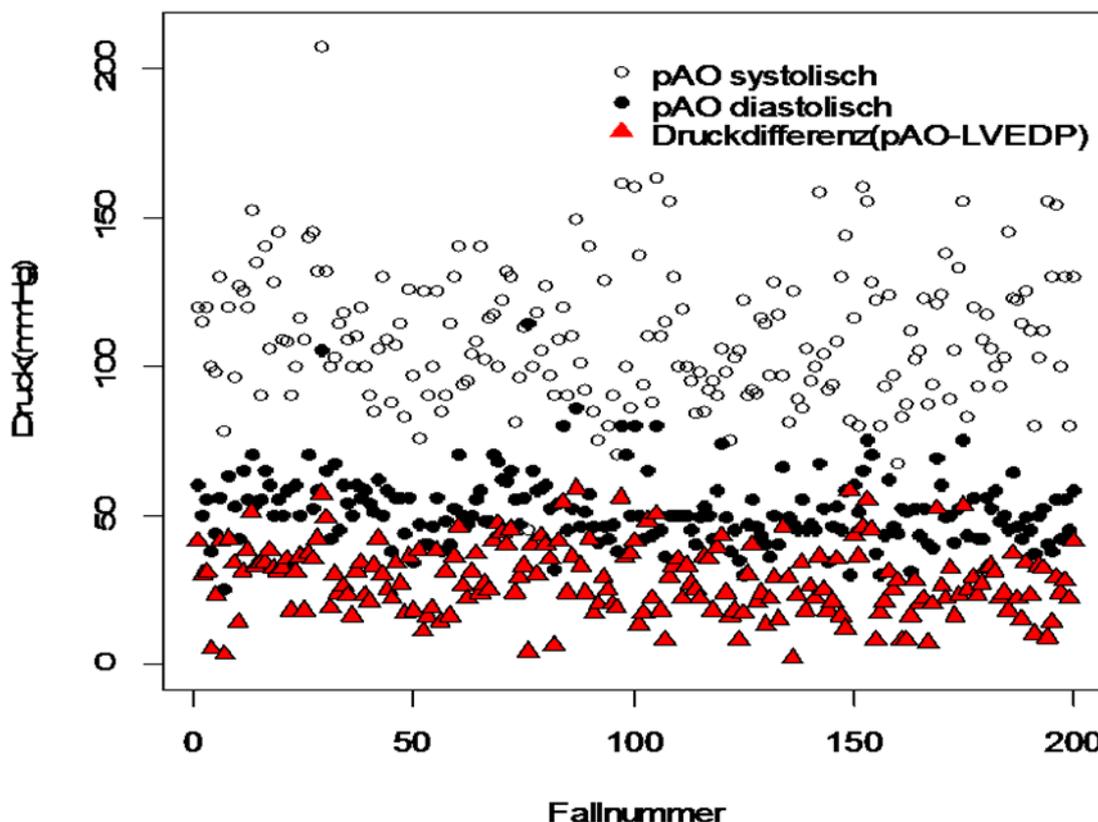
**Tab. 9:** *Hämodynamische Messungen vor, nach Prothesenfreisetzung und nach Nachbehandlung*

| Parameter                                  | Vor Prothesenfreisetzung | Nach Prothesenfreisetzung |          | Nach Nachbehandlung (Nachdilatation bzw. valve in valve) |          |
|--|--------------------------|---------------------------|----------|--|----------|
|  |                          | AI < II°                  | AI ≥ II° | AI < II°   | AI ≥ II° |
| <b>pAO systolisch (mmHg)</b>               | 110 ± 20                 | 132 ± 25                  | 117 ± 21 | 120 ± 20   | 116 ± 22 |
| <b>pAO diastolisch (mmHg)</b>              | 52 ± 11                  | 55 ± 10                   | 43 ± 10  | 52 ± 10  | 47 ± 9   |
| <b>Mittlerer Druckgradient AK (mmHg)</b>   | 43 ± 16                  | 7 ± 5                     | 8 ± 5    | 7 ± 4  | 8 ± 4    |
| <b>LVEDP (mmHg)</b>                        | 14 ± 6                   | 16 ± 5                    | 25 ± 8   | 18 ± 5   | 24 ± 6   |
| <b>Druckdifferenz (pAO-LVEDP) (mmHg)</b>   | 38 ± 12                  | 38 ± 10                   | 17 ± 12  | 34 ± 11  | 22 ± 12  |
| <b>Aorteninsuffizienz-index (AI-Index)</b> | 35 ± 17                  | 29 ± 7                    | 15 ± 10  | 29 ± 9   | 19 ± 9   |

### 3.4.1 Hämodynamische Messung vor Prothesenimplantation

Vor Prothesenimplantation wurde nach Sondierung der Aortenklappe der mittlere Druckgradient über der AK und die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) ermittelt. Der mittlere invasiv gemessene Druckgradient über der AK betrug bei Pat. mit einer LVEF > 35%  $43 \pm 16$  mmHg. In 34 Fällen fand sich eine low-gradient-AS (LVEF < 35%) mit einem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe von  $26 \pm 4$  mmHg (Tab. 6). Die Diagnose einer low-gradient-AS bei hochgradig eingeschränkter LVEF wurde in allen Fällen mittels Dobutamin Stress-Echokardiographie präinterventionell gesichert.

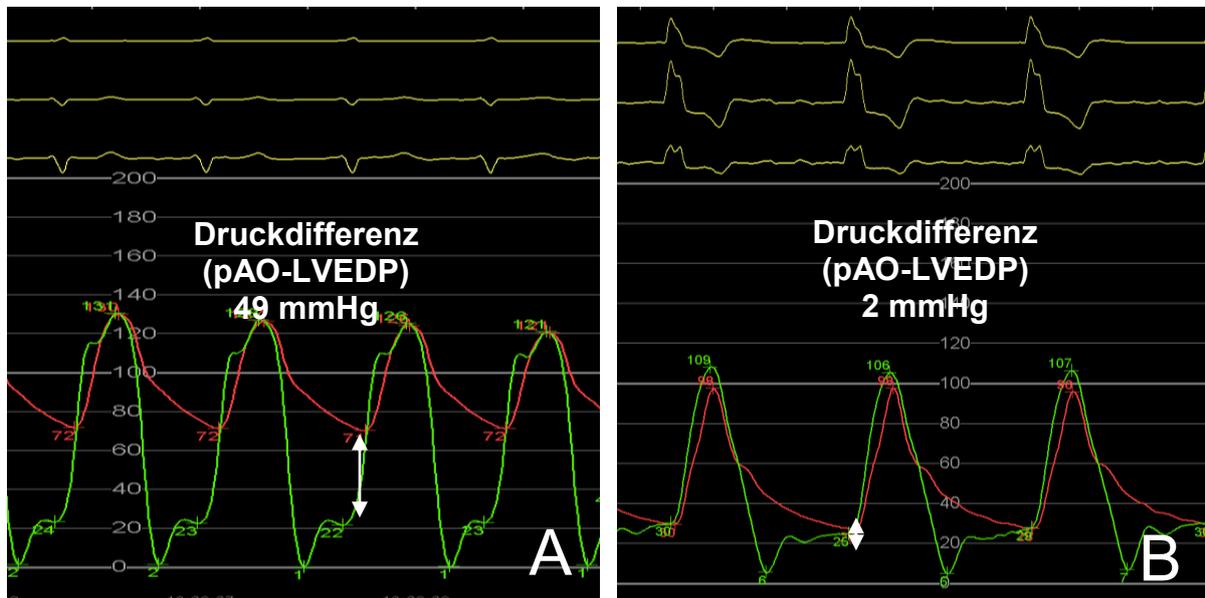
Abbildung 21 zeigt die Bandbreite der gemessenen systolischen und diastolischen Aortendrucke und der ermittelten Druckdifferenz (pAO-LVEDP) für alle untersuchten 200 Patienten.



**Abb. 21:** Darstellung der hämodynamischen Messungen vor Prothesenimplantation: Aortendruck pAO systolisch, pAO diastolisch und Druckdifferenz (pAO-LVEDP) für die 200 konsekutiv untersuchten Patienten. Die Abbildung verdeutlicht die aufgetretene Schwankungsbreite bei den hämodynamischen Messungen vor Prothesenimplantation.

### 3.4.2 Hämodynamische Messung direkt nach Prothesenfreisetzung

Die nächste hämodynamische Messung erfolgte direkt nach Freisetzung der Prothese. Abbildung 22 zeigt Beispiele der hämodynamischen Messung bei einem Patienten ohne (A) und mit (B) angiographisch höhergradiger AI. Bei angiographisch fehlender AI ist die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) mit 49 mmHg hoch (A). Im Gegensatz dazu findet sich bei einer angiographisch hochgradigen AI nahezu eine Druckangleichung zwischen LVEDP und pAO am Ende der Diastole. Die ermittelte Druckdifferenz (pAO-LVEDP) betrug lediglich noch 2 mmHg (B). In der durchgeführten Aortographie zeigte sich eine sofortige und komplette Kontrastierung des gesamten linken Ventrikels innerhalb von 1 - 2 Herzaktionen mit Zunahme der Kontrastierung mit jeder Herzaktion. Die Kontrastmitteldichte war höher als in der A. ascendens (Abb. 22C).

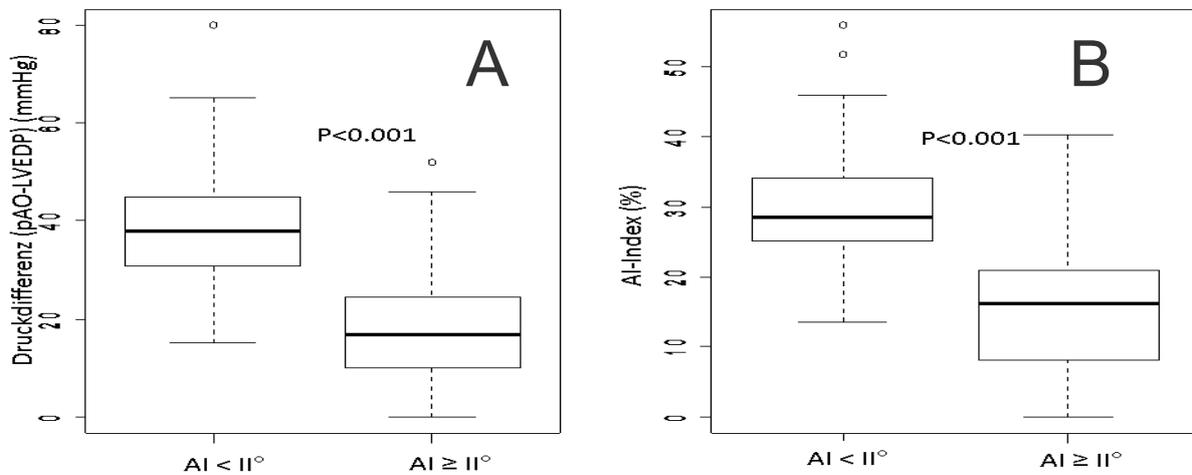


**Abb. 22:** Einzelbeispiele der Originalregistrierung der Hämodynamik nach Prothesenfreisetzung im Herzkatheterlabor (Mac-Lab-Programm, grün Ventrikeldruckkurve, rot Aortendruckkurve, gelb EKG-Signal). Bei fehlender AI findet sich eine Druckdifferenz (pAO-LVEDP) von 49 mmHg (Abb. 22A, weißer Pfeil). Bei hochgradiger AI III-IV° zeigt die Originalregistrierung eine annähernd Angleichung der grünen Ventrikeldruckkurve und der roten Aortendruckkurve am Ende der Diastole. Die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) beträgt noch lediglich 2 mmHg (Abb. 22B, Pfeil). Begleitend besteht ein AV-Block III°.



**Abb. 22 C:** Aortographie bei AI IV°, sofortige und komplette Kontrastierung des gesamten linken Ventrikels innerhalb von 1-2 Herzaktionen mit Zunahme der Kontrastierung mit jeder Herzaktion. Die Kontrastmitteldichte im linken Ventrikel ist höher als in der A. ascendens.

Bei einer angiographisch bestimmten AI  $\geq$  II° nach Prothesenfreisetzung lag die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) im Mittel bei  $17 \pm 12$  mmHg. Ohne bzw. bei einer angiographischen AI 0-I° betrug dagegen die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) im Mittel  $38 \pm 10$  mmHg (Abb. 23A). Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war statistisch signifikant ( $p < 0.001$ ). Der parallel zur Druckdifferenz (pAO-LVEDP) ebenfalls ermittelte AI-Index betrug bei AI  $<$  II°  $29 \pm 7$  % und bei AI  $\geq$  II°  $15 \pm 10$  % (Tab. 9, Abb. 23B,  $p < 0.001$ ).



**Abb. 23:** Boxplot-Darstellung der Druckdifferenzen (pAO-LVEDP)(A) und AI-Indices (B) direkt nach Prothesenfreisetzung für unterschiedliche Schweregrade der AI. Die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) lag bei Pat. mit AI < II° im Mittel bei 38 mmHg (n=127) und bei AI ≥ II° 17 mmHg (n=73, Abb. 23A). Der AI-Index betrug bei AI < II° 29% (n=127) und bei AI ≥ II° 15% (n=73), Abb. 23 (B).

### 3.4.3 Hämodynamische Messung nach Nachbehandlungsmaßnahmen

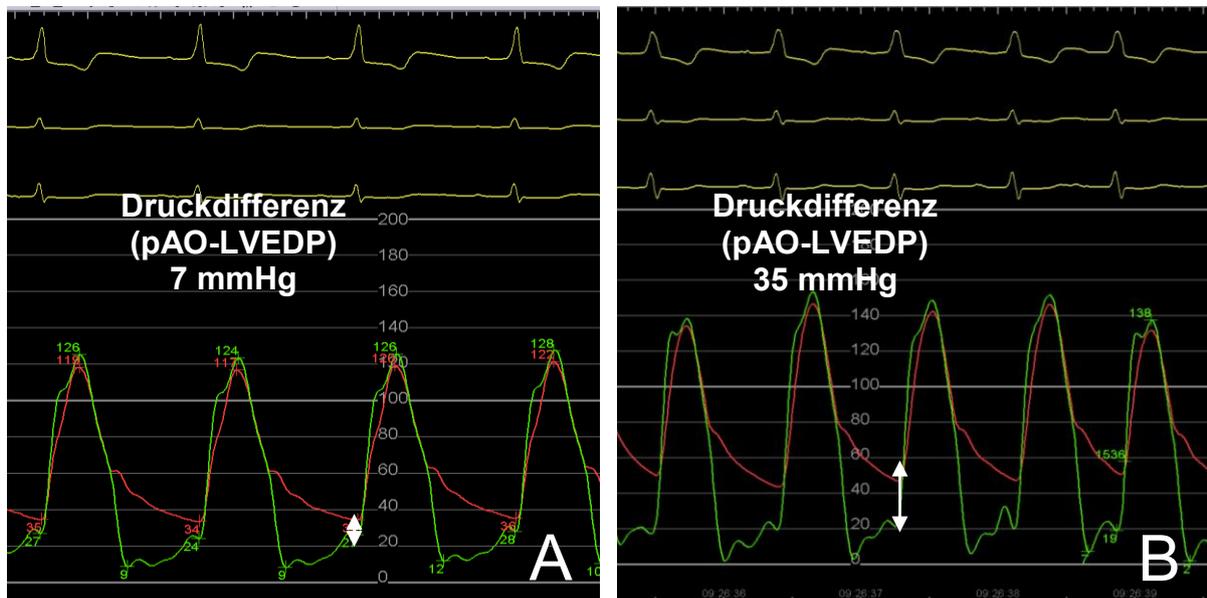
Im Anschluss an die initiale angiographische Darstellung und Messung der Hämodynamik wurde bei den 73 Patienten mit relevanter AI ≥ II° die Indikation zur sofortigen Einleitung von Nachbehandlungsmaßnahmen (Nachdilatation bzw. valve in valve) der Prothese gestellt. Für die Einschätzung der hämodynamischen Relevanz der AI haben wir uns an der Aortographie als Goldstandard orientiert. Die hämodynamisch gemessene Druckdifferenz (pAO-LVEDP) wurde im Laufe der Zeit und mit zunehmender Erfahrung ein zusätzlich verwendetes Kriterium zur Einschätzung der AI im Hinblick auf die Indikationsstellung für Nachbehandlungsmaßnahmen. Patienten mit einer relevanten hochgradigen AI sind im Einzelfall hämodynamisch deutlich kompromittiert, so dass die sofortige Nachbehandlung zur Stabilisierung der Kreislagsituation als Notfall-Eingriff ohne Zeitverzug notwendig sein kann.

Die gemessene Hämodynamik im Rahmen von Nachbehandlungsmaßnahmen ist im nachstehenden Fallbeispiel exemplarisch dargestellt (Abb. 24). Bei diesem Pat. zeigte

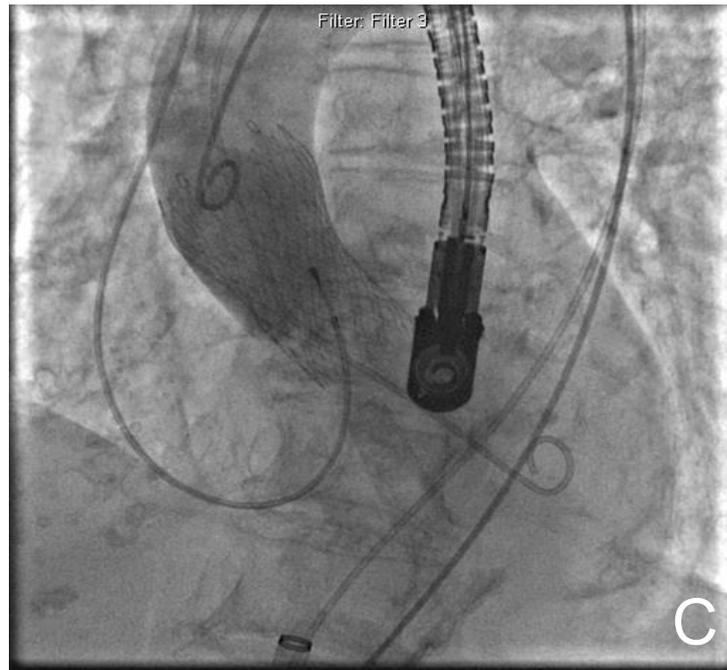
## Ergebnisse

sich nach der Prothesenfreisetzung angiographisch eine hochgradige AI. Der LVEDP und der diastolische Aortendruck waren annähernd gleich (Abb. 24A).

Angiographisch wurde eine signifikante Reduktion der AI nach Nachdilatation der Prothese festgestellt. Es zeigte sich eine minimale Kontrastmittelregurgitation in den linksventrikulären Ausflusstrakt ohne komplette Anfärbung des linksventrikulären Kavums (Abb. 24C). Es konnte eine deutliche Zunahme der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) auf 35 mmHg beobachtet werden (Abb. 24B).

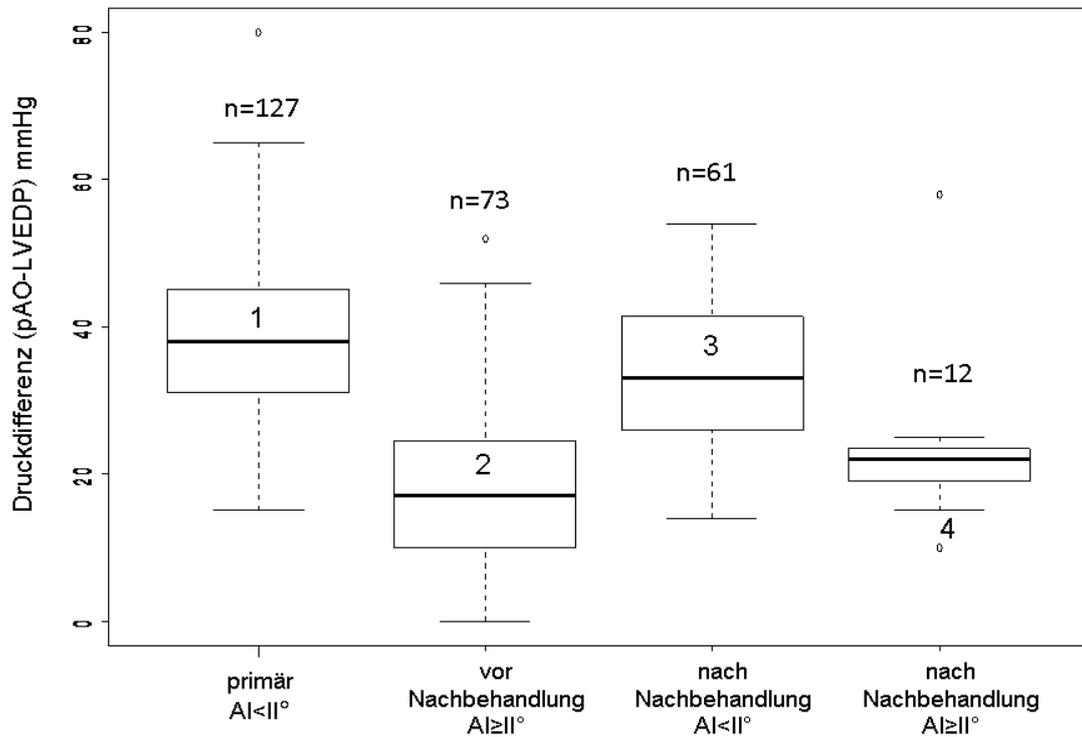


**Abb. 24:** Einzelbeispiele der Originalregistrierung der Hämodynamik nach Prothesenfreisetzung im Herzkatheterlabor (Mac-Lab-Programm, grün Ventrikeldruckkurve, rot Aortendruckkurve, gelb EKG-Signal). Bei hochgradiger AI III-IV° zeigt die Originalregistrierung eine Annäherung der Ventrikeldruckkurve (grün) und der Aortendruckkurve (rot) am Ende der Diastole (A). Die Druckdifferenz beträgt lediglich 7 mmHg. Es kommt zu einem Anstieg der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) auf 35mmHg (weißer Pfeil) nach Nachdilatation (B).

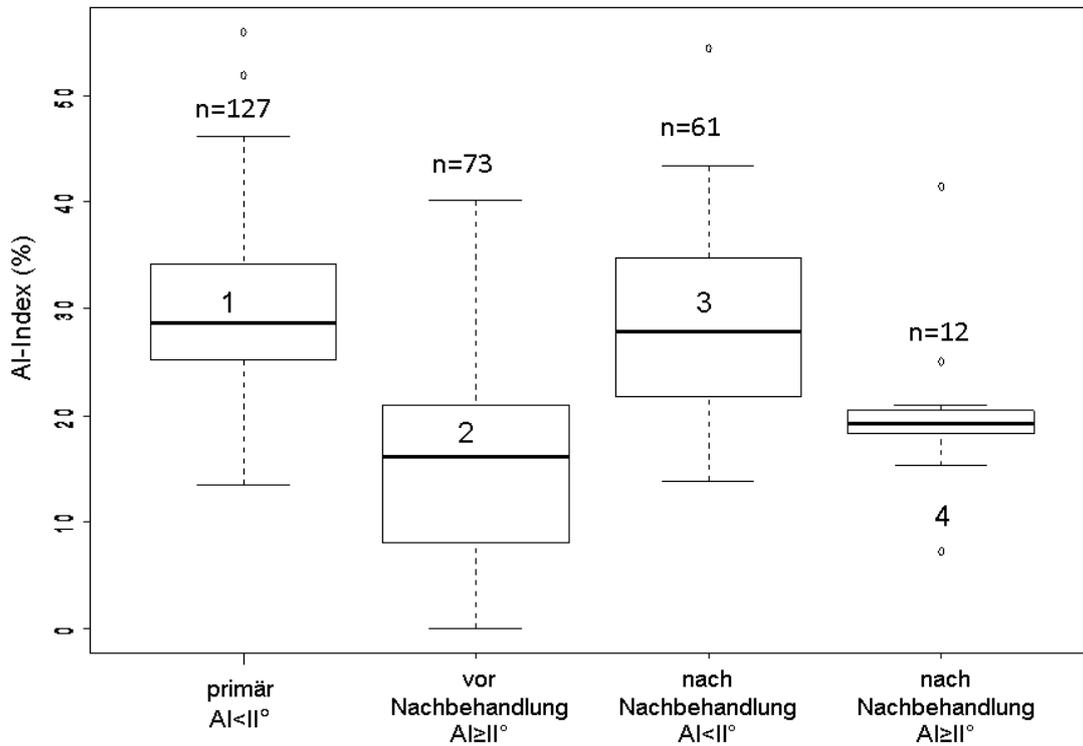


**Abb. 24 C:** Aortographie nach Nachdilatation der Prothese, AI I°, es zeigt sich eine minimale Kontrastmittelregurgitation in den linksventrikulären Ausflusstrakt ohne komplette Anfärbung des linksventrikulären Kavums.

Abbildungen 25 und 26 zeigen die Boxplots für die Druckdifferenzen (pAO-LVEDP) und die AI-Indices nach Prothesenfreisetzung und nach Nachbehandlung in Abhängigkeit von dem Ausmaß der paraprothetischen AI für das gesamte Kollektiv. Bei 73 Pat. wurde angiographisch eine AI  $\geq$  II° verifiziert. Die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) war bei diesen Pat. im Mittel mit  $17 \pm 12$  mmHg niedrig. Der AI-Index betrug  $15 \pm 10\%$ . Nach Nachbehandlungsmaßnahmen konnte bei 61 Patienten eine deutliche Reduktion der AI erreicht werden. Bei dieser Patientengruppe lag die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) nach Nachbehandlungsmaßnahmen im Mittel bei  $34 \pm 11$ mmHg (Abb. 25) und der AI-Index bei  $29 \pm 9\%$  (Abb. 26). Lediglich bei 12 Patienten ließ sich keine relevante AI-Reduktion erzielen. Es bestand auch nach der Nachbehandlung mittels Nachdilatation (n=11) oder Valve in valve (n=1) eine höhergradige AI  $\geq$  II° fort. Die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) betrug bei diesen Patienten im Mittel  $22 \pm 12$  mmHg (Abb. 25) und der AI-Index  $19 \pm 9\%$  (Abb. 26).



**Abb. 25:** Druckdifferenz (pAO-LVEDP) vor und nach Nachbehandlung. Bei 127 Pat. ohne relevante AI (AI 0-1°) beträgt die Druckdifferenz 38mmHg im Mittel. Bei 73 Pat. mit einer AI  $\geq$  11° liegt die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) bei 17mmHg im Mittel. Nach Nachbehandlungsmaßnahmen der Prothese beobachtet man bei 61 Pat. eine deutliche Zunahme der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) auf 37mmHg im Mittel. Bei 12 Pat. lässt sich ein minimaler Anstieg der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) auf 21mmHg im Mittel feststellen.



**Abb. 26:** AI-Index vor und nach Nachbehandlungsmaßnahmen (Nachdilatation bzw. valve in valve). Bei 127 Pat. ohne relevante AI (AI 0-I°) beträgt der AI-Index 29% im Mittel. Bei 73 Pat. mit einer AI  $\geq$  II° liegt der AI-Index bei 15% im Mittel. Nach Nachbehandlungsmaßnahmen der Prothese beobachtet man bei 61 Pat. eine deutliche Zunahme des AI-Index auf 29% im Mittel. Bei 12 Pat. lässt sich ein leichter Anstieg des AI-Index auf 19% feststellen.

Die statistischen Signifikanzen und die mittleren Abweichungen der Mittelwerte sind in Tabelle 10 für die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) und in Tabelle 11 für den AI-Index dargestellt. Der durchgeführte Tukey-HSD-Test erlaubt multiple Vergleiche zwischen den einzelnen verbundenen Stichproben zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten. Bei angiographischem Nachweis einer relevanten AI fanden sich signifikant geringere Druckdifferenzen (pAO-LVEDP) und geringere AI-Indizes, sowohl primär direkt nach Prothesenfreisetzung als auch nach Nachdilatation der Prothese. Für die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) war der Mittelwert zwischen 12-19 mmHg signifikant höher, wenn angiographisch eine geringe AI  $<$  II° vorlag, als wenn eine höhergradige AI  $\geq$  II° bestand. Für den AI-Index bestand der Unterschied in den Mittelwerten zwischen 9,5-13%.

**Tab. 10:** Untersuchung der statistischen Signifikanz und der ermittelten Abweichungen bzgl. der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) zu den verschiedenen Messzeitpunkten in Abhängigkeit von der angiographisch bestimmten AI. Tukey Honest Signifikant (HSD) Method

| Angio-graphisch         | Primär AI < II°                                |        | Primär AI ≥ II°                                |        | Nachbehandlung AI < II°                        |       |
|-------------------------|--|--------|--|--------|--|-------|
|                         | Druckdifferenz (pAO-LVEDP) (95%KI) Median mmHg | P      | Druckdifferenz (pAO-LVEDP) (95%KI) Median mmHg | p      | Druckdifferenz (pAO-LVEDP) (95%KI) Median mmHg | p     |
| Primär AI ≥ II°         | -19 mmHg (-24--15)                             | <0.001 |  |        |  |       |
| Nachbehandlung AI < II° | -4.2 mmHg (-9.1-0.7)                           | 0.125  | 15.7 mmHg (10.4-21)                            | <0.001 |  |       |
| Nachbehandlung AI ≥ II° | -16.3 mmHg (-25—7.5)                           | <0.001 | 3.6 mmHg (-5.5-12.6)                           | 0.738  | -12.2 mmHg (-21.5—2.8)                         | 0.005 |

Im Einzelnen ist bei angiographisch primär gutem Ergebnis mit AI < II° die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) mit im Median um 19 mmHg signifikant größer als bei angiographisch AI ≥ II° (Vergleich von Boxplot 1 und 2 Abb. 25). Im Gegensatz dazu ist der Unterschied in der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) bei primär gutem Ergebnis (AI < II°) und gutem Ergebnis nach Nachdilatation mit 4,2 mmHg gering und nicht signifikant (Vergleich von Boxplot 1 und 3 in Abb. 25). Dies bedeutet, dass durch eine Nachdilatation eine annähernd vergleichbare Druckdifferenz (pAO-LVEDP) wie bei primär gutem Ergebnis erreicht werden konnte. Dagegen ist der Unterschied bei schlechtem Ergebnis nach Nachbehandlung im Vergleich mit dem primär guten Ergebnis (ohne erforderliche Nachbehandlung) mit 16,3 mmHg deutlich signifikant (Vergleich von Boxplot 1 und 4 in Abb. 25). Liegt primär ein schlechtes Ergebnis mit AI ≥ II° vor, so steigt die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) im Median nach Nachbehandlung bei gutem Ergebnis (AI < II°) signifikant um 15,7 mmHg an (Vergleich von Boxplot 2 und 3 in Abb. 25).

Findet sich nach Nachdilatation dagegen ein schlechtes Ergebnis mit AI ≥ II°, so steigt die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) kaum an und der Unterschied ist mit lediglich 3,6 mmHg nicht signifikant (Vergleich von Boxplot 2 und 4 in Abb. 25).

## Ergebnisse

Nach Nachdilatation ist die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) bei einem guten Ergebnis (AI < II°) um 12,2 mmHg signifikant größer als bei einem schlechtem Ergebnis (Vergleich von Boxplot 3 und 4 in Abb. 25).

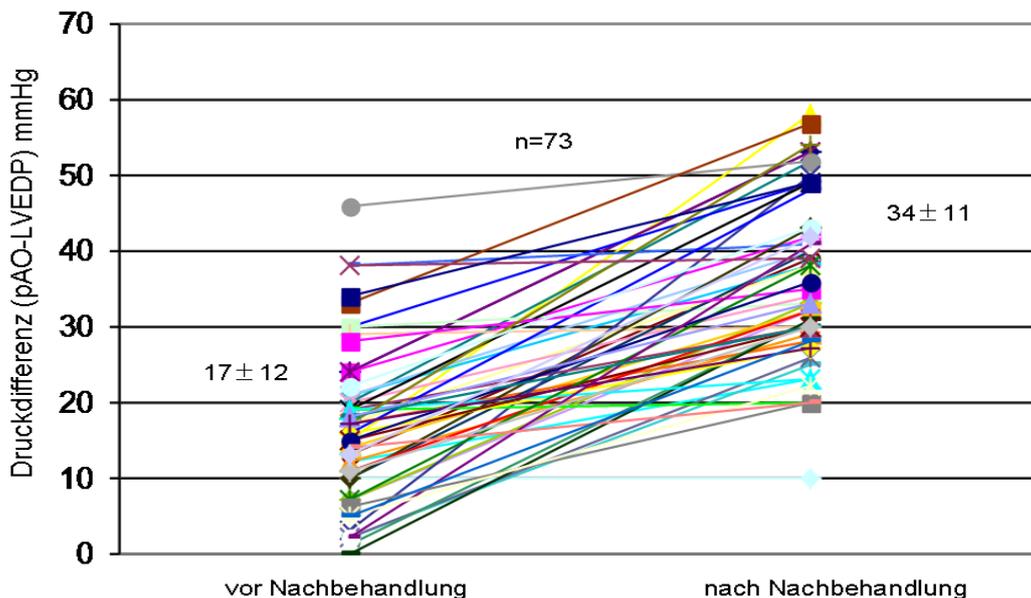
**Tab. 11:** Untersuchung der statistischen Signifikanz und der ermittelten Abweichungen bzgl. des AI-Index zu den verschiedenen Messzeitpunkten in Abhängigkeit von der angiographisch bestimmten AI. Tukey Honest Signifikant(HSD) Method

| Angio-graphisch          | Primär AI<II°               |        | Primär AI≥II°               |        | Nachbehandlung AI<II°       |       |
|--------------------------|-----------------------------|--------|-----------------------------|--------|-----------------------------|-------|
|                          | AI-Index (95%KI) Median (%) | p      | AI-Index (95%KI) Median (%) | p      | AI-Index (95%KI) Median (%) | p     |
| Primär A ≥ II°           | -13 % (-10--17)             | <0.001 |                             |        |                             |       |
| Nachbe-handlung AI<II°   | -0.7 % (-4.5-3)             | 0.958  | 13% (9-17)                  | <0.001 |                             |       |
| Nachbe-handlung AI ≥ II° | -10.2 % (-17—3.5)           | <0.001 | 3.6 % (-3-10.5)             | 0.534  | -9.5 % (-17—2)              | 0.004 |

In Abbildung 26 und Tabelle 11 sind die hämodynamisch ermittelten AI-Indices für die unterschiedlichen angiographischen Ergebnisse gegenübergestellt. Die Ergebnisse entsprechen im wesentlichen denen der Druckdifferenz. Im Vergleich ist bei angiographisch primär gutem Ergebnis mit AI < II° der AI-Index im Median um 13 % signifikant größer als bei angiographisch AI ≥ II° (Vergleich von Boxplot 1 und 2 Abb. 26). Der Unterschied der AI-Indices bei primär gutem Ergebnis (AI < II°) und gutem Ergebnis nach Nachbehandlung mit 0,7% ist gering und nicht signifikant (Vergleich von Boxplot 1 und 3 in Abb. 26). Dies bedeutet, dass durch eine Nachdilatation ein annähernd vergleichbarer AI-Index wie bei primär gutem Ergebnis erreicht werden konnte. Dagegen ist der Unterschied bei schlechtem Ergebnis nach Nachdilatation im Vergleich mit dem primär guten Ergebnis (ohne erforderliche Nachdilatation) mit 10% deutlich signifikant (Vergleich von Boxplot 1 und 4 in Abb. 26). Liegt primär ein

## Ergebnisse

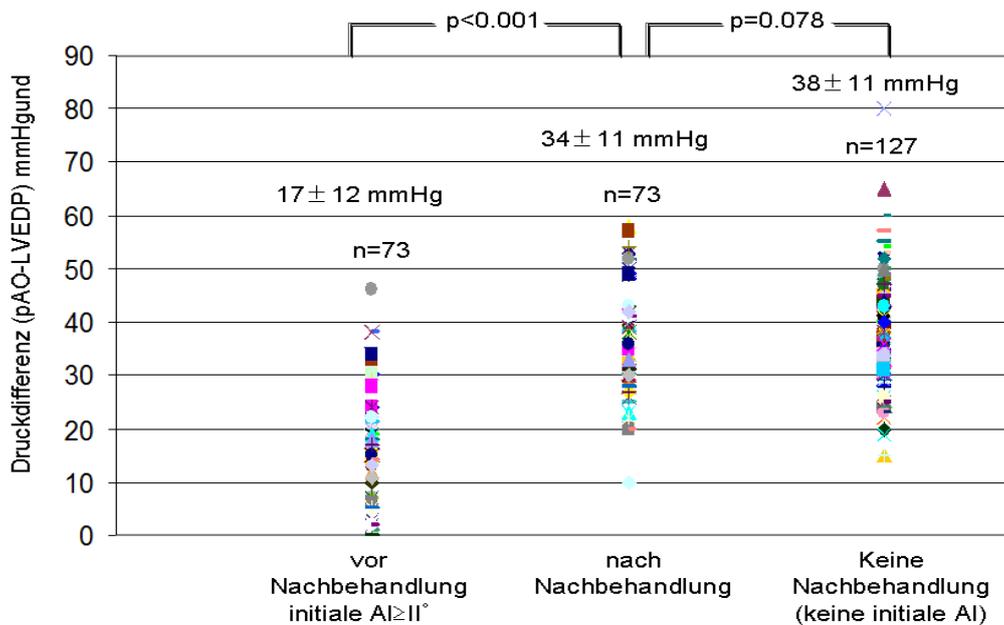
schlechtes Ergebnis mit  $AI \geq II^\circ$  vor, so steigt der AI-Index im Median nach Nachdilatation bei gutem Ergebnis ( $AI < II^\circ$ ) signifikant um 13% an (Vergleich von Boxplot 2 und 3 in Abb. 26). Findet sich nach Nachdilatation dagegen ein schlechtes Ergebnis mit  $AI \geq II^\circ$ , so steigt der AI-Index kaum an und der Unterschied ist mit lediglich 3,6% nicht signifikant (Vergleich von Boxplot 2 und 4 in Abb. 26). Nach Nachdilatation ist der AI-Index bei einem guten Ergebnis ( $AI < II^\circ$ ) um 9,5% signifikant größer als bei einem schlechtem Ergebnis (Vergleich von Boxplot 3 und 4 in Abb. 26). Anschaulich sind die Ergebnisse der Nachbehandlungsmaßnahmen nochmals in den Abbildungen 27 und 28 dargestellt. In diesen Abbildungen sind die Druckdifferenzen (pAO-LVEDP) vor und nach Nachbehandlung für die einzelnen Patienten einander gegenübergestellt. Deutlich ist in nahezu allen Fällen ein deutlicher Anstieg der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) zu erkennen. Im Mittel fand sich eine deutliche, statistisch signifikante Zunahme der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) von  $17 \pm 12$  mmHg auf  $34 \pm 11$  mmHg (Abb. 27 und 28,  $p < 0,001$ ). Nur in wenigen Fällen findet sich eine Persistenz der niedrigen Druckdifferenz (pAO-LVEDP). In diesen Fällen lag weiterhin angiographisch eine  $AI II^\circ$  vor.



**Abb. 27:** Anstieg der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) von 17 mmHg im Mittel vor Nachbehandlung bei einer  $AI \geq II^\circ$  auf 34 mmHg nach Nachbehandlung.

## Ergebnisse

Abbildung 28 zeigt, dass die Druckdifferenz nach Nachbehandlung annähernd vergleichbar ist mit der Druckdifferenz von Patienten, die initial direkt nach Prothesenfreisetzung ein gutes Primärergebnis ohne bzw. mit nur geringer AI < II° hatten.



**Abb. 28:** Darstellung der gemessenen Hämodynamik für die 73 Pat. mit einer AI  $\geq$  II°. Vor Nachbehandlung betrug die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) im Mittel 17 mmHg. Nach Nachbehandlung fand sich eine deutliche statistisch signifikante Zunahme der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) auf 34 mmHg im Mittel.

### 3.5 ROC-Analyse zur Feststellung eines Schwellenwertes für die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) und für den AI-Index

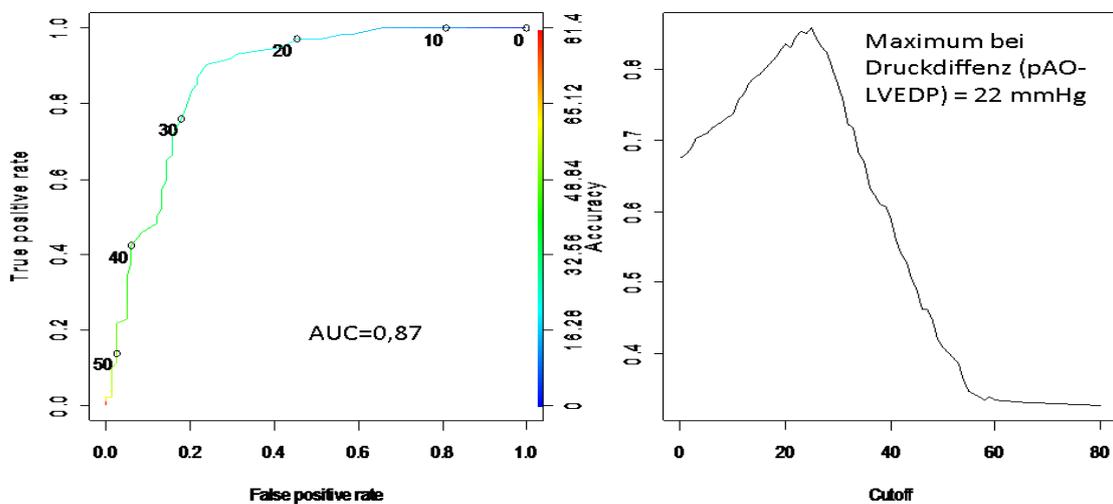
Um einen Schwellenwert für die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) festzulegen, wurde eine ROC-Analyse als standardisiertes statistisches Verfahren durchgeführt. Die angiographisch bestimmte AI wurde binär als hämodynamisch nicht relevant (AI < II°) oder als hämodynamisch relevant (AI  $\geq$  II°) klassifiziert und als Goldstandard für die ROC-Analyse verwendet.

Abbildung 29 zeigt die ROC-Analyse der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) im Vergleich mit der angiographisch bestimmten AI. Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) von 0.87

## Ergebnisse

deutet auf eine gute diagnostische Aussagekraft der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) zur Detektion einer bedeutsamen AI hin.

Zur Bestimmung eines Schwellenwertes wurde die Accuracy für unterschiedliche Cutoff-Werte ermittelt. Es handelt sich hierbei um ein statistisches Standardverfahren zur Schwellenwertfestlegung für einen diagnostischen Test. Die maximale accuracy von 0,84 lag bei 22 mmHg für die Druckdifferenz (pAO-LVEDP). Dieser Wert wurde deshalb als Schwelle für eine nachbehandlungsbedürftige AI festgelegt (Abb. 29).

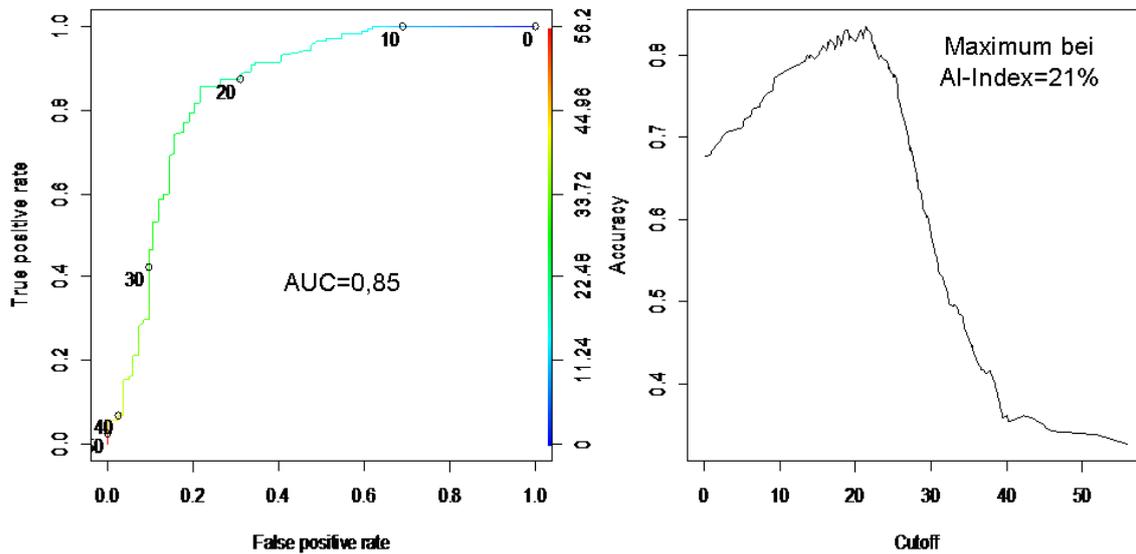


**Abb. 29:** ROC-Analyse, Vergleich der gemessenen hämodynamischen Druckdifferenz (pAO-LVEDP) mit der angiographisch bestimmten AI  $\geq II^\circ$  (Goldstandard). Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) beträgt 0,87. Die maximale accuracy von 0,84 lag bei 22 mmHg für die Druckdifferenz (pAO-LVEDP), die als Schwelle für eine nachdilationsbedürftige AI ermittelt wurde.

Analog wurde eine ROC-Analyse für den AI-Index durchgeführt (Abb. 30). Als Gold-Standard wurde wiederum die angiographisch bestimmte AI verwendet. Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) betrug 0,85 und war mit der ROC-Analyse für die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) vergleichbar. Der Unterschied war nicht signifikant (Hanley and McNeil Test,  $p=0,549$ ). Dies deutet darauf hin, dass die diagnostische Aussagekraft von AI-Index und AI-Differenz (pAo-LVEDP) vergleichbar ist. Mittels

## Ergebnisse

Maximum der accuracy wurde ein Schwellenwert von 21% für den AI-Index ermittelt (Abb. 30).



**Abb. 30:** ROC-Analyse, Vergleich des AI-Index mit der angiographisch bestimmten  $AI \geq II^\circ$  (Goldstandard). Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) beträgt 0.85. Die maximale accuracy lag bei 21% für den AI-Index (Festlegung als Schwelle für eine  $AI \geq II^\circ$ ).

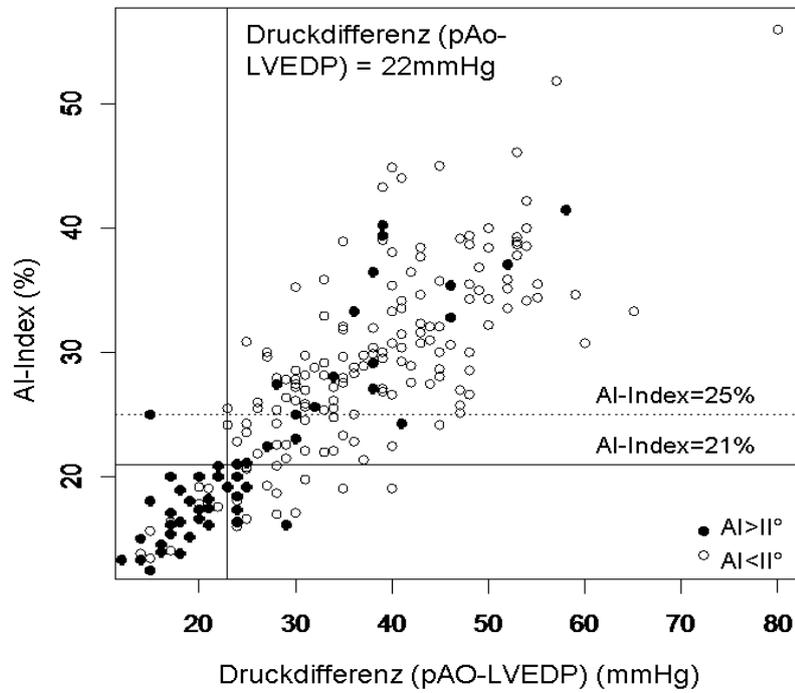
### 3.6 Qualitätskriterien der Schwellenwertbestimmung für die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) und für den AI-Index bezüglich einer hochgradigen AI

Abbildung 31 zeigt eine Scatterplot-Darstellung von AI-Index und Druckdifferenz (pAO-LVEDP) in Abhängigkeit von der angiographisch bestimmten AI. Die Darstellung erlaubt eine graphische Einschätzung der Güte bzgl. des von uns ermittelten Schwellenwertes von 22 mmHg für die Druckdifferenz (pAO-LVEDP). Für den AI-Index wurde die mittels ROC-Analyse anhand unserer eigenen Daten bestimmte Schwelle von 21% eingetragen. Unter Verwendung einer Überlebenszeitanalyse haben Sinning et al. in der Literatur einen Schwellenwert von 25% für den AI-Index vorgeschlagen, der deshalb in den Scatterplot zur Veranschaulichung mit eingetragen wurde.

Die Scatter-Darstellung zeigt deutlich die falsch-positiv und falsch negativ bestimmten hämodynamischen Messwerte. Die meisten Patienten mit einer  $AI \geq II^\circ$  lagen mit der

## Ergebnisse

gemessenen hämodynamischen Druckdifferenz (pAO-LVEDP) unterhalb der Schwelle von 22mmHg, nur einige wenige darüber (schwarzgefüllte Kreise in Abb. 31).



**Abb. 31:** Scatterplott-Darstellung, aufgetragen sind angiographisch bestimmte AI gegen hämodynamisch gemessene Druckdifferenzen (pAO-LVEDP) und AI-Indices. Die meisten Patienten mit einer  $AI \geq 11^\circ$  lagen mit der gemessenen hämodynamischen Druckdifferenz (pAO-LVEDP) unter der Schwelle von 22 mmHg, nur einige wenige darüber. Die meisten Pat. mit einer geringen AI bzw. keine AI lagen über dieser Schwelle, nur einige wenige Messungen darunter.

Daraus wurden Qualitätsparameter für die Verwendung der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) als diagnostischer Test ermittelt, die in Tabelle 12 aufgelistet sind. Die Sensitivität beträgt 68%, die Spezifität 98%, der positiv prädiktive Wert 96% und der negativ prädiktiver Wert 84%. Die positive Likelihood-ratio beträgt 34. Für den AI-Index ergaben sich aus unseren Messdaten die folgenden Ergebnisse (Tab. 13): Sensitivität 75%, Spezifität 89%, positiv prädiktiver Wert 79%, negativ prädiktiver Wert 86% und positive Likelihood-ratio 6,81.

**Tab. 12:** Ermittlung der Qualitätsparameter für die Druckdifferenz (pAO-LVEDP)

|                   |          | Druckdifferenz<br>(pAO-LVEDP) mmHg |          |     |
|-------------------|----------|------------------------------------|----------|-----|
|                   |          | < 22mmHg                           | ≥ 22mmHg |     |
| Angio-<br>graphie | AI ≥ II° | 49                                 | 23       | 72  |
|                   | AI < II° | 2                                  | 124      | 126 |
|                   |          | 51                                 | 147      | 198 |

|                            |      |
|----------------------------|------|
| Sensitivität               | 68%  |
| Spezifität                 | 98%  |
| Positiver prädiktiver Wert | 96%  |
| Negativer prädiktiver Wert | 84%  |
| Likelihood Ratio +         | 34   |
| Likelihood Ratio -         | 0.32 |

**Tab. 13:** Ermittlung der Qualitätsparameter für den AI-Index

|                   |          | AI-Index |       |     |
|-------------------|----------|----------|-------|-----|
|                   |          | < 21%    | ≥ 21% |     |
| Angio-<br>graphie | AI ≥ II° | 54       | 18    | 72  |
|                   | AI < II° | 14       | 112   | 126 |
|                   |          | 68       | 130   | 198 |

|                            |      |
|----------------------------|------|
| Sensitivität               | 75%  |
| Spezifität                 | 89%  |
| Positiver prädiktiver Wert | 79%  |
| Negativer prädiktiver Wert | 86%  |
| Likelihood Ratio +         | 6,81 |
| Likelihood Ratio -         | 0.28 |

Zusammengefasst zeigt dieser Vergleich, dass AI-Differenzen (pAO-LVEDP) und AI-Indices in Bezug auf die Detektion einer angiographisch relevanten AI keine wesentlichen Unterschiede in den diagnostischen Wertigkeit dieser beiden Verfahren bestehen.

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden in Tabelle 14 die Qualitätsparameter von Druckdifferenz (pAO-LVEDP) und AI-Index als diagnostische Verfahren einander gegenübergestellt. Die Qualitätsparameter beider Tests sind gut miteinander vergleichbar.

## Ergebnisse

Ebenso war in der ROC-Analyse die Fläche unter der Kurve für beide Parameter annähernd identisch ohne signifikanten Unterschied (Hanley and McNeil Test für beide AUCs:  $p=0,549$ ).

Diese statistischen Analysen deuteten darauf hin, dass der AI-Index keinen Vorteil gegenüber der Verwendung der einfachen Druckdifferenz (pAO-LVEDP) zu bieten scheint.

**Tab. 14:** Vergleich Druckdifferenz (pAO-LVEDP) mit AI-Index

|                                  | Druckdifferenz (pAO-LVEDP) | AI-Index |
|----------------------------------|----------------------------|----------|
| Schwelle                         | 22mmHg                     | 21%      |
| Sensitivität                     | 68%                        | 75%      |
| Spezifität                       | 98%                        | 89%      |
| Positiver prädiktiver Wert (ppv) | 96%                        | 79%      |
| Negativer prädiktiver Wert (npv) | 84%                        | 86%      |
| Positive Likelihood Ratio (LR+)  | 34                         | 6,81     |
| Negative Likelihood Ratio (LR-)  | 0,32                       | 0,28     |

### 3.7 Follow-up mit Überlebenszeitanalyse nach TAVI

Die Patienten wurden telefonisch nachverfolgt. Aus den Daten des Follow-up nach TAVI wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt, hierbei zeigt sich ein 1-Jahres-Gesamt mortalität von 15,4% und eine 2-Jahres-Gesamt mortalität von 26,8% für die gesamte untersuchte Kohorte (Abb. 32).

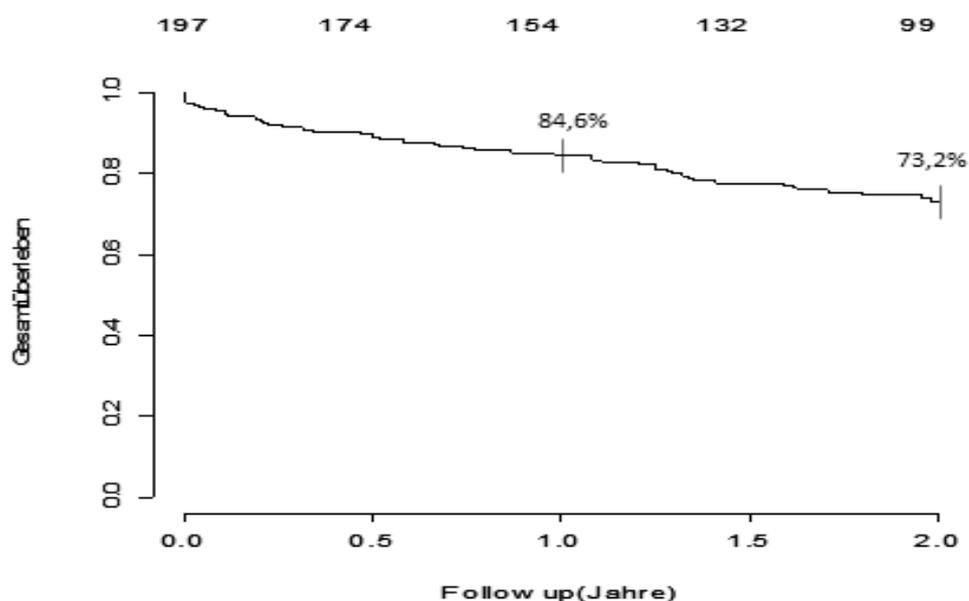
## Ergebnisse

Eine Subgruppenanalyse bzgl. des Outcome in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer relevanten AI  $\geq$  II° ist in Abbildung 33 dargestellt.

Diese Darstellung ermöglicht einen Vergleich zwischen der Gruppe von Patienten mit initial gutem Ergebnis mit AI  $<$  II° ohne Notwendigkeit einer Nachbehandlung und der Gruppe von Patienten mit gutem Ergebnis nach erforderlicher Nachbehandlung sowie der Gruppe mit einer weiterhin verbliebenen relevanten AI  $\geq$  II° trotz Nachbehandlung.

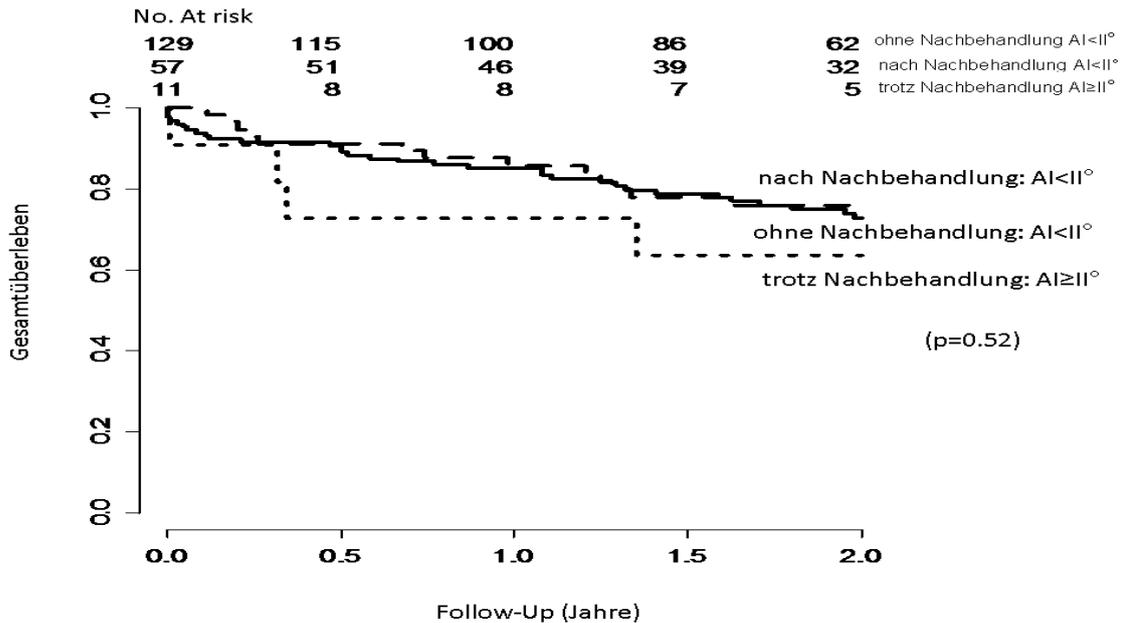
Darin zeigt sich, dass das Outcome bei einer nur geringen Rest-AI nach TAVI besser ist. Das Outcome nach Nachbehandlung mit sekundär gutem Ergebnis und nur geringer fortbestehender AI ist nahezu identisch mit dem Outcome der primär mit gutem Ergebnis und nur geringer AI behandelten Patienten.

Lediglich die kleine Gruppe (n=11) von Patienten mit einer fortbestehend AI  $>$  II° trotz Nachbehandlung zeigt einen schlechteren Verlauf in der Überlebenszeitanalyse. Die fehlende statistische Signifikanz dürfte am ehesten auf die geringe Fallzahl in dieser Gruppe zurückzuführen sein.



**Abb. 32:** Kaplan-Meier-Analyse, die 1-Jahres-Mortalität beträgt 15,4% und die 2-Jahres-Mortalität 26,8% für die gesamte untersuchte Kohorte.

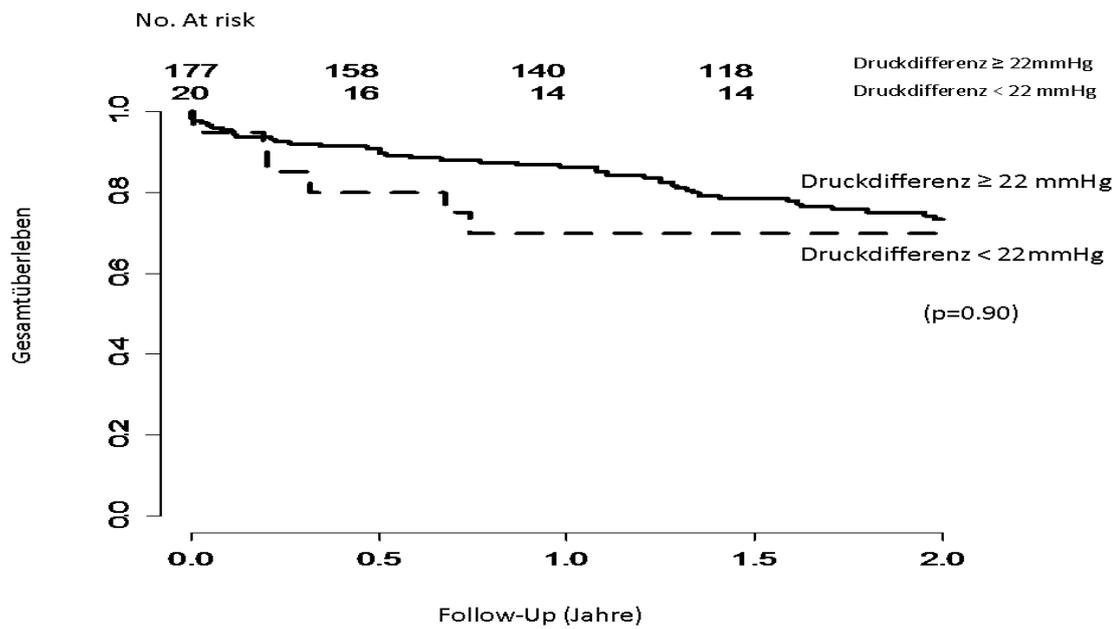
## Ergebnisse



**Abb. 33:** Kaplan-Meier-Analyse, Subgruppenanalyse bezüglich der Gesamt mortalität in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer angiographisch relevanten  $AI \geq II^\circ$ . Nach erfolgreicher Nachbehandlung mit AI-Reduktion ist die Gesamt mortalität mit der Gruppe mit primär gutem Ergebnis mit  $AI < II^\circ$  vergleichbar. Lediglich in der Gruppe mit nach Nachdilatation verbleibender  $AI \geq II^\circ$  war die Gesamt mortalität erhöht. Ein statistisches Signifikanzniveau wurde bei geringer Fallzahl ( $n=11$ ) jedoch nicht erreicht.

Abbildung 34 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve bezüglich des Outcome in Abhängigkeit von der Druckdifferenz (pAO-LVEDP). Die in der ROC-Analyse festgelegte Schwelle von 22 mmHg zeigt in der Überlebenszeit-Analyse keine signifikante Prädiktion bezüglich des Langzeit-Outcome von Patienten nach TAVI zu ermöglichen. Die Kaplan-Meier-Kurven verlaufen für eine Druckdifferenz (pAO-LVEDP) größer bzw. kleiner als 22 mmHg ohne signifikanten Unterschied.

## Ergebnisse



**Abb. 34:** Kaplan-Meier-Analyse, Subgruppenanalyse bezüglich des Outcome in Abhängigkeit von der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) unter Verwendung des als Diskriminator gefundenen Schwellenwertes von 22 mmHg.

## **4. Diskussion**

### **4.1 TAVI als sichere und erfolgreiche Methode zur Behandlung hochgradiger AS**

Die TAVI ist eine sich schnell entwickelnde und sichere Methode zur Behandlung einer hochgradigen AS. Seit Ersteinführung durch Cribier (Cribier et al. 2002) befindet sich die Methode seit ca. 2007 in routinemäßiger klinischer Anwendung mit kontinuierlich steigenden Implantationszahlen. Ist diese Therapieform zuerst für als inoperabel geltende Patienten eingeführt worden, so beginnt zur Zeit auch eine Ausweitung auf konventionell gut operable Patienten mit symptomatischer AS.

Wir berichten über eine große konsekutive Serie von in reiner Punktionstechnik durchgeführten transfemorale Aortenklappenimplantationen.

Die von uns seit Juni 2008 in reiner Punktionstechnik transfemoral versorgten 200 Patienten entsprechen in ihren Charakteristika im wesentlichen den Patienten-Kollektiven aus anderen Studien, die einen transfemorale Einsatz gewählt haben. Das mittlere Alter von  $81 \pm 6$  Jahren, der mittlere logistische EuroSCORE von  $20 \pm 13\%$ , sowie der Anteil an Patienten mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion  $< 35\%$  von  $17\%$  der Gesamtpopulation findet sich vergleichbar in den Arbeiten von Piazza et al. (Piazza N et al. 2009; Piazza N et al. 2010). Ebenso findet sich eine nahezu komplette Übereinstimmung mit den Baseline Demographics des Deutschen TAVI-Registers (Zahn R et al. 2011).

Im Vergleich zur TAVI-Gruppe des US-Partner-Trials scheint unser Patientenkollektiv bezogen auf den EuroSCORE mit etwas geringerem Risiko behaftet zu sein (Leon MB et al. 2010), wobei inzwischen auch andere Parameter wie „Frailty“ mehr in den Brennpunkt gerückt sind.

Die von uns beobachtete 30-Tages-Mortalität beträgt  $4\%$ , die 1-Jahres-Mortalität  $15\%$  sowie die 2-Jahres-Gesamtmortalität  $26\%$ . Hierbei zeigt sich im Vergleich zu großen Multicenter-Studien ein deutlich besseres Überleben unserer Patienten. Der EU-Partner Trial berichtet von 61 transfemoral implantierten Prothesen aus 9 Zentren (Lefevre T et al. 2011). Die 30-Tages-Mortalität wird hier mit  $8,2\%$ , die 6-Monate-Mortalität mit  $9,8\%$  sowie die 1-Jahres-Mortalität mit  $21,3\%$  angegeben. Aus dem Deutschen Transkatheter-Aortenklappen-Register mit überwiegend transfemoral implantierten Klappen wird von einer In-Hospital-Mortality von  $8,2\%$  und einer 30-Tages-Mortalität

von 12,4% berichtet (Zahn R et al. 2011). Zu diesem Register wurden zwischen 1 und 240 Patienten pro Zentrum beigesteuert. Die im Partner-Trial (Kohorte A) eingeschlossenen 179 TAVI-Patienten zeigten eine 5%ige 30-Tages-Mortalität und eine 1-Jahres-Mortalität von 30,7% (Leon MB et al. 2010). Im Vergleich zu unserem Kollektiv liegt jedoch hier ein mit 26,2% etwas höherer logistischer EuroSCORE vor. Bei transapikalem Zugangsweg berichten Pasic et al. über vergleichbare Mortalitätsraten von 5,1% nach 30 Tagen sowie ein Überleben von 82,6% nach einem Jahr bei vergleichbarer Patientenzahl von 175, aber deutlich höherem logistischem EuroSCORE von 38,3% (Pasic M et al. 2010). Die bisher beschriebenen höheren Mortalitätsraten des transapikalen Zuganges wurden auf ein Klientel mit schwerwiegenden Komorbiditäten zurückgeführt (Walther T et al. 2007), lassen sich aber nach Interpretation von Pasic durch ein stabiles, optimal trainiertes Team und klare Strategien reduzieren (Pasic M et al. 2010). In unserem Herzzentrum gibt es ein festes Implantationsteam, das die 200 durchgeführten TAVI-Prozeduren in derselben Besetzung durchgeführt hat.

### **4.2 Aorteninsuffizienz nach TAVI**

Aus den Ergebnissen der randomisierten und der beobachtenden Studien geht hervor, dass eine postinterventionelle AI einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität nach TAVI hat (Gotzmann M et al. 2012; Abdel-Wahab M et al. 2011; Tamburino C et al. 2011; Sinning et al. 2012). Der Pathomechanismus der paraprothetischen AI ist vielfältig. Massive Verkalkung im Bereich des Anulus, zu hoch oder zu tief implantierte Prothesen, eine zu klein ausgewählte Prothese sowie Patient-Prothesen-Mismatch begünstigen das Auftreten einer paraprothetischen AI. Auf der anderen Seite ist eine transvalvuläre Protheseninsuffizienz auf einen nicht entfaltenen Frame und/oder möglicherweise auf Schäden der Prothese während der Implantation zurückzuführen (Crimpvorgang, Nachdilatation). Die AI-Häufigkeit ( $AI \geq II^\circ$ ) wird in der Literatur in einem Bereich von 18% bis 40% angegeben (Tagaki K et al. 2011; Sinning et al. 2012; Hayashida K et al. 2012). In unserem Patientenkollektiv ist die AI-Häufigkeit mit 36% vergleichbar.

Das Vorhandensein massiver Verkalkung im Bereich des Anulus führt zu einer asymmetrischen und nicht vollständigen Apposition des Prothesenstentgerüsts. Darüber hinaus beeinflusst die Verwendung der richtigen Prothesengröße die oft nach

## Diskussion

einer Implantation zu beobachtende AI (Tarantini G et al. 2011). Daher ist auf einen geringen Mismatch zwischen Anulusgröße und Prothesengröße zu achten. Ein Patient-Prothesen-Mismatch liegt vor, wenn die effektive Prothesenöffnungsfläche bezogen auf die Körperoberfläche zu klein ist (Pibarot P et al. 2006). Die Quantifizierung des Patienten-Prothesen-Mismatch erfolgt echokardiographisch nach der Bestimmung des effektiven Prothesenöffnungsflächen-Index (KÖFi). Ein mittelgradiger Mismatch liegt vor, wenn der KÖFi zwischen  $0,65\text{cm}^2/\text{m}^2$  und  $0,85\text{cm}^2/\text{m}^2$  beträgt. Einen schwergradigen Mismatch beobachtet man bei einem KÖFi von  $< 0,65\text{cm}^2/\text{m}^2$  (Jilaihawi H et al. 2010; Pibarot P et al. 2006).

Der mittel- bis schwergradige Mismatch ist ein signifikanter Prädiktor für die Überlebenszeit nach Adjustierung für Alter, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Vorhofflimmern, New York Heart Association Klasse, Serum-Kreatinin und den Hämoglobinwert (Florath I et al. 2008; Kukucka M et al. 2013).

In unserer Studie konnte durch eine sorgfältige Prothesenauswahl ein Prothesen-Patienten-Mismatch vermieden werden. Auch bei den Patienten mit hochgradiger AI lag die KÖFi  $> 0,85\text{ cm}^2/\text{m}^2$ . Die Messung der Anulusgröße wurde in mehreren bildgebenden Verfahren unabhängig voneinander mittels TEE, Rotationsangiographie (2-D-, 3-D-Rekonstruktionsverfahren) und zuletzt Ballonvalvuloplastie durchgeführt und jeweils miteinander verglichen. In einer früheren Publikation aus dem Herzzentrum Brandenburg in Bernau wurde die sichere Anwendung der 3-D-Rotationsangiographie mit guter Korrelation zur TEE für die genaue Bestimmung der Annulusgröße zur Vermeidung eines Patienten-Prothesen-Mismatch beschrieben (Meyhöfer J et al. 2011). Tops LF et al. 2008 berichten, dass der Aortenring bei ca. 50% der Patienten für TAVI eine ovale Konfiguration hat. Die Annahme einer kreisförmigen Geometrie des Aortenannulus und des linken Ausflusstraktes könnte zu einer erheblichen Unterschätzung der wahren Querschnittsfläche durch die Verwendung einer zweidimensionalen Bewertung führen (Tarantini G et al. 2011). Daher sind mehrere Messungen in unterschiedlichen Ebenen empfehlenswert. In dieser Hinsicht kann die klinische Verwendung von 3D Echokardiogramm und/oder 3D-Rotationsangiographie zu einer korrekten Anulusmessung beitragen.

Eine weit häufigere Ursache ist die fehlende vollständige Entfaltung des Frame, z. B. durch ausgeprägte Kalzifizierungen im Bereich des Aortenannulus (Tarantini et al. 2011). Hier kann eine umgehende sorgfältige Nachdilatation zu einer raschen

Rückbildung der relevanten höhergradigen paraprothetischen AI führen. In unserer Kohorte wurde eine Nachbehandlung in n=73 (36 %) erforderlich.

Bei zu tief oder zu hoch implantierter Aortenklappenprothese bleibt nur die Implantation einer zweiten Prothese in Aortenposition in valve in valve Technik. Dies wurde in n=6 (3%) erforderlich.

### **4.3 Frühzeitige Detektion der Aorteninsuffizienz bereits während der Implantation**

Aufgrund des oft exzentrischen Jetverlaufs ist die Quantifizierung der paraprothetischen AI für alle bildgebenden Verfahren eine Herausforderung und kann im Einzelfall schwierig sein. Deshalb ist oft die Kombination mehrerer Verfahren sinnvoll. Die Aortographie und TEE sind etablierte Untersuchungsverfahren, die jedoch beide mit Schwierigkeiten behaftet sind.

#### **4.3.1 Aortographie**

Die Aortographie ist eine semi-quantitative Methode zur Quantifizierung der AI, deren Qualität jedoch von mehreren Faktoren abhängt (KM-Menge, KM-Flussrate, Größe des linken Ventrikels, ausreichende Erfahrung des Untersuchers, Abstand vom Pigtail-Katheter zur AK-Ebene). Darüber hinaus ist eine wiederholte Aortographie mit einer erhöhten Menge von Kontrastmittel verbunden, insbesondere bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ( $GFR < 60\text{ml/min}$ ) kann die zusätzliche Kontrastmittelexposition zu einer Verschlechterung der vorbestehenden Nierenfunktion führen.

#### **4.3.2 TEE**

Die TEE erlaubt zwar eine Quantifizierung einer paraprothetischen AI, deren diagnostische Sicherheit jedoch stark von der individuellen Erfahrung des Untersuchers beeinflusst wird. Durch die Einführung von VARC-Kriterien konnte nach anfänglicher Lernkurve durch standardisierte Echoparameter die Graduierung der AI besser standardisiert werden. Trotzdem kann im Einzelfall die Einschätzung der AI schwierig sein und gelegentlich kann die Hinzuziehung weiterer Untersucher erforderlich werden.

In diesen Fällen ist ein weiteres diagnostisches Verfahren zur Verbesserung der diagnostischen Sicherheit wünschenswert.

Die Quantifizierung der paraprothetischen AI mittels TEE kann sich jedoch im Einzelfall kompliziert gestalten. Da es sich hierbei meistens um exzentrische Insuffizienzjets handelt, können konventionelle Echoparameter wie z.B. Vena contracta, proximal isovelocity surface area (PISA) oder pressure-half-time (PHT), im Einzelfall nicht sinnvoll eingesetzt werden. Nach den VARC-Kriterien (Tab. 4, Kapitel Methoden) spielt, zusätzlich zu den o. g. Parameter, die zirkumferentielle Ausdehnung der paraprothetischen Jets eine wichtige Rolle bei der Graduierung der AI (Leon MB et al. 2011).

### **4.3.3 Hämodynamik als additives Verfahren**

Da mit bildgebenden Verfahren die Quantifizierung der AI im Regelfall gelingt, im Einzelfall aber schwierig sein kann, ergab sich die Frage, ob die hämodynamischen Messdaten eine Unterstützung darstellen und eine sichere Quantifizierung der AI erlauben.

In der Arbeitsgruppe von Sinning (Sinning et al. 2012) wurde der AI-Index zur Quantifizierung einer paraprothetischen AI nach TAVI vorgeschlagen. Dieser Index ist ein Quotient aus der Druckdifferenz zwischen dem LVEDP und dem diastolischen Aortendruck im Verhältnis zum systolischen Blutdruck. Dieser Messparameter wurde anhand von Mortalitätsanalysen in der Arbeit von Sinning et al. validiert. Der Nachteil des AI-Index besteht nach unserer Einschätzung darin, dass die Ermittlung dieses Parameters zeitaufwendiger ist als die der einfachen Druckdifferenz (pAO-LVEDP). Zudem wurde die Frage der Nachbehandlung in der Arbeit von Sinning et al. nicht diskutiert.

Es ergab sich deshalb die Frage, ob nicht auch die einfache Druckdifferenz (pAO-LVEDP) eine ausreichende Quantifizierung der AI ermöglichen könnte. In dieser Promotionsschrift konnten wir anhand einer systematischen retrospektiven Analyse der hämodynamischen Messdaten im Vergleich mit den angiographischen AI-Graduierungen herausfinden, dass in unserem Patientenkollektiv die Qualitätsparameter zur Detektion einer relevanten AI mittels Druckdifferenz (pAO-LVEDP) und AI-Index vergleichbar waren. Auch in der ROC-Analyse war die Fläche

## *Diskussion*

unter der Kurve für beide Parameter annähernd identisch ohne signifikanten Unterschied (Hanley and McNeil Test für beide AUCs:  $p=0,549$ ). Diese systematischen statistischen Analysen deuten darauf hin, dass der AI-Index keinen zusätzlichen Vorteil gegenüber der Verwendung der einfachen Druckdifferenz (pAO–LVEDP) zu bieten scheint.

Der Hauptvorteil einer Verwendung der Druckdifferenz (pAO–LVEDP) ist nach unserer eigenen Erfahrung, dass eine relevante AI rasch erkennbar ist und damit eine umgehende Nachbehandlung wie Nachdilatation oder Implantation einer zweiten Prothese (valve in valve) möglich ist. Die Messung der Druckdifferenz (pAO–LVEDP) hat sich als wertvolle Unterstützung im Rahmen der TAVI-Prozeduren zur Detektion einer relevanten AI in unserem Herzkatheterlabor etabliert.

Die Sensitivität ist mit 68% zwar relativ gering. Jedoch ist dieses Verfahren sehr spezifisch. Dies bedeutet, dass eine gemessene Druckdifferenz (pAO–LVEDP)  $< 22$  mmHg sehr spezifisch für das Vorliegen einer relevanten AI  $\geq II^\circ$  ist und damit die umgehende Einleitung von Nachbehandlungsmaßnahmen erfordert. Umgekehrt kann bei einer gemessenen Druckdifferenz  $\geq 22$  mmHg eine relevante AI  $\geq II^\circ$  wegen der relativ geringen Sensitivität von nur 68% nicht sicher ausgeschlossen werden. Deshalb sind bei diesen Patienten weitere bildgebende Maßnahmen wie Angiographie und/oder TEE auf jeden Fall zusätzlich erforderlich.

Die Ursachen für die geringe Sensitivität könnten möglicherweise wesentlich auf die Blutdruckschwankungen während der Implantation und die zusätzliche Gabe von Inotropika zurückzuführen sein. Katecholamingaben waren intraprozedural zur Kreislaufstabilisierung vor allem in dem kritischen Moment der Prothesenfreisetzung erforderlich und wurden durch die Kollegen der Anästhesie je nach aktueller Kreislaufsituation individuell verabreicht. Eine weitere Ursache für die relativ geringe Sensitivität könnte auch in Herzfrequenzschwankungen und damit konsekutiv unterschiedlichen ventrikulären Füllungs- und Auswurfvolumina zu sehen sein. Im Rahmen der TAVI sind kurzfristige oder auch persistierende Bradyarrhythmien und/oder AV-Blockierungen relativ häufig zu beobachten. Durch die verlängerte Diastolendauer

kann es dabei auch ohne das Vorliegen einer relevanten AI zu einem Absinken der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) unter 22 mmHg kommen.

#### **4.4 Therapieoptionen bei relevanter paraprothetischer AI (AI $\geq$ II°)**

Als Nachbehandlungsmaßnahmen stehen die Nachdilatation der Prothese und die Implantation einer zweiten Prothese (valve in valve) zur Verfügung.

##### **4.4.1 Nachdilatation als sichere und effektive Methode zur Behandlung paraprothetischer AI**

Ein vermehrtes Auftreten von Apoplex nach Nachdilatation der Prothese wird diskutiert. Nach den publizierten Ergebnissen von Nombela-Franco L et al. 2012 zeigt sich ein vermehrtes Auftreten von zerebrovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Nachdilatation der Prothese im Vergleich mit Patienten ohne Nachdilatation der Prothese (11% versus 2%). Im Vergleich dazu, wie bereits im Kapitel 3. 3. 2. 3 dargelegt, traten in unserem Kollektiv insgesamt 6 (3%) Apoplex mit persistierender neurologischer Symptomatik auf. Von den 67 Patienten, bei denen eine Nachdilatation der Prothese durchgeführt worden war, kam es nur bei einem Patienten (n=1, 1,4%) zu einem Apoplex. Die übrigen 5 Apoplex (n=5, 2,5%) wurden bei Patienten beobachtet, die keine Nachdilatation der Prothese erhalten hatten. Damit ergeben sich in dieser Studie keine Anhaltspunkte für eine Induktion von Apoplex durch Nachdilatation der Prothese. In der Literatur werden Apoplex mit einer Häufigkeit von 2-4% beschrieben (Leon MB et al. 2010), so dass unsere Apoplex-Inzidenzen vergleichbar in diesem Bereich liegen. Durch die Nachdilatation konnte überwiegend eine deutliche Reduktion der AI erzielt werden. Nur bei einem relativ geringen Anteil von 6% (n=12) des Gesamtkollektivs beobachtete man trotz Nachdilatation eine weiterhin hämodynamisch relevante AI. Damit kann auch bei uns die Nachdilatation als effektive risikoarme Behandlungsmaßnahme bestätigt werden. In der Literatur (Takagi K et al. 2011; Nombela-Franco L et al. 2012; Daneault B et al. 2013) ist die Nachdilatation der Prothese bei einer hämodynamisch wirksamen AI (AI  $\geq$  II°) zur Reduktion der AI nach TAVI als sicher und effektiv beschrieben worden.

#### **4.4.2 Valve in valve**

Eine andere Therapieoption zur Behandlung der paraprothetischen AI ist die Implantation einer zweiten Prothese (valve in valve). Diese Methode kommt v. a. bei einer malpositionierten Prothese zur Anwendung, da es bei zu tief sitzender Prothese zu einer hochgradigen paraprothetischen AI kommt, wenn wenigstens ein Teil der Schürze der Prothese durch eine schräge bzw. zu tiefe Implantation unter die Anulusebene gelangt. Durch die Implantation einer zweiten Prothese in höherer Position (valve in valve) wird der ungedeckte Teil abgedichtet und es kann eine Reduktion der paraprothetischen AI erzielt werden. Nach Napodano M et al. 2011 ist die Implantation einer zweiten Prothese (valve in valve) zur Reduktion der paraprothetischen AI bei malpositionierter Prothese effektiv und sicher.

Im Einzelfall lässt sich bei massiver Verkalkung im Bereich des Anulus trotz Nachdilatation der Prothese eine Reduktion der paraprothetischen AI nicht erzielen. In solchen Fällen würde die Implantation einer zweiten Prothese wenig Einfluss auf die Leckage haben.

In unserem Kollektiv wurde eine zweite Prothese bei 3 % (n=6) der Patienten erforderlich. Die Methode ist damit auch in unserer Studie eine wertvolle, sichere und effektive Therapieoption der paraprothetischen AI bei malpositionierter Prothese.

#### **4.4.3 Bedeutung der hämodynamischen Messdaten im Rahmen der Nachbehandlungsmaßnahmen**

Die intraprozedurale Hämodynamik erlaubt in vielen Fällen eine einfache Therapiesteuerung der paraprothetischen AI auch im Rahmen von Nachbehandlungsmaßnahmen, da der Interventionalist bereits durch Blickdiagnose deren Effektivität durch Beobachtung von Änderungen der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) direkt am hämodynamischen Monitor beobachten und verfolgen kann. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie lässt sich zeigen, dass es bei effektiver Reduktion der AI zu einem deutlichen Anstieg der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) kommt. Die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) liegt bei effektiver Reduktion der AI durch Nachbehandlungsmaßnahmen in der gleichen Größenordnung wie bei primär gutem Ergebnis nach Prothesenfreisetzung ohne relevante AI.

Besteht eine relevante AI fort, so findet sich ein allenfalls geringer Anstieg der Druckdifferenz.

#### **4.5 Outcome von Patienten nach Nachbehandlungsmaßnahmen**

Im Rahmen der durchgeführten Überlebenszeitanalysen konnten wir in dieser Studie zeigen, dass durch effektive Nachbehandlungsmaßnahmen mit Reduktion der AI in den hämodynamisch nicht relevanten Bereich, die Langzeitprognose von Patienten mit denen mit primär gutem Ergebnis ohne Nachbehandlung vergleichbar wird.

Dagegen zeigten die wenigen Patienten mit fortbestehender relevanter AI nach Nachbehandlungsmaßnahmen ein verschlechtertes Langzeit-Outcome. Die fehlende statistische Signifikanz dürfte am ehesten auf die niedrige Fallzahl zurückzuführen sein. Hier scheinen weiterführende, möglicherweise auch multizentrische Auswertungen, mit höheren Fallzahlen sinnvoll.

#### **4.6 Besondere Bedeutung der hämodynamischen Messung bei Niereninsuffizienz zur Reduktion der KM-Menge**

Eine besondere Problemgruppe im Rahmen der TAVI sind Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 30 \text{ ml/min}$ ). Viele ältere Patienten mit einem hohen OP-Risiko, bei denen eine TAVI durchgeführt wird, haben häufig auch Vorschädigungen der Niere. Die Durchführung der Aortographie nach Prothesenfreisetzung und nach Nachdilatation ist mit einem erhöhten KM-Verbrauch assoziiert. Ein höherer Prozentsatz hat auch eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz mit einer  $GFR < 30 \text{ ml/min}$ . In unserem Patientenkollektiv hatten  $n=37$  (19%) eine  $GFR < 30 \text{ ml/min}$  (Tab. 6). Insbesondere bei solchen Patienten mit einer Niereninsuffizienz  $>$  Stadium II ( $MD\text{-}GFR < 60 \text{ ml/min}$ ) kann eine zusätzliche KM-Belastung mit einer Verschlechterung der vorbestehenden Niereninsuffizienz behaftet sein.

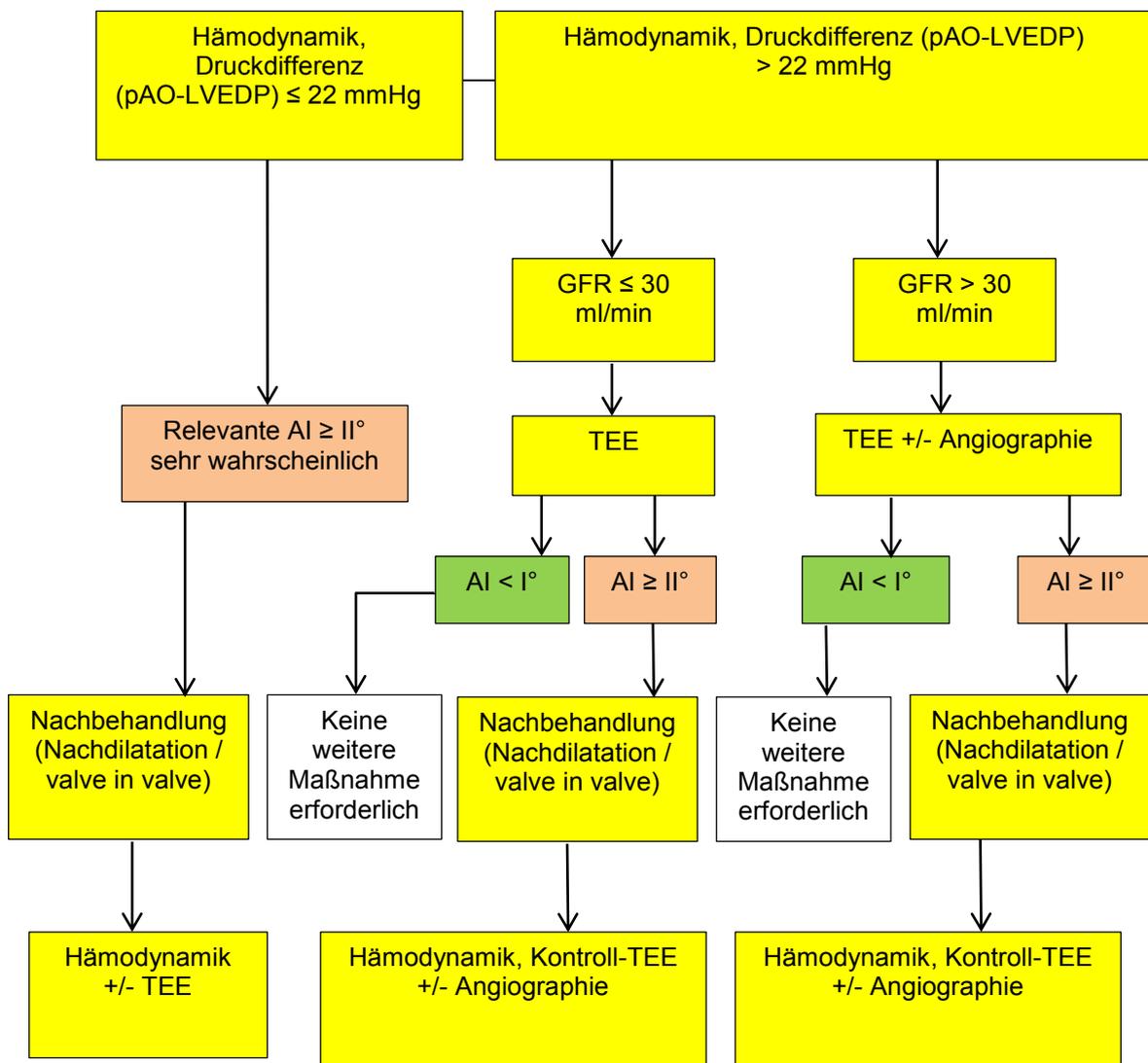
Die intraprozedurale Messung der Hämodynamik könnte nach den Ergebnissen dieser Promotion eine gute Steuerung der TAVI bei Patienten mit Niereninsuffizienz ohne Kontrastmittelgabe erlauben. Aufgrund der hohen Spezifität ist eine Druckdifferenz ( $pAO\text{-}LVEDP$ ) ein relativ sicherer Hinweis auf das Vorliegen einer relevanten AI.

In ersten Vorversuchen haben wir in unserem Herzzentrum bereits bei 2 Patienten mit einer präterminalen chronischen Niereninsuffizienz Stadium III-IV die Implantation der Prothese ohne Aortographie bzw. komplett ohne Applikation vom Kontrastmittel durchgeführt. Die Steuerung der Implantation erfolgte allein anhand von TEE und der Einschätzung des funktionellen Ergebnisses nach Erhebung der hämodynamischen Messdaten.

Zur sicheren Etablierung einer ausschließlichen Steuerung der TAVI durch die hämodynamischen Messdaten sind jedoch weitere prospektive randomisierte Studien notwendig.

#### 4.7 Algorithmus zum Einsatz der hämodynamischen Messdaten im Rahmen der TAVI

Das folgende Schema zeigt einen klinischen Algorithmus, der aus den Daten dieser Arbeit abgeleitet ist und das Vorgehen nach Prothesenfreisetzung bzw. nach Nachbehandlungsmaßnahmen abbilden könnte.



**Abb. 35:** Vorgehen nach Prothesenfreisetzung bzw. nach Nachbehandlung anhand der hämodynamisch ermittelten Druckdifferenz (pAO-LVEDP).

## *Diskussion*

Aufgrund der hohen Spezifität scheint eine gemessene Druckdifferenz  $< 22$  mmHg hinweisend auf das Vorliegen einer relevanten AI  $\geq$  II° zu sein, weshalb umgehende Nachbehandlungsmaßnahmen der Prothese ohne weitere ergänzende bildgebende Diagnostik gerechtfertigt erscheinen. Bei einer gemessenen Druckdifferenz  $> 22$  mmHg ist wegen der geringen Sensitivität eine weitere additive bildgebende Diagnostik zur Quantifizierung der AI erforderlich. Bei einer Niereninsuffizienz mit einer GFR  $< 30$  ml/min erscheint additiv zu den erhobenen hämodynamischen Messdaten eine TEE ausreichend. Auf eine zusätzliche Angiographie glauben wir in solchen Fällen verzichten zu können. Bei einer GFR  $> 30$  ml/min wird neben der TEE zur Verbesserung der diagnostischen Sicherheit bei einer relevanten Therapieentscheidung zusätzlich auch eine Angiographie empfohlen.

## **5. Schlussfolgerung**

Es war Ziel dieser Arbeit zu evaluieren, inwieweit intraprozedural erhobene hämodynamische Messdaten eine Quantifizierung der paraprothetischen AI nach TAVI erlauben und inwieweit eine Therapiesteuerung mit Indikationsstellung zur Nachdilatation bzw. Implantation einer zweiten Prothese (valve in valve) möglich ist.

Die dargelegten Ergebnisse zeigen, dass die Messung der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) im Rahmen des invasiven hämodynamischen Monitorings eine wertvolle Unterstützung zur raschen Erkennung einer relevanten AI darstellt und eine Einschätzung der Effektivität von Therapiemaßnahmen wie Nachdilatation oder Implantation einer zweiten Prothese (valve in valve) ermöglicht. Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse wurde eine Schwelle von 22 mmHg für die Druckdifferenz (pAO-LVEDP) für eine behandlungsbedürftige relevante AI ( $\geq II^\circ$ ) gefunden.

Die Spezifität dieser Methode ist mit 98% hoch. Wenn die Druckdifferenz (pAO-LVEDP)  $< 22$  mmHg beträgt, ist das Vorliegen einer relevanten AI sehr wahrscheinlich. Dagegen beträgt die Sensitivität nur 68%. Dies bedeutet, dass bei 32% der Patienten mit einer relevanten AI (AI  $> II^\circ$ ) die Druckdifferenz  $> 22$  mmHg beträgt. Deshalb ist nach den Ergebnissen dieser Arbeit eine weitere bildgebende Diagnostik wie TEE und/oder Aortographie bei gemessenen Druckdifferenz  $> 22$  mmHg notwendig, um eine relevante AI detektieren und quantifizieren zu können.

Beim Vorhandensein einer relevanten AI wurden Nachbehandlungsmaßnahmen wie Nachdilatation der Prothese oder Implantation einer zweiten Prothese regelhaft eingeleitet. Wie auch schon in der Literatur beschrieben, sind diese Verfahren auch bei uns effektiv und sicher. Mittels systematischer retrospektiver Analyse der Implantationsdaten konnten wir nachweisen, dass der Erfolg von Nachbehandlungsmaßnahmen anhand der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) mitbeurteilt werden kann.

Dies könnte für Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz direkte klinische Relevanz haben, da durch die additive Verwendung der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) möglicherweise die notwendige KM-Menge reduziert werden kann.

Die Mortalitätsanalyse zeigt bei einer erfolgreichen Nachbehandlung ein vergleichbares Outcome wie bei einem primär guten Ergebnis ohne Nachbehandlung. Lässt sich die

### *Schlussfolgerung*

höhergradige AI durch die Nachbehandlung nicht ausreichend beseitigen, so ist das Langzeit-Outcome der relativ wenigen betroffenen Patienten verschlechtert.

Insgesamt hat sich deshalb die Messung der Druckdifferenz (pAO-LVEDP) in unserer klinischen Routine fest etabliert und ist ein wichtiges diagnostisches Kriterium bei TAVI geworden.

## **6. Limitationen**

Die Studie wurde lediglich an einem Zentrum retrospektiv durchgeführt. Da es sich anfänglich um eine neu am Herzzentrum Brandenburg etablierte Therapieform handelte, können initiale Lernkurveneffekte die Ergebnisse mitbeeinflusst haben.

Für die hämodynamischen Messungen wurden flüssigkeitsgefüllte Standardkatheter mit einer Standardmesseinheit verwendet. Schleuderartefakte und Dämpfungen können die hämodynamischen Messungen im Vergleich zu anderen Messverfahren wie Katheter-Tip-Manometer deutlich beeinflussen. Andererseits stellt diese Messanordnung eine preiswerte Messvariante dar, wie sie in vielen Herzkatheterlaboren standardmäßig eingesetzt wird. Wir glauben, dass unsere Messergebnisse deshalb Hinweise bieten, die erhaltenen Messergebnisse auch unter Alltags-Routine-Bedingungen im Herzkatheterlabor im Rahmen der TAVI einsetzen zu können.

Weitere Limitationen könnten auch durch Variationen der Herzfrequenz bedingt sein. Im Rahmen der TAVI kann es intraprozedural häufiger zu Herzfrequenzschwankungen im Rahmen von Bradyarrhythmien oder AV-Blockierungen mit unterschiedlichen Ventrikelfüllungen und Auswurfvolumina kommen, die in dieser Promotionsschrift nicht berücksichtigt wurden.

## 7. Literatur

- 1 Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, et al. Aortic regurgitation after transcatheter Aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart* 2011;97(11):899-906.
- 2 Arning C, Widder B, von Reutern GM, et al. Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenoses and transfer to NASCET measurement. *Ultraschall Med* 2010;31(3):251-7.
- 3 Astor BC, Kaczmarek RG, Hefflin B, Daley WR. Mortality after aortic valve replacement. Results from a nationally representative database. *Ann Thorac Surg* 2000;70(6):1939-1945.
- 4 Bagur R, Rodés-Cabau J, Gurvitch R, et al. Need for permanent pacemaker as a complication of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis and similar baseline electrocardiographic findings. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(5):540-51.
- 5 Bermejo J, Garcia-Fernandez MA, Torrecilla EG, et al. Effects of dobutamine on Doppler echocardiographic indexes of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(5):1206–13.
- 6 Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 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) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(3):e1-148.
- 7 Bonow R, Carabello B, Chatterjee K, et al. 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* 2008;118(15):e523-661.
- 8 Buck T, Buck T, Plicht B, et al. Echocardiography flow quantification for determining the severity of heart valve insufficiency. *Herz* 2002;27(3):254-68.
- 9 Clark MA, Arnold SV, Duhay FG, et al. Five-year Clinical and Economic Outcomes Among Patients With Medically Managed Severe Aortic Stenosis: Results From a Medicare Claims Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5(5):697-04.

## Literatur

- 10 Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, et al. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(14):1259-67.
- 11 Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002;162(20):2345-7.
- 12 Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352(23):2389-97.
- 13 Cribier A, Savin T, Saoudi N, et al. Percutaneous transluminal aortic valvuloplasty using a balloon catheter. A new therapeutic option in aortic stenosis in the elderly. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1986;79(12):1678-86.
- 14 Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106(24):3006-8.
- 15 Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. 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* 2006;47(6):1214-23.
- 16 Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: A simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation* 1985;71(6):1162-9.
- 17 Daneault B, Koss E, Hahn RT, et al. Efficacy and safety of postdilatation to reduce paravalvular regurgitation during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6(1):85-91.
- 18 DeGroff CG, Shandas R, Valdes-Cruz L. Analysis of the effect of flow rate on the Doppler continuity equation for stenotic area calculations. *Circulation* 1998;97(16):1597-605.
- 19 Di Dedda U, Pelissero G, Agnelli B, et al. Accuracy, calibration and clinical performance of the new EuroSCORE II risk stratification system. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(1):27-32.
- 20 Dietel M, Zeitz M. (2009): *Harrisons Innere Medizin*. 18. Auflage; Mila-no: ABW Wissenschaftsverlag, S. 1485.
- 21 Feldman T. Proceedings of the TCT: balloon aortic valvuloplasty appropriate for elderly valve patients. *J Interv Cardiol* 2006;19(3):276-9.
- 22 Flachskampf, *Praxis der Echokardiographie*, Thieme 2010 (3 Auflage).

## Literatur

- 23 Florath I, Albert A, Rosendahl U, et al. Impact of valve prosthesis-patient mismatch estimated by echocardiographic-determined effective orifice area on long-term outcome after aortic valve replacement. *Am Heart J* 2008;155(6):1135-42.
- 24 Généreux P, Head SJ, Van Mieghem NM, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(25):2317-26.
- 25 Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012;366(18):1705-15.
- 26 Gotzmann M, Korten M, Bojara W, et al. Long-term outcome of patients with moderate and severe prosthetic aortic valve regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2012;110(10):1500-6.
- 27 Gotzmann M, Pljakic A, Bojara W, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis-predictors of mortality and poor treatment response. *Am Heart J* 2011;162(2):238-245.
- 28 Gotzmann M, Rahlmann P, Hehnen T, et al. Heart failure in severe aortic valve stenosis: prognostic impact of left ventricular ejection fraction and mean gradient on outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Heart Fail* 2012;14(10):1155-62.
- 29 Guetta V, Goldenberg G, Segev A, et al. Predictors and course of high-degree atrioventricular block after transcatheter aortic valve implantation using the CoreValve RevalvingSystem. *Am J Cardiol* 2011;108(11):1600-5.
- 30 Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B, et al. Impact of post-procedural aortic regurgitation on mortality after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(12):1247-56.
- 31 Herrmann S, Niemann M, Störk S, et al. Low flow/low gradient aortic valve stenosis: Clinical and diagnostic management. *Herz*. 2012 Jun 28. [Epub ahead of print]
- 32 Lung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24(13):1231-43.
- 33 Lung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005;26(24):2714-20.
- 34 Jabbour A, Ismail TF, Moat N, et al. 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* 2011;58(21):2165-73.

## Literatur

- 35 Jilaihawi H, Chin D, Spyt T, et al. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation with the Medtronic-Corevalve bioprosthesis. *Eur Heart J* 2010;31(7):857-64.
- 36 Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(1):6-23.
- 37 Krakau I, Lapp H, Herzkatheterbuch, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart. New York, Seite 159.
- 38 Kukucka M, Pasic M, Dreyse S, et al. Patient-prosthesis mismatch after transapical aortic valve implantation: Incidence and impact on survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(2):391-7.
- 39 Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Circulation. J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1440-63.
- 40 Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363(17):1597-607.
- 41 Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 2011;32(2):205-17.
- 42 Lefevre T, Kappetein AP, Wolner E, et. al. One year follow-up of the multi-centre European Partner transcatheter heart valve study. *Eur Heart J* 2011;32(2):148-57.
- 43 Lewin MB, Otto CM. The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation* 2005;111(7):832-4.
- 44 Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, et al. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(5):1220–1225.
- 45 Meyhöfer J, Ahrens J, Neuss M, et al. Rotational angiography for preinterventional imaging in transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;79(5):756-65.
- 46 Monin JL, Quéré JP, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003;108(3):319-24.

## Literatur

- 47 Napodano M, Gasparetto V, Tarantini G, et al. Performance of valve-in-valve for severe para-prosthetic leaks due to inadequate transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78(7):996-1003.
- 48 Nombela-Franco L, Rodés-Cabau J, DeLarochelière R, et al. Predictive factors, efficacy, and safety of balloon post-dilation after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(5):499-512.
- 49 O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1 Suppl):S23-42.
- 50 Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341(3):142-7.
- 51 Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation* 1994;89(2):642-50.
- 52 Pasic M, Unbehaun A, Dreysse S, et al. Transapical aortic valve implantation in 175 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(10):813-20.
- 53 Piazza N, Otten A, Schultz C, et al. Adherence to patient selection criteria in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with the 18F CoreValve ReValving™ System – Results from a single-center study. *Heart* 2010;96(1):19-26.
- 54 Piazza N, Schultz C, de Jaegere PP, Serruys PW. Implantation of two self-expanding aortic bioprosthetic valves during the same procedure-Insights into valve-in-valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73(4):530-9. (abstract)
- 55 Pibarot P and J G Dumesnil. Prosthesis - patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart* 2006;92:1022-9.
- 56 Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15(6):816-22.
- 57 Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004;110(10):1291-5.
- 58 Sack S, Kahlert P, Khandanpour S, et al. Revival of an old method with new techniques: balloon aortic valvuloplasty of the calcified aortic stenosis in the elderly. *Clin Res Cardiol* 2008;97(5):288-97.

## Literatur

- 59 Saia F, Marrozzini C, Moretti C, et al. The role of percutaneous balloon aortic valvuloplasty as a bridge for transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2011;7(6):723-9.
- 60 Schroeter T, Linke A, Haensig M, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation after Medtronic CoreValve bioprosthesis implantation. *Europace* 2012;14(12):1759-63.
- 61 Sinning JM, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, et al. Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(13):1134-41.
- 62 Skaerpe T, Hegrenaes L, Hatle L. Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1985;72(4):810-8.
- 63 Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. PARTNER Trial Investigators. *N Engl J Med* 2011;364(23):2187-98.
- 64 Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical Factors Associated With Calcified Aortic Valve Disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(3):630-4.
- 65 Takagi K, Latib A, Al-Lamee R, et al. Predictors of moderate-to-severe paravalvular aortic regurgitation immediately after CoreValve implantation and the impact of postdilatation. *Catheter Cardiovasc Inter* 2011;78(3):432-43.
- 66 Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011;123(3):299-308.
- 67 Tarantini G, Gasparetto V, Napodano M, et al. Valvular leak after transcatheter aortic valve implantation: a clinician update on epidemiology, pathophysiology and clinical implications. *Am J Cardiovasc Dis* 2011;1(3):312-20.
- 68 Tardif JC, Rodrigues AG, Hardy JF, et al. Simultaneous determination of aortic valve area by the Gorlin formula and by transesophageal echocardiography under different transvalvular flow conditions. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(6):1296-302.
- 69 Tchetché D, Modine T, Farah B, et al. Update on the need for a permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation using the CoreValve® Accutrak™ system. *EuroIntervention* 2012;8(5):556-62.
- 70 Tops LF, Wood DA, Delgado V, et al. Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography implications for transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imagin* 2008;1(3):321-30.

## Literatur

- 71 Ussia GP, Barbanti M, Sarkar K, et al. Transcatheter aortic bioprosthesis dislocation. Technical aspects and midterm follow-up. *EuroIntervention* 2012;7(11):1285-92.
- 72 Vahanian, A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(2):230-68.
- 73 Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. Guidelines of the management of valvular Heart disease (Version 2012). *Eur Heart J* 2012;(33):2451-96.
- 74 Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006;82(6):2111-5.
- 75 Walther T, Simon P, Dewey T, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation* 2007;116(11):1240-5.
- 76 Zahn R, Gerckens U, Grube E, et al. German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J* 2011;32(2):198-204.

## **Danksagung**

Die vorliegende Dissertation wurde in der Abteilung für Kardiologie unter der Leitung von Herrn PD Dr. Christian Butter im Immanuel Klinikum Bernau Herzzentrum Brandenburg angefertigt.

Meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. Butter möchte ich besonders danken für die Möglichkeit und Unterstützung innerhalb seiner Abteilung, diese Arbeit anfertigen zu dürfen. Dank seines steten Vertrauens und der umfassenden Unterstützung und Förderung, vor allem was die externe Präsentation meiner Ergebnisse betrifft, war es mir möglich, wertvolle Erfahrungen sammeln zu können.

Der meiste Dank gilt den Oberärzten Dr. med. Thomas Schau und Dr. med. Michael Neuß, die mit ihrer Betreuung und Engagement großen Anteil am Zustandekommen dieser Dissertation haben. Ohne ihre Anleitung und unermüdliche Geduld wäre eine so zeitnahe Fertigstellung meiner Arbeit nicht vorstellbar gewesen.

Mein Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern, vor allem meinen Brüdern Herrn Rouhana, Hanna und Marwan Harb, die mich während meiner gesamten Ausbildung unterstützten und mir zu jeder Zeit zur Seite standen und somit die notwendige Ruhe und Sicherheit für die Erstellung dieser Arbeit gaben.

## *Eidesstattliche Erklärung*

### **Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Bassam Harb, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Quantifizierung der Aorteninsuffizienz nach Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) anhand invasiver hämodynamischer Parameter und deren therapeutische Konsequenz, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## *Lebenslauf*

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.