

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
Deutsches Herzzentrum Berlin

**DISSERTATION**

**Häufigkeit und klinische Relevanz  
des Patienten – Prothesen Missverhältnisses  
nach Transkatheter – Aortenklappenimplantation**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Mladenow  
aus Sofia, Bulgarien

Datum der Promotion: 27.02.2015



# Inhaltverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	5
<b>Abstrakt</b>	6
<b>Abstract</b>	8
<b>1. Einleitung</b>	10
1.1 Einführung	10
1.2 Anatomie und Physiologie der Aortenklappe	12
1.3 Epidemiologie der Aortenklappensklerose	13
1.4 Aortenklappenstenose	14
1.4.1 Pathophysiologie	14
1.4.2 Ätiologie und Inzidenz	14
1.4.3 Klinik	15
1.4.4 Diagnostik	15
1.5 Patienten-Prothesen Missverhältnis (PPM)	18
<b>2. Ziel der Studie</b>	18
2.1 Methoden	19
2.2 TAVI Prozedur	19
2.3 Wahl der Größe der Klappenprothese	21
2.4 Prä- und Postoperative TEE Messungen	21
2.5 Analyse der echokardiographischen Daten	22
2.5.1 LV Funktion	22
2.5.2 Druckgradienten	22
2.5.3 EOA	23
2.5.4 GOA	29
2.5.5 Statistik	30

<b>3. Ergebnisse</b>	31
3.1 Patientengruppen	31
3.2 LVEF	35
3.3 Transvalvuläre Druckgradienten	38
3.4 EOA	42
3.5 Überleben der Patienten mit PPM	43
3.6 GOA	46
3.7 Prädiktoren eines Patienten-Prothesen Missverhältnisses (PPM)	47
<b>4. Diskussion</b>	52
<b>5. Literatur</b>	59
<b>6. Abbildungsverzeichnis</b>	65
<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	66
<b>Eigene Publikationen</b>	67
<b>Danksagung</b>	76

## Abkürzungsverzeichnis

<b>BSA</b>	Körperoberfläche (Body Surface Area)
<b>CSA</b>	cross-sectional area (Querschnittsfläche)
<b>EOA</b>	effektive Klappenöffnungsfläche (effective orifice area)
<b>GOA</b>	geometrische Klappenöffnungsfläche (geometric orifice area)
<b>LVEF</b>	linksventrikuläre Auswurffraktion
<b>LVEDV</b>	linksventrikuläres end-diastolisches Volumen
<b>LVESV</b>	linksventrikuläres end-systolisches Volumen
<b>PPM</b>	Patienten-Prothesen Missverhältnis
<b>TAVI</b>	Transkatheter-Aortenklappenimplantation (Transcatheter Aortic Valve Implantation)
<b>TEE</b>	Transoesophageale Echokardiographie
<b>VTI</b>	Zeitintegral der Flussgeschwindigkeit (Velocity Time Intergral)

## **Abstrakt**

### **Titel: Häufigkeit und klinische Relevanz des Patienten-Prothesen Missverhältnisses nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation**

#### **Hintergrund**

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) hat sich zu einer wichtigen Therapieoption für Hochrisikopatienten mit schwerer Aortenklappenstenose entwickelt. Frühere Studien zeigen, dass ein Patienten-Prothesen Missverhältnis (PPM) die Morbidität und Mortalität nach konventionellem Aortenklappenersatz negativ beeinflusst. Insbesondere ein schweres PPM ist mit negativem klinischem Outcome assoziiert. Bis heute gibt es nur wenige Untersuchungen zur Inzidenz und den klinischen Folgen eines PPM nach TAVI.

#### **Ziele**

Ziel dieser Studie war, die Inzidenz des PPM nach TAVI und seine Auswirkungen auf das Überleben in einer großen Patientenkohorte in der eigenen Klinik zu untersuchen. Darüber hinaus sollten Parameter identifiziert werden, die für ein PPM prädisponieren.

#### **Methoden**

Die TEE-Daten von 272 konsekutiven Patienten, die zwischen 04/2008 und 03/2011 mit einer transapikalen TAVI mit Edwards Sapien Klappenprothesen behandelt worden waren, wurden retrospektiv analysiert. Die effektive Klappenöffnungsfläche (EOA) wurde mittels der Kontinuitätsgleichung ermittelt und auf die Körperoberfläche der Patienten indiziert (iEOA). Patienten mit moderatem PPM (iEOA 0.65 – 0.85 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) und schwerem PPM (iEOA < 0.65 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) wurden identifiziert. Kurz – (bis zu 3 Monate) und Langzeitüberleben (bis zu 30 Monate) wurden mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven und Log-Rank Test analysiert. Die multivariate Analyse wurde mit dem Cox Proportional Hazards Modell durchgeführt. Parameter, die für ein PPM prädisponieren, wurden mittels Receiver Operating Characteristics Analysen ermittelt.

## **Ergebnisse**

Ein moderates und schweres PPM wurde in 71 (26.1 %) bzw. 21 (7.6 %) Patienten gefunden. Nur das schwere PPM war mit einem reduzierten Kurzzeitüberleben über bis zu 12 Monaten nach Klappenimplantation assoziiert. Vor allem die Kombination eines schweren PPM mit einem maximalen transvalvulären Druckgradienten  $\geq 10$  mmHg reduzierte das 3-Monatsüberleben auf 48 %. Auch eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach TAVI  $< 50$  % war mit einem reduzierten Überleben assoziiert. Die multivariate Analyse identifizierte ein schweres PPM, renale Dysfunktion und eine erhöhte Herzfrequenz als unabhängige Risikofaktoren für das Überleben. Eine große Körperoberfläche und ein kleiner LV-Ausflusstrakt prädisponierten für ein schweres PPM.

## **Schlussfolgerungen**

Die periprozedurale TEE während TAVI erlaubt die Identifikation von Risikofaktoren, die das Überleben dieser Hochrisikopatienten beeinflussen. Ein schweres PPM trat bei 7.6 % unserer Patienten auf und war mit einer hohen Frühmortalität bis zu 12 Monate nach TAVI assoziiert. Die Kombination eines PPM mit einem hohen transvalvulären Druckgradienten verschlechterte die Prognose weiter. Zusätzliche unabhängige Risikofaktoren für das Überleben waren renale Dysfunktion und eine erhöhte Herzfrequenz. Obwohl es sich hier nur um Daten aus einem einzelnen Behandlungszentrum handelt, gibt diese retrospektive Analyse wichtige Hinweise für die künftige Risikostratifizierung und Behandlung von TAVI Patienten. Sie unterstreicht die Bedeutung der periprozeduralen Identifizierung eines schweren PPM und verweist auf eine möglichst rasche Behandlung durch Nachdilatation der frisch implantierten Klappe oder durch Konversion des Verfahrens zur offenen Aortenklappenchirurgie.

## **Abstract**

**Title: Incidence and clinical impact of patient-prosthesis mismatch after transcatheter aortic valve implantation**

### **Background**

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has become an important option for therapy of high-risk patients with severe aortic valve stenosis. Patient-prosthesis mismatch (PPM) has been shown to be an important determinant of morbidity and mortality following conventional aortic valve replacement, and severe PPM is related to adverse clinical outcome. To date, there are only few studies on PPM following TAVI.

### **Objectives**

The objective was to evaluate the incidence of patient-prosthesis mismatch (PPM) and its impact on survival in a large cohort of patients undergoing TAVI with balloon-expandable valves. In addition, factors predisposing a patient for PPM were evaluated.

### **Methods**

The transesophageal echocardiographic (TEE) data of 272 consecutive patients who underwent transapical TAVI with Edwards Sapien valves between 04/2008 and 03/2011 were retrospectively analyzed. Effective orifice area (EOA) was calculated using the continuity equation and indexed with the patient's body surface area. PPM was determined as severe (iEOA < 0.65 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) or moderate (iEOA 0.65 – 0.85 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>). Short-term (up to 3 month) and mid-term survival (up to 30 months) were analyzed by Kaplan-Meier curves and log-rank tests. Multivariate analysis was done by the Cox proportional hazards model. Parameters predictive of PPM were identified by receiver operating characteristic analyses.



## **Results**

Moderate and severe PPM was found in 71 (26.1 %) and 21 (7.6 %) patients, respectively. Only severe PPM was associated with reduced short-term survival up to 12 months after TAVI. The combination of severe PPM with peak pressure gradients  $\geq 10$  mmHg further worsened survival within the first 3 postoperative months to 48 %. Additionally, mean survival time in patients with an left ventricular ejection fraction (LVEF) of  $< 50$  % was significantly shorter than in those with LVEF  $\geq 50$  %. Multivariate analysis identified severe PPM, renal dysfunction and increased heart rate as independent predictors of early mortality whereas heart rate and serum creatinine concentration were associated with mid-term survival (up to 30 months). Large body surface area and small LV outflow tract diameter were identified as predisposing factors for severe PPM.

## **Conclusions**

Periprocedural TEE during TAVI identified of risk factors that affect survival of high-risk patients with aortic stenosis. Severe PPM occurred in 7.6 % of our patients and was accompanied by high early mortality within the first 3 postoperative months (up to 12 months). The combination of severe PPM with increased peak pressure gradients further worsened the prognosis. Other independent risk factors with impact on survival were renal dysfunction and heart rate. Although limited to a single center, this retrospective analysis of TEE data yields important information for risk stratification and management of TAVI patients. This data may prove critical in the periprocedural identification of PPM and its immediate treatment by either redilatation or conversion to open-heart surgery.

# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose (auch *senile* oder *degenerative Aortenklappenstenose* genannt) ist eine häufig vorkommende Erkrankung und eine wichtige Ursache für die kardiale Morbidität und Mortalität bei älteren Patienten. Sie stellt mit einer Prävalenz von 2 – 7 % den häufigsten erworbenen Herzklappenfehler dar (1). Der Ersatz der stenotischen Aortenklappe ist die einzige wirksame Behandlungsmaßnahme, welche einen Einfluss auf die Morbidität und die Mortalität bei symptomatischen Patienten hat (2-5).

Die erste Operation einer Aortenklappenerkrankung führten die französischen Chirurgen Theodore Tuffier und Alexis Carrel 1912 durch (6). Die erste Implantation einer künstlichen Herzklappe nahm im Jahre 1952 Charles E. Hufnagel vor (7,8).

Trotz ständiger technischer Entwicklungen erreicht die Leistung einer Herzklappenprothese nicht die Leistung der nativen menschlichen Klappe. Mögliche Probleme, die in Zusammenhang mit Herzklappenprothesen auftreten sind eine erhöhte Thrombogenität, antikoagulationsbedingte Blutungen und eine eingeschränkte Haltbarkeit. Eine weitere klinisch relevante Besonderheit besteht in der Tatsache, dass nach Klappenersatz die Hämodynamik der valvulären Stenose gegen die Prothesenhämodynamik ausgetauscht wird. Das resultiert, auch bei regelrechter Prothesenfunktion, in einer gewissen Flussobstruktion (9). Wenn die Öffnungsfläche einer normal funktionierenden Klappenprothese im Verhältnis zu der Körperoberfläche des Patienten disproportional ist, entsteht ein Patienten- Prothesen Missverhältnis (PPM). Dieser Begriff ist erstmals 1978 von Rahimtoola et al. nach chirurgischem Aortenklappenersatz beschrieben worden (10). Pibarot erstellte im Jahre 1996 Kriterien zur Definition eines PPM (11). Aktuell wird ein PPM definiert als eine zu kleine effektive Öffnungsfläche der Prothese (indexed effective orifice area, iEOA) im Verhältnis zu der Körperoberfläche des Patienten (body surface area, BSA). Die normale effektive Öffnungsfläche der Klappenprothese, bezogen auf die Körperoberfläche des Patienten (indexed effective orifice area, iEOA) beträgt mindestens  $0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  -  $0.90 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ . Wenn die iEOA zwischen  $0.65$  und  $0.85$

$\text{cm}^2/\text{m}^2$  liegt, besteht ein mittelschweres PPM, schweres PPM wird als eine iEOA kleiner  $0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  definiert (9).

Die unmittelbare hämodynamische Konsequenz des PPM ist das Auftreten von hohen transprothetischen Druckgradienten bei sonst normaler Prothesenfunktion. Das hat eine verminderte Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie, eine ausbleibende Normalisierung des Koronarflusses sowie eine linksventrikuläre Dysfunktion zur Folge und beeinflusst negativ die Lebensqualität und die Überlebensrate (12,13). Das PPM ist ein häufig auftretendes Phänomen nach chirurgischem Aortenklappenersatz mit einer Prävalenz eines mittelschweren PPM von 20 -70 % und eines schweren PPM von 2 -11 % (9).

Die steigende Lebenserwartung in den industrialisierten Ländern führt zu einer Zunahme der Zahl älterer Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose. Viele dieser Patienten haben multiple Begleiterkrankungen und bleiben aufgrund eines zu hohen operativen Risikos chirurgisch unbehandelt. Der Anteil dieser Patienten beträgt 30 bis 40% der gesamten Patientenpopulation mit symptomatischer Aortenklappenstenose (2). Allerdings ist die Prognose ohne chirurgische Therapie sehr ungünstig, 2 Jahre nach Auftreten der Symptome beträgt die Mortalität 50% (14).

Gegenwärtig ist die Transkatheter-basierte-Aortenklappenimplantation (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) eine etablierte Therapieoption bei Hochrisiko- oder inoperablen Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose (PARTNER Trial) (15). Den aktuellsten Analysen aus dem Deutschen TAVI-Register zufolge beträgt der Anteil der transkatheter – implantierten Aortenklappenprothesen in Deutschland 45 % (16). Patienten mit degenerierter biologischer Klappenprothese oder mit einer Porzellanaorta, sowie Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion sind eine weitere Zielgruppe dieser Behandlungsart (17-19). Bei diesem Verfahren wird die biologische Klappenprothese über einen Katheter eingeführt, in Aortenposition gebracht und entfaltet. Dabei werden die verkalkten Klappensegel der erkrankten Klappe in die Aortenwand eingedrückt. Zum Zeitpunkt dieser Studie waren in Deutschland zwei Klappensysteme zugelassen: eine selbstexpandierende Klappe (Core Valve, Medtronic) und eine ballonexpandierbare Klappe (Edwards Sapien).

Im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz kommt ein Patienten-Prothesen Missverhältnis (PPM) nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) seltener vor (20). Die Prävalenz eines moderaten PPM nach TAVI beträgt 23-30 %, eines schweren PPM 2-16 % (21-23). Eine mögliche Erklärung dafür können die besseren hämodynamischen Eigenschaften der transkatheter-implantierbaren biologischen Prothesen sein (24,25).

Die Planung, die Auswahl der Patienten und die Durchführung der TAVI erfolgen mittels diverser bildgebender unterstützender Verfahren (Computer Tomographie, Angiographie, Echokardiographie). Die übliche Untersuchungsmethode zur Beurteilung der Funktion der Klappenprothesen ist die Echokardiographie. Insbesondere die transösophageale Echokardiographie (TEE) ermöglicht aufgrund ihrer Nähe zum Herzen und zu den großen Gefäßen eine detaillierte periprozedurale Beurteilung der Klappenhämodynamik, sowie eine genaue Berechnung der Klappenöffnungsfläche und die Messung der transvalvulären Druckgradienten. TEE erlaubt eine unmittelbare Evaluierung des operativen Ergebnisses und ist entscheidend bei der Diagnose von intraoperativen Komplikationen und deren Therapie.

Zu der Standard TEE Untersuchung in unserer Klinik gehören: die exakte periprozedurale echokardiographische Bestimmung der effektiven (EOA) und der geometrischen (GOA) Öffnungsflächen der Aortenklappe, respektive der Klappenprothese, die Messung der transprothetischen Gradienten, die Bestimmung der links- und rechtsventrikulären Funktion, sowie die Beurteilung der Funktion der übrigen Herzklappen.

## 1.2 Anatomie und Physiologie der Aortenklappe

Die Aortenklappe liegt zwischen dem linken Ventrikel und der aufsteigenden Aorta (Aorta ascendens). Die morphologisch normale Aorteklappe besitzt drei Klappentaschen, die die Klappenöffnung in der Systole und den Klappenverschluss in der Diastole sicherstellen. Die drei Klappentaschen bilden drei Einschnitte (Kommissuren), die im Normalfall in der Systole offen sind und einen unbehinderten Ausfluss aus dem linken Ventrikel ermöglichen. Die Aortenklappe hat eine

entsprechende Öffnungsfläche, die durch den Aortenklappenring (Anulus) begrenzt wird. Knapp oberhalb der Aortenklappe bildet sich eine Ausbuchtung (Bulbus aortae), aus der die linke und die rechte Koronararterie entspringen. In der Auswurfphase (Systole) des linken Ventrikels befindet sich die Aortenklappe in geöffneter Stellung. Es fließt Blut aus dem linken Ventrikel in die Aorta ascendens. In der Diastole schließt sich die Aortenklappe. Der Klappenverschluß verhindert einen Rückfluss von der Aorta ascendens in den linken Ventrikel.

### 1.3 Epidemiologie der Aortenklappensklerose

Die Aortenklappensklerose ist eine häufige Erkrankung bei älteren Patienten. Ein Viertel der 65- bis 74-Jährigen und fast die Hälfte der über 84-Jährigen ist davon betroffen (26,27). Bei diesen Patienten steigt das Risiko eines Myokardinfarkts um 40% und das Risiko eines Todes kardialer Genese um 50% (28).

Die Aortenklappensklerose ist eine progrediente Erkrankung. Eine Studie von Cosmi zeigt, dass 16% der Patienten mit Aortenklappensklerose, eine Stenose der Aortenklappe entwickeln (29). Das durchschnittliche Zeitintervall von der Diagnose einer Aortenklappensklerose bis zum Übergang in eine Aortenklappenstenose beträgt 8 Jahre (5). Es gibt histo-pathologische Befunde, die darauf hinweisen, dass die Aortenklappensklerose keine passiv verlaufende Erkrankung sondern ähnlich wie die Atherosklerose ein aktiver chronischer Prozess mit Ablagerung von Lipoproteinen, chronischer Entzündung und Verkalkung der Aortenklappensegel ist (30). Folgende Risikofaktoren sind mit einer kalzifizierenden Degeneration der Aortenklappe assoziiert:

*kongenital bikuspid angelegte Aortenklappe*

*arterielle Hypertonie*

*Hyperlipoproteinämie*

*Diabetes*

*Niereninsuffizienz*

*Rauchen*

*hohes Alter*

*männliches Geschlecht (29,30).*

## 1.4 Aortenklappenstenose

### 1.4.1 Pathophysiologie

Die Öffnungsfläche einer normalen Aortenklappe beträgt 2 bis 4 cm<sup>2</sup>. Wenn die Öffnungsfläche unter 1.5 cm<sup>2</sup> verkleinert ist, bildet sich ein systolischer Druckgradient zwischen der flusstreibenden linken Kammer und der flussempfangenden Aorta ascendens. So entsteht eine Entleerungsstörung des linken Ventrikels, die zu einer vermehrten linksventrikulären Druckbelastung führt. Das hat zunächst eine konzentrische Hypertrophie des linksventrikulären Myokards zur Folge. Im Verlauf entwickelt sich eine diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels mit Anstieg des linksatrialen Drucks und linksatrialer Hyperämie. Der linke Vorhof vergrößert sich. Klinisch fallen Herzrhythmusstörungen und Atemnot auf. Die systolische Funktion bleibt initial noch Monate bis Jahre erhalten. Die linksatriale Hypervolämie führt zu pulmonal-venöser Stauung und pulmo-arterieller Hypertonie.

Bei Fortschreiten der Erkrankung und Dekompensation kommt es zu einer Minderung der Koronarperfusion, einem Abfall des Herzzeitvolumens aufgrund einer Beeinträchtigung der linksventrikulären systolischen Funktion, Synkopen und kardialen Schock. Eine Aortenklappenstenose wird als schwer definiert wenn die auf die Körperoberfläche indizierte Aortenklappenöffnungsfläche ( $iEOA_{AV}$ ) kleiner 0.65 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> ist, der mittlere transvalvuläre Druckgradient auf über 40 mmHg steigt oder die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit über 4 m/s beträgt (31).

### 1.4.2 Ätiologie und Inzidenz

Die Ursache der Aortenklappenstenose ist meist eine altersbedingte Verkalkung der Aortenklappe, die durch atherosklerotische Risikofaktoren begünstigt wird. Eine Dysfunktion der nativen Aortenklappe kann auch durch eine angeborene bikuspidale Aortenklappe bedingt sein oder eine entzündliche Genese haben. Die Prävalenz der degenerativen Aortenstenose beträgt bei über 65-jährigen 2 %, bei über 75-jährigen 5% und erreicht bei über 85-jährigen einen Wert von bis zu 8 % (Ergebnisse aus dem Deutschen TAVI-Register, 2012) (16). Etwa 25 % der über 65-jährigen haben eine Verdickung der Aortenklappe und 3 % der über 75-jährigen eine kritische Aortenklappenstenose ( $iEOA \leq 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) (32). Die bikuspidale Aortenklappe stellt

mit einer Prävalenz von 1-2 % den häufigsten angeborenen Herzklappenfehler bei Erwachsenen dar. Die bikuspidale Aortenklappe neigt zu verfrühter Degeneration und Verkalkung und ist vor dem 70. Lebensjahr bei 30 % und danach bei 20 % aller operationsbedürftigen Aortenklappenstenosen festzustellen (32).

### **1.4.3 Klinik**

Eine asymptotische leichte oder moderate Aortenklappenstenose wird vom Herzen über Jahre gut toleriert. Eine schwere Aortenklappenstenose hingegen geht mit einer hohen Letalität einher. Insbesondere bei Vorliegen einer verminderten linksventrikulären Funktion, eingeschränkter Nierenfunktion oder im Stadium der Dekompensation, ist die Prognose der nativen Aortenklappenstenose sehr ungünstig (4).

Bei Patienten mit bikuspid angelegter Aortenklappe treten die Symptome zwischen dem 50. und dem 70. Lebensjahr auf. Patienten mit kalzifizierter trikuspid angelegter Aortenklappe werden meist nach dem 70. Lebensjahr symptomatisch (5). Die Leitsymptome der Aortenklappenstenose sind progressive Ermüdbarkeit, pectanginöse Beschwerden, Dyspnoe bei körperlicher Belastung und Synkope. Diese Symptome treten meist auf, wenn die Aortenklappenöffnungsfläche unter  $1.0 \text{ cm}^2$  ( $\leq 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) reduziert ist und der mittlere systolische Druckgradient über 40 mmHg beträgt (31). Nach Einsetzen der Symptome ist die Lebenserwartung eingeschränkt. Nach Auftreten von Angina pectoris beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung 5 Jahre, nach Auftreten von Synkopen 3 Jahre und nach Auftreten der Herzinsuffizienz 2 Jahre (2).

### **1.4.4 Diagnostik**

Die Leitlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association zur Quantifizierung der Aortenklappenstenose basieren in erster Linie auf den Parametern der Herzkatheteruntersuchung (34). Allerdings ist das Embolierisiko durch die retrograde Herzkatheteruntersuchung bei Aortenklappenstenose erhöht (35).

Aus diesem Grunde ist die Herzkatheteruntersuchung zur Quantifizierung der Aortenklappenstenose nur den Patienten mit unzureichender echokardiographischen Diagnostik vorbehalten.

Die Echokardiographie ist neben der klinischen Anamnese das wichtigste Untersuchungsverfahren zur Quantifizierung der Aortenklappenstenose und zur Auswahl der Patienten, die eine operative Behandlung benötigen. Sie ermöglicht die Beurteilung der Klappenanatomie, beschreibt die Art und den Grad der Kalzifizierung, erlaubt die Berechnung der Klappenöffnungsfläche und die Bestimmung der transvalvulären Druckgradienten.

Die Bestimmung der linksventrikulären Funktion, der Myokardwanddicke sowie die Beurteilung der Funktion der übrigen Herzklappen erfolgen ebenfalls mit Echokardiographie. Aufgrund ihrer Nähe zum Herzen ermöglicht insbesondere die transösophageale Echokardiographie (TEE) eine detaillierte Beschreibung der Klappengeometrie. Sie ist hilfreich bei der periprozeduralen Risikoeinschätzung und erlaubt eine unmittelbare Beurteilung des operativen Ergebnisses. Darüber hinaus ist die transösophageale Echokardiographie (TEE) entscheidend bei der Diagnose von intraoperativen Komplikationen und deren unmittelbarer Therapie. Die Durchführung der perioperativen transösophagealen Echokardiographie erfolgt nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography (36) und gehört zur den Standarduntersuchungsverfahren in unserer Institution.

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfiehlt folgende echokardiographisch basierte Klassifikation zur Bestimmung des Schweregrades der Aortenklappenstenose (31) (**Tabelle 1**)



**Tabelle 1. Empfehlungen zur Quantifizierung der Aortenklappenstenose der Europäischen Gesellschaft für Echokardiographie (EAE) 2009**

Schweregrad der Aortenklappenstenose			
	mild	moderat	schwer
<b>Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe (m/s)</b>	2.6 – 2.9 m/s	3.0 – 4.0 m/s	> 4 m/s
<b>mittlerer transvalvulärer Druckgradient, (<math>dp_{\text{mean}}</math>)</b>	< 20 mmHg	20 – 40 mmHg	> 40 mmHg
<b><math>EOA_{AV}</math> (cm<sup>2</sup>)</b>	>1.5	1.5 – 1.0	< 1.0
<b>indizierte <math>EOA_{AV}</math> (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)</b>	> 0.85	0.85 – 0.65	< 0.65
<b>Verhältnis <math>VTI_{LVOT}/VTI_{AV}</math></b>	> 0.5	0.5 – 0.25	< 0.25

*$EOA_{AV}$ , effektive Aortenklappenöffnungsfläche;  $VTI$ , Velocity Time Integral (Zeitintegral der Flussgeschwindigkeit);  $LVOT$ , linksventrikulärer Ausflusstrakt;  $AV$ , Aortenklappe*

## 1.5 Patienten-Prothesen Missverhältnis (PPM)

Ein PPM beschreibt man als eine zu kleine effektive Öffnungsfläche einer normal funktionierenden Klappenprothese im Verhältnis zu der Körperoberfläche des Patienten. Der übliche Parameter zum Definieren des PPM ist die auf die Körperoberfläche des Patienten indizierte effektive Öffnungsfläche der Klappenprothese (indexed effective orifice area, iEOA). Eine derartige Diskrepanz führt zum pathologischen Anstieg des transprothetischen Druckgradienten selbst bei normaler körperlicher Belastung, zur Abnahme der linksventrikulären Funktion und zu reduzierter Lebenserwartung (12,37,38).

Der transprothetische Druckgradient wird von zwei Faktoren bestimmt: von der effektiven Öffnungsfläche der Klappenprothese und von dem transprothetischen Fluß. Der transprothetische Fluss wiederum hängt von dem linksventrikulären Herzzeitvolumen ab, das mit der Körperoberfläche des Patienten in Beziehung steht. Bei körperlicher Aktivität steigt das Herzzeitvolumen und entsprechend der transprothetische Fluss. So kommt es selbst bei normaler körperlicher Belastung zu einem dauerhaft erhöhten linksventrikulären Druck, einer ausbleibender Rückbildung der Myokardhypertrophie und einer verminderten Koronarperfusion. Die klinischen Folgen für den Patienten sind schnelle Ermüdbarkeit, Leistungsminderung und reduzierte Lebensqualität. Das schwere PPM nach Aortenklappenersatz hat negative Auswirkung auf das Überleben (39).

## 2. Ziel der Studie

Ziel dieser Studie ist die Häufigkeit des Patienten-Prothesen Missverhältnisses (PPM) nach Transkatheter – Aortenklappenimplantation bei einer großen Patientenkohorte zu untersuchen und seine Auswirkungen auf das Überleben durch Analyse von periprozedural akquirierten echokardiographischen Parametern zu bestimmen. Darüber hinaus sollten Faktoren identifiziert werden, die für ein PPM prädisponieren.

## 2.1 Methoden

In unsere Studie haben wir 272 Patienten eingeschlossen, bei denen im Zeitraum zwischen April 2008 und März 2011 eine ballonexpandierbare Edwards Sapien Klappe (Edwards Lifesciences, Irvine, California) in transapikalem Verfahren implantiert wurde.

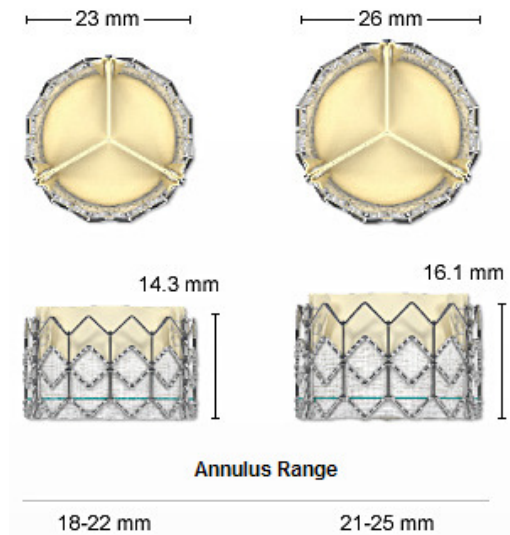
Ein Follow-up erfolgte postprozedural nach 1 Monat und nach bis zu 30 Monaten mit insgesamt 3916 Patienten-Monaten.

## 2.2 TAVI Prozedur

Die ballonexpandierbare Edwards Sapien Prothese (Edwards Sapien THV, Edwards Lifesciences) besteht aus einem Edelstahlstent mit einer integrierten trikuspiden Rinderperikardklappe. Sie wurde über eine linksanteriore Thorakotomie durch die Herzspitze in Aortenposition implantiert. Die verwendeten Klappen hatten eine Größe von 23 mm und 26 mm.



**Abbildung 1. Edwards Ascendra 2 Transapikales Kathetersystem**



**Abbildung 2. Edwards Sapien Transkatheter Herzklappenprothese**

Alle Klappenimplantationen wurden von unserem Team, bestehend aus Chirurgen, Kardiologen und Anästhesiologen, in unserem Hybridsaal, ausgestattet mit einem monoplanen Angiographiegerät durchgeführt.

Ein Kardiotechniker sowie eine Herz-Lungenmaschine standen im OP-Saal bereit, so dass bei Bedarf jederzeit auf ein offenes chirurgisches Vorgehen umgestellt werden konnte. Es wurde die chirurgische Technik, beschrieben von Walther et al. (40) mit einigen Modifikationen verwendet. Die wichtigste davon ist eine langsame und graduelle Entfaltung der Stentklappe (die Originaltechnik besteht in einer schnellen Klappenentfaltung), begleitet von gleichzeitiger angiographischer Visualisierung der Klappenimplantation in Aortenposition (41). Diese graduelle Entfaltung, unter ständiger angiographischer Kontrolle, ermöglicht die genaue Positionierung mit optimaler Darstellung der Relation der Stentklappe zu den anderen anatomischen Strukturen: Aortenklappenannulus, Aortenklappensegel und Koronararterien.

Die Stentklappe wurde während einer kurzzeitigen schnellen ventrikulären Schrittmacherstimulation über epikardial angebrachten SM-Elektroden implantiert. Alle Schritte der Klappenimplantation wurden mit transoesophagealer Echokardiographie (TEE) unterstützt: das Einführen des Drahtes durch die Herzspitze und durch die native Aortenklappe, das Einführen der 14F Schleuse und

des 26Fr Katheters, die Beurteilung der LV-Funktion nach der schnellen Schrittmacherstimulation und nach der Ballonsprengung der Klappe, die Beurteilung der Funktion der implantierten Klappenprothese, des Koronarflusses und der rechtsventrikulären Funktion, sowie der Funktion der übrigen Herzklappen

### 2.3 Wahl der Größe der Klappenprothese

Die Größe der Klappenprothese wurde intraoperativ nach Ausmessen des Anulusdiameters der Aortenklappe und nach detaillierter Untersuchung der Morphologie der Aortenwurzel mit transösophagealer Echokardiographie (TEE) ermittelt. Bei einem Aortenklappenanulusdiameter kleiner als 21 mm wurde eine 23 mm Klappenprothese gewählt und bei einem Aortenklappenanulusdiameter zwischen 21 mm und 24 mm eine 26 mm Klappenprothese (42). In Grenzfällen haben wir zusätzliche Faktoren berücksichtigt wie beispielsweise den Abstand der Koronarostien zum Aortenklappenanulus, die Form vom Aortenklappenanulus (oval oder zirkulär), den Grad der Anuluskalzifizierung oder den Diameter der Aortenwurzel auf der Höhe des Sinus Valsalvae.

### 2.4 Prä- und Postoperative TEE Messungen

Vor, während und nach der Intervention wurden die Geometrie und die Funktion der Aortenklappe bzw. Aortenklappenprothese mit transösophagealer Echokardiographie (TEE) beurteilt.

Es wurden die Standard TEE Schnittebenen zur Beurteilung der Aortenklappenfunktion und der LV-Funktion gemäß den Leitlinien der American Society of Echocardiography akquiriert und in digitalem Format archiviert (36). Die effektive Aortenklappenöffnungsfläche (EOA) wurde nach der Kontinuitätsgleichung bestimmt. Der Diameter des linksventrikulären Ausflusstraktes ( $D_{LVOT}$ ) wurde in der mittoesophagealen Längsachse (ME AV LAX) in 2-dimensionalem Zoom-Modus bestimmt.

Die Flussgeschwindigkeit und die Gradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) und durch die Aortenklappe wurden in der transgastrischen Längsachse (TG LAX) oder in der tiefen transgastrischen Längsachse (deep TG LAX) mittels gepulsten und kontinuierlichen Dopplers gemessen. Die geometrische Aortenklappenöffnungsfläche (GOA) wurde in der mittoesophagealen Kurzsachse (ME AV SAX) in 2-dimensionalem Zoom-Modus planimetrisch ermittelt. Alle TEE Untersuchungen wurden nach der Narkoseeinleitung, während und nach der Klappenimplantation sowie am Ende der Intervention vor der Extubation des Patienten mit dem Echokardiographie-Gerät Vivid I (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) durchgeführt.

## 2.5 Analyse der echokardiographischen Daten

Die periprozeduralen echokardiographischen Daten wurden retrospektiv analysiert. Alle echokardiographischen Messungen wurden auf der Echopack Work Station (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) als Durchschnittswert von 3 bis 5 Herzzyklen durchgeführt.

### 2.5.1 LV Funktion

Zur Ermittlung der linksventrikulären systolischen Funktion wurde die Auswurfraction des linken Ventrikels (LVEF) nach der biplanen Simpson Methode bestimmt mit Berechnung der end-diastolischen und end-systolischen linksventrikulären Volumina. Die Berechnung der linksventrikulären Volumina erfolgte in 2 mittoesophagealen Schnittebenen: 4-Kammerblick (ME 4 Ch) und 2-Kammerblick (ME 2 Ch).

### 2.5.2 Druckgradienten

Der maximale und der mittlere Druckgradient durch die Aortenklappe, respektive durch die Aortenklappenprothese, wurden aus der Flussgeschwindigkeit durch die Aortenklappe nach der vereinfachten Bernoullischen Gleichung berechnet ( $\Delta p = 4 \times V^2$ ). Dabei wurde die äußere Kontur des Doppler-Signals vom Ausfluss durch die Aortenklappe in den transgastrischen Schnittebenen umfahren.

### 2.5.3 EOA

Die Bestimmung der effektiven Öffnungsfläche der Aortenklappe ( $EOA_{AV}$ ), respektive der Aortenklappenprothese, erfolgt echokardiographisch nach der Kontinuitätsgleichung und basiert auf dem Konzept, dass die Schlagvolumina im linksventrikulären Ausflusstraktes ( $SV_{LVOT}$ ) und über der Aortenklappe ( $SV_{AV}$ ) gleich sind (Massenerhaltungssatz). (**Abb. 3**)

$$SV_{LVOT} = SV_{AV} \quad \text{Formel 1}$$

Das Schlagvolumen (SV) ist ein Produkt der Flussgeschwindigkeit, gemessen als Velocity Time Integral (VTI) und der Querschnittsfläche (cross-sectional area, CSA). Das VTI über LVOT beschreibt die Distanz, die die Erythrozyten in der Systole zurücklegen und wird in cm gemessen.

$$SV = CSA \times VTI \quad \text{Formel 2}$$

Eingesetzt in Formel 3 ergibt sich:

$$CSA_{LVOT} \times VTI_{LVOT} = EOA_{AV} \times VTI_{AV} \quad \text{Formel 3}$$

$CSA_{LVOT}$  – Querschnittsfläche des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT)

$VTI_{LVOT}$  – Zeitintegral der Flussgeschwindigkeit im LVOT

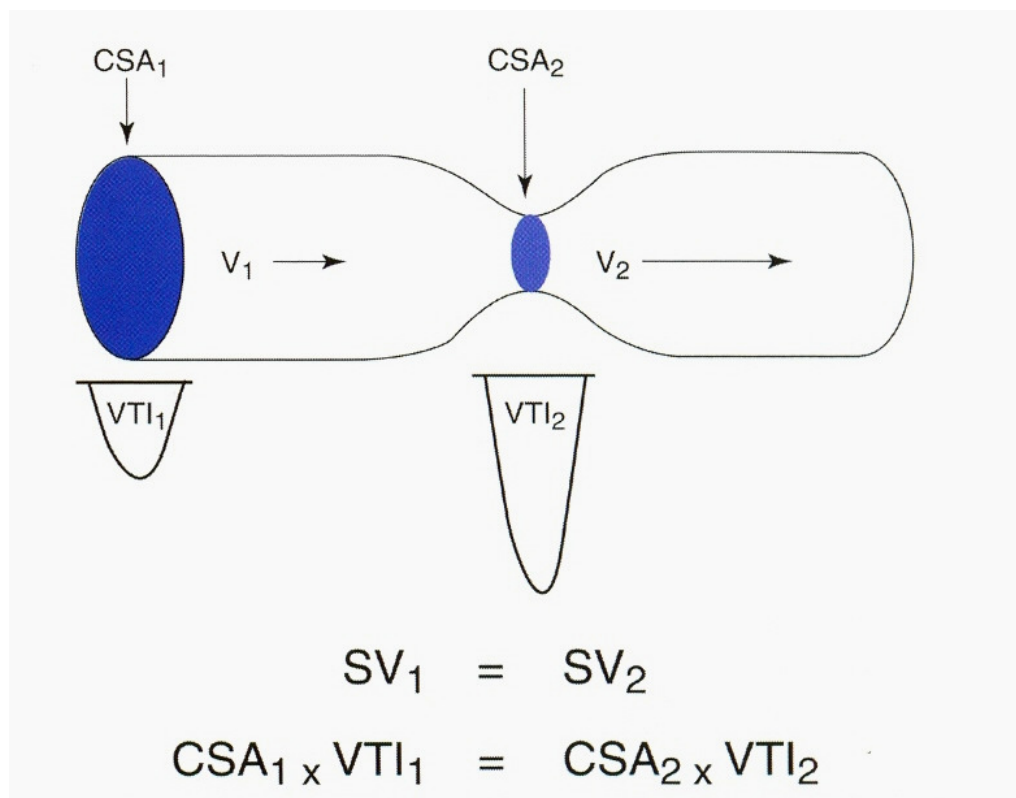
$VTI_{AV}$  – Zeitintegral der Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe

Diese Gleichung wird nun nach der effektiven Öffnungsfläche aufgelöst:

$$EOA_{AV} = CSA_{LVOT} \times VTI_{LVOT} / VTI_{AV} \quad \text{Formel 4}$$

Somit benötigt man für die echokardiographische Bestimmung der effektiven Öffnungsfläche der Aortenklappe ( $EOA_{AV}$ ) drei Messungen (**Abb. 7**):

1. Durchmesser des linksventrikulären Ausflustraktes ( $D_{LVOT}$ )
2. mittlere Flussgeschwindigkeit im LVOT (Velocity Time Integral –  $VTI_{LVOT}$ ) gemessen mit gepulstem Doppler (PWD)
3. mittlere Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe (Velocity Time Integral –  $VTI_{AV}$ ), gemessen mit kontinuierlichem Doppler (CWD)



**Abb. 3: Berechnung der effektiven Öffnungsfläche der Aortenklappe nach der Kontinuitätsgleichung**

Abkürzungen:  $SV$ , Schlagvolumen;  $CSA$ , cross-sectional area (Querschnittsfläche);  $V$ , Velocity;  $VTI$ , velocity time integral (Zeitintegral der Flussgeschwindigkeit)

$VTI_1$  = mittlere Flussgeschwindigkeit im LVOT

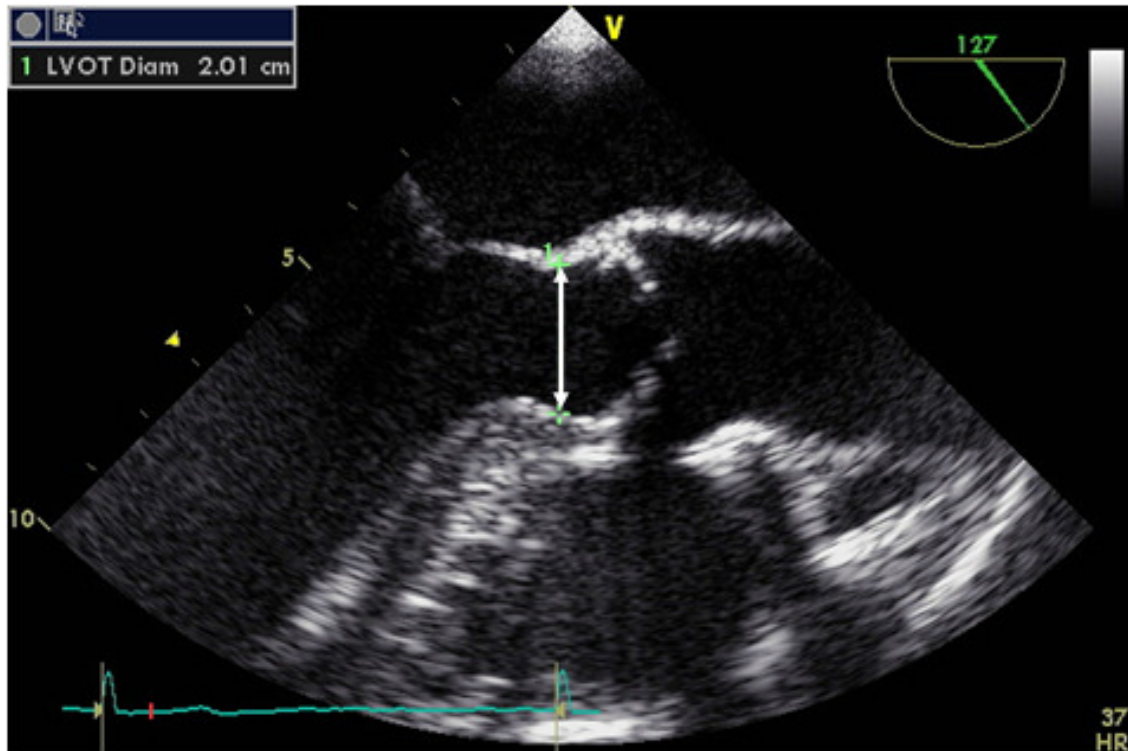
$VTI_2$  = mittlere Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe

$SV_1$  = Schlagvolumen im LVOT ( $CSA_{LVOT} \times VTI_{LVOT}$ )

$SV_2$  = Schlagvolumen über der Aortenklappe ( $CSA_{AV} \times VTI_{AV}$ )

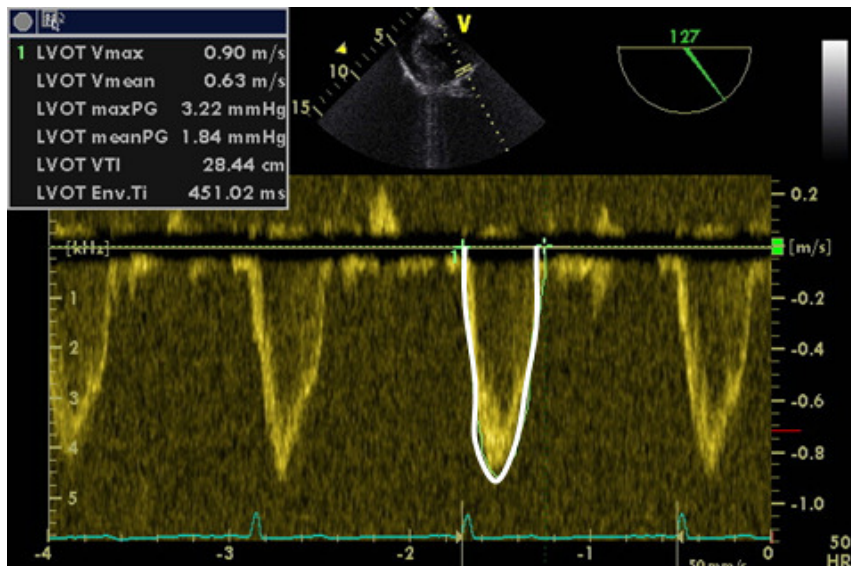


Die Querschnittsfläche des linksventrikulären Ausflusstraktes (cross-sectional area,  $CSA_{LVOT}$ ) wird nach der Formel  $\pi r^2$  in  $cm^2$  berechnet. Dazu wird der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes ( $D_{LVOT}$ ) in der mittoesophagealen Längsachse (ME AV LAX), mittsystolisch, 1 cm proximal des Aortenklappenannulus, respektive proximal des Prothesenrandes, bestimmt. (**Abb. 4**)

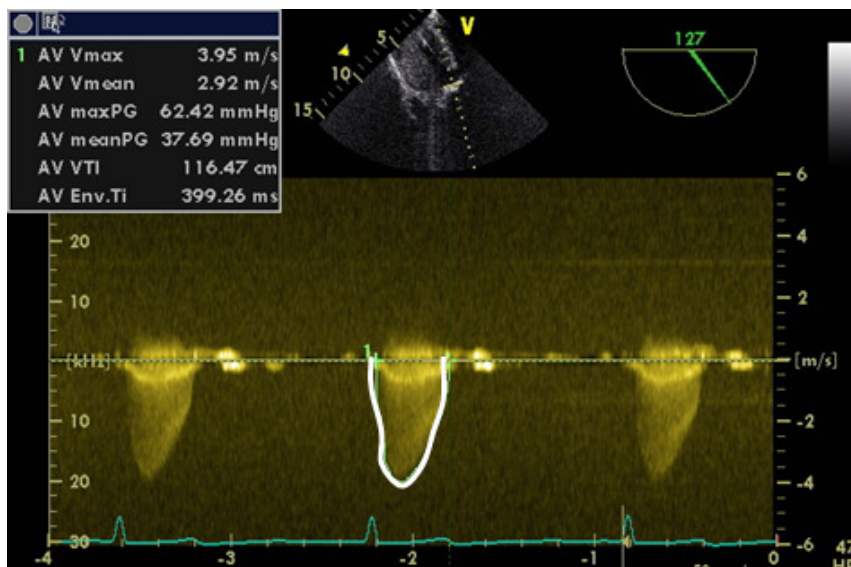


**Abb. 4: LVOT Visualisierung mittels transoesophagealer Echokardiographie**  
Mittoesophageale Längsachse (ME AV LAX), Messung des LVOT-Durchmessers  
in der Mittsystole;

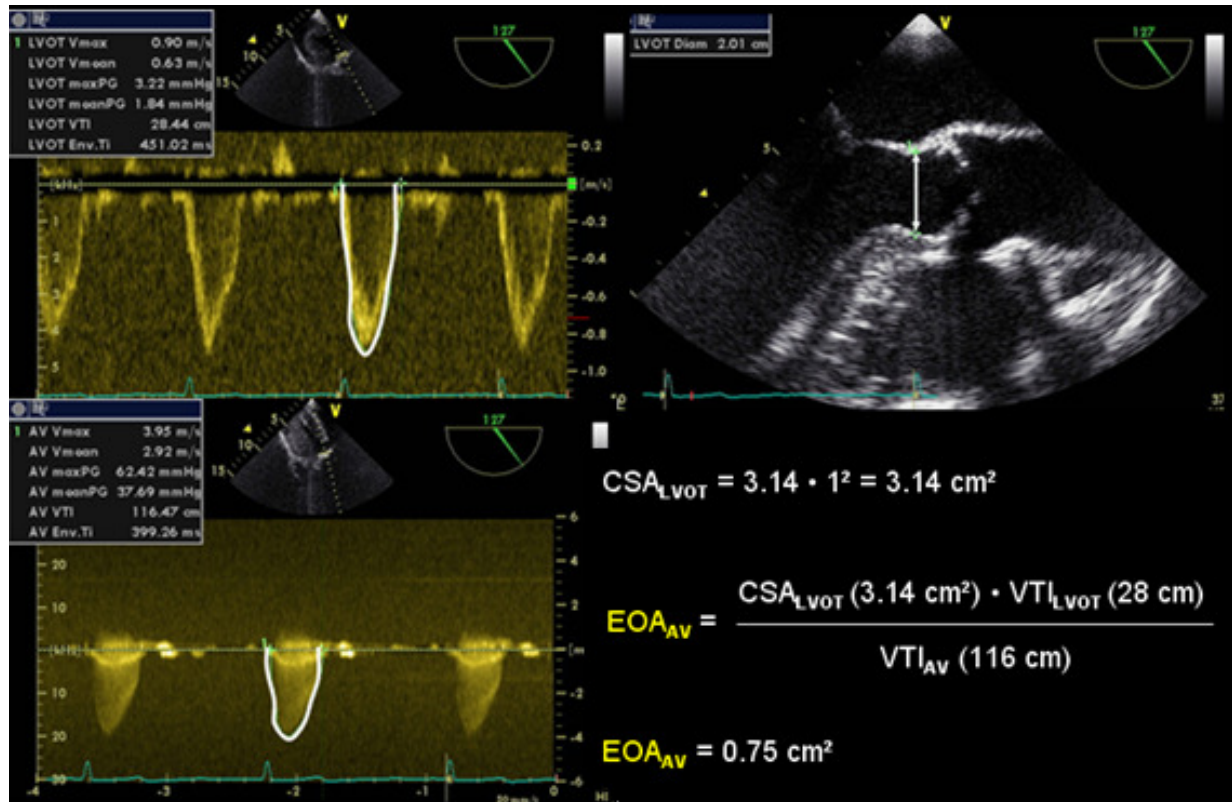
Die mittleren Flussgeschwindigkeiten im LVOT ( $VTI_{LVOT}$ ) und über der Aortenklappe ( $VTI_{AV}$ ) werden mittels Doppler-Echokardiographie während der Austreibungsphase gemessen (**Abb. 5** und **6**)



**Abb. 5: TEE Darstellung des Flussgeschwindigkeitsprofils im LVOT präprozedural;** Die Flussmessung erfolgt mittels gepulsten Dopplers; VTI, Velocity time integral (Zeitintegral der Flussgeschwindigkeit); LVOT, linksventrikulärer Ausflusstrakt

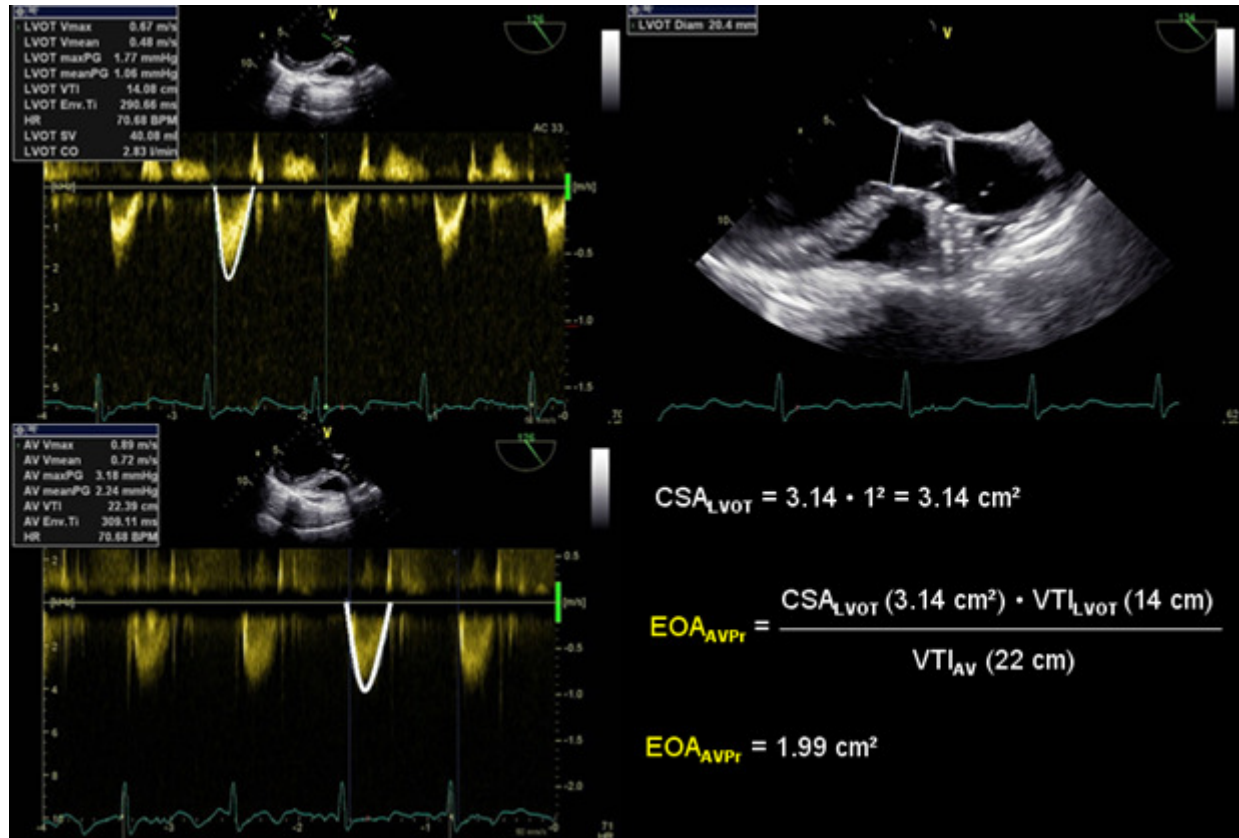


**Abb. 6: TEE-Darstellung des Flussgeschwindigkeitsprofils in der Aortenklappe präprozedural;** Die Flussmessung erfolgt mittels kontinuierlichen Dopplers; VTI, Velocity time integral (Zeitintegral der Flussgeschwindigkeit); AV, Aortenklappe



**Abb. 7: Präprozedurale Berechnung der effektiven Öffnungsfläche der Aortenklappe (EOA<sub>AV</sub>) im TEE mittels der Kontinuitätsgleichung**  
*CSA<sub>LVOT</sub>*, cross-sectional area, (LVOT-Querschnittsfläche);  
*VTI*, Velocity time integral; *EOA<sub>AV</sub>*, effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe

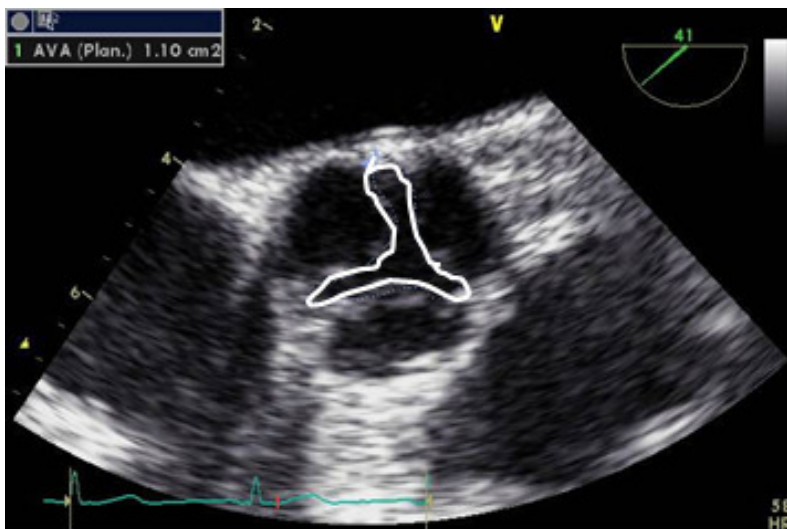
Postprozedural wird die effektive Öffnungsfläche der Aortenklappenprothese ( $EOA_{AVPr}$ ) ebenfalls mittels der Kontinuitätsgleichung ermittelt. (**Abb. 8**)



**Abb. 8:** Postprozedurale Berechnung der effektiven Öffnungsfläche einer 26 mm Edwards Sapien Aortenklappenprothese ( $EOA_{AVPr}$ ) im TEE mittels der Kontinuitätsgleichung;  $CSA_{LVOT}$ , cross-sectional area, (LVOT-Querschnittsfläche); VTI, Velocity time integral;  $EOA_{AVPr}$ , effektive Öffnungsfläche der Aortenklappenprothese

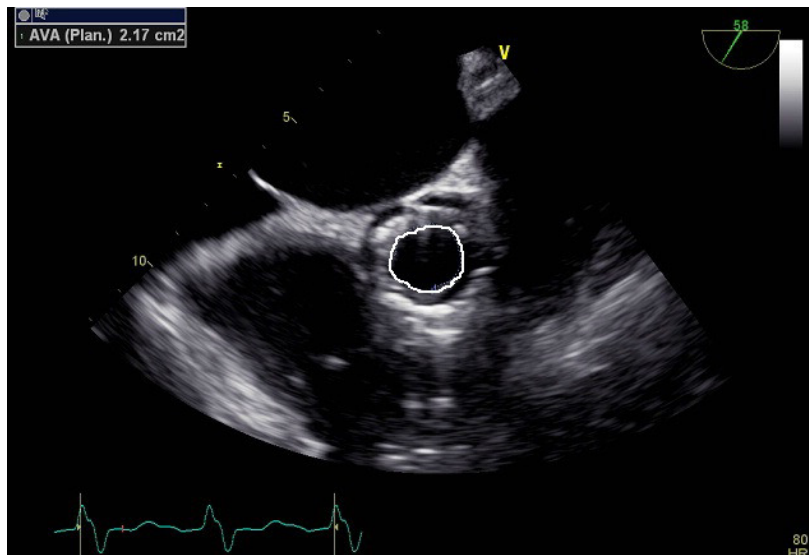
## 2.5.4 GOA

Die geometrische Öffnungsfläche der Aortenklappe (GOA), respektive der Klappenprothese, wird mittels 2D-Echokardiographie in der mittoesophagealen Kurzachse (ME AV SAX) während der Austreibungsphase (Systole) planimetrisch ermittelt. Bei der Messung werden die Kalkränder der nativen Aortenklappe, respektive die Segelränder der implantierten Klappenprothese, in der Systole umfahren. (**Abb. 9** und **10**)



**Abb. 9: Planimetrische Bestimmung der geometrischen Öffnungsfläche der Aortenklappe (GOA) präprozedural**

TEE-Darstellung der Aortenklappe in der mittoesophagealen Kurzachse (ME AV SAX). Die Umrandung der Aortenklappensegel ist mit weißer Linie markiert; AVA, Aortenklappenöffnungsfläche (Aortic Valve Area)



**Abb. 10: Planimetrische Bestimmung der geometrischen Öffnungsfläche einer 26 mm Edwards Sapien Klappenprothese in Aortenposition postprozedural**  
 TEE-Darstellung der Aortenklappenprothese in der mittoesophagealen Kurzachse (ME AV SAX). Die Umrandung der Prothesenklappensegel ist mit weißer Linie markiert; AVA, Öffnungsfläche der Aortenklappenprothese (Aortic Valve Area)

### 2.5.5 Statistik

Die präprozeduralen und die postprozeduralen echokardiographischen Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  der Standardabweichung dargestellt. Gruppenunterschiede der Patienten ohne Patienten- Prothesen Missverhältnis (PPM), mit einem moderaten und mit einem schweren PPM wurden mit dem Kruskal-Wallis Test gefolgt von Dunn post hoc Test oder  $\chi^2$  Tests analysiert. Die Überlebensrate wurde nach der Kaplan-Meier Methode analysiert und Gruppenunterschiede mittels log-rank Tests ermittelt. Die Korrektur für mehrfache Testanwendungen erfolgte nach Holm-Sidak.

Die Patienten wurden gemäß der klinisch üblichen Cut-off Werte der echokardiographischen Parameter (*iEOA*, indizierte effektive Öffnungsfläche; *LV-EF*, linksventrikuläre Auswurfraction, *HR*, Herzfrequenz) oder gemäß der optimalen Werte der Receiver Operating Characteristics (ROC) Kurven (*LVEDD*, LV end-diastolisches Volumen; *LVESD*, LV end-systolisches Volumen) in Gruppen zugeordnet. Die multivariate Analyse zur Überprüfung, ob die echokardiographischen Parameter unabhängig mit dem Überleben assoziiert sind erfolgte mittels COX Proportional Hazards Modell.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Patientengruppen**

Bei 295 Patienten wurde eine Transkatheter - Aortenklappenimplantation (TAVI) durch transapikalen Zugang durchgeführt. Bei 7 von ihnen wurde wegen einer paravalvulären Leckage nach der ersten Klappenimplantation, eine zweite Klappe in der Aortenposition in derselben Sitzung implantiert. Bei 16 Patienten, die Träger einer biologischen Aortenklappenprothese waren, wurde aufgrund einer Prothesendegeneration transapikal eine „Klappe in Klappe“ implantiert. Diese 23 Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen. Somit wurden die Daten von 272 Patienten analysiert.

Das durchschnittliche Patientenalter war  $80 \pm 8$  Jahre, der durchschnittliche EuroSCORE war  $38 \% \pm 20.3 \%$  und der Society of Cardiothoracic Surgeons score  $18.5 \% \pm 15.3 \%$ . Bei 91 Patienten wurde eine 23 mm Edwards Sapien Klappe und bei 187 Patienten eine 26 mm Edwards Sapien Klappe implantiert.

Die präoperativen Patientendaten sowie die Patienteneinteilung in Gruppen ohne PPM, mit einem moderatem PPM und mit einem schwerem PPM sind in der Tabelle 2 aufgelistet. Die einzigen Unterschiede zwischen den Gruppen waren die signifikant größere Körperoberfläche (BSA), Körpergewicht und Body Mass Index bei den Patienten mit einem schweren Patienten – Prothesen Missverhältnis (PPM).

**Tabelle 2: Präoperative Patientendaten:  
Gesamt und in Gruppen entsprechend dem Schweregrad des postprozeduralen  
Patienten-Prothesen Missverhältnisses (PPM)**

	<b>Gesamt</b>	<b>kein PPM</b>	<b>moderates PPM</b>	<b>schweres PPM</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	272	180	71	21	
<b>Prothese 26 mm</b>	182 (67 %)	129 (72 %)	42 (59 %)	11 (52 %)	0.056
<b>männliches Geschlecht</b>	81 (30 %)	59 (33 %)	17 (24 %)	5 (24 %)	0.32
<b>Alter [Jahre]</b>	80 ± 8	80 ± 7	78 ± 11	79 ± 6	0.27
<b>KG [kg]</b>	72 ± 16	69 ± 13	77 ± 19*	89 ± 21*#	0.0001
<b>BSA [m<sup>2</sup>]</b>	1.81 ± 0.21	1.76 ± 0.18	1.87 ± 0.24*	2.00 ± 0.24*	0.0001
<b>BMI [kg*m<sup>-2</sup>]</b>	26.8 ± 5.6	25.6 ± 4.5	28.3 ± 6.3*	31.8 ± 7.8*	0.0001
<b>KHK</b>	157 (58 %)	99 (55 %)	45 (63 %)	13 (62 %)	0.44
<b>NYHA</b>	3.30 ± 0.49	3.33 ± 0.48	3.25 ± 0.49	3.26 ± 0.54	0.52
<b>Log. Euroscore</b>	37.8 ± 20.2	38.4 ± 20.2	35.8 ± 19.2	39.9 ± 24.0	0.69
<b>STS Mortality Score</b>	18.5 ± 15.2	18.1 ± 14.7	18.8 ± 15.4	21.4 ± 18.9	0.73
<b>Krea Clearance<sup>§</sup> [mL*min<sup>-1</sup>]</b>	52 ± 24	48 ± 21	60 ± 30	59 ± 24	0.0019
<b>Pro-BNP [ng/mL]</b>	5.3 ± 8.4	5.3 ± 9.2	5.1 ± 6.4	5.7 ± 7.4	0.940

*Patientendaten als Mittelwert ± der Standardabweichung*



(SD):Gruppenunterschiede wurden mittels Kruskal-Wallis Test gefolgt von Dunn's post hoc multiplem Vergleich und mittels Chi Square Tests evaluiert. \*  $p < 0.05$  versus kein PPM; #  $p < 0.05$  versus moderates PPM

§ bestimmt nach der Cockcroft-Gault Formel.

Abkürzungen: PPM, Patienten- Prothesen Missverhältnis; KG, Körpergewicht; BSA, Körperoberfläche; BMI, body mass index; KHK, Koronare Herzkrankheit; NYHA, New York Heart Association; STS, The Society of Thoracic Surgeons; BNP, Brain Natriuretic Peptide

In der Gruppe ohne PPM erhielten die Patienten häufiger die 26 mm Prothese (72 %) im Vergleich zu der Gruppe mit einem schweren PPM (52 %;  $P = .058$ ) (**Tabelle 2**)

Die perioperativen echokardiographischen Abmessungen der Aortenklappe und die hämodynamischen Parameter sind gruppenbezogen in der **Tabelle 3** angegeben. Die Patienten mit einem schweren Patienten-Prothesen Missverhältnis (PPM) zeigten eine deutlich kleinere effektive Öffnungsfläche der Klappenprothese ( $EOA_{AVPr}$ ), geringeres Schlagvolumen (SV) und deutlich höhere Druckgradienten im Vergleich zu den Gruppen mit einem moderaten PPM oder ohne PPM. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen einem PPM und der Aortenannulusgröße oder der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF). (**Tabelle 3**)

**Tabelle 3: Perioperative echokardiographische Parameter**

	<b>Gesamt</b>	<b>kein PPM</b>	<b>moderates PPM</b>	<b>schweres PPM</b>	<b>P</b>
<b>AK Anulus [mm]</b>	21.8 ± 1.6	21.9 ± 1.6	21.6 ± 1.7	21.8 ± 1.5	0.46
<b>EOA<sub>AVPr</sub> [cm<sup>2</sup>]</b>	1.8 ± 0.4	2.0 ± 0.4	1.4 ± 0.2*	1.2 ± 0.1*	0.0001
<b>iEOA<sub>AVPr</sub> [cm<sup>2</sup>*m<sup>-2</sup>]</b>	0.98 ± 0.26	1.12 ± 0.21	0.75 ± 0.06	0.59 ± 0.04	n.d.
<b>LVOT SV [mL]</b>	51 ± 19	55 ± 19	44 ± 15*	38 ± 11*	0.0001
<b>LVOT CO [L*min<sup>-1</sup>]</b>	3.7 ± 1.4	4.0 ± 1.5	3.3 ± 1.2*	2.9 ± 0.8*	0.0001
<b>HR [bpm]</b>	76 ± 17	75 ± 17	76 ± 18	78 ± 15	0.81
<b>LVEDV biplan [mL]</b>	69 ± 32	69 ± 31	67 ± 35	70 ± 33	0.45
<b>LVEF [%]</b>	59 ± 15	59 ± 15	59 ± 14	58 ± 19	0.99
<b>ΔP<sub>max</sub> [mmHg]</b>	10.5 ± 5.8	9.5 ± 5.0	11.8 ± 6.1*	14.3 ± 8.4*	0.0002
<b>ΔP<sub>mean</sub> [mmHg]</b>	5.4 ± 3.0	4.9 ± 2.5	6.3 ± 3.4*	7.5 ± 4.1*	0.0001
<b>LVOT V<sub>max</sub> [m*s<sup>-1</sup>]</b>	0.98 ± 0.28	0.99 ± 0.28	0.96 ± 0.28	0.98 ± 0.27	0.59

Die Daten sind als Mittelwert ± der Standardabweichung (SD) dargestellt; Unterschiede zwischen der Patientengruppen wurden mittels Kruskal-Wallis test evaluiert, gefolgt von Dunn's post hoc multiplen Vergleichen. \* p < 0.05 versus no PPM; # p < 0.05 versus moderate PPM; PPM, Patienten- Prothesen Missverhältnis; AK, Aortenklappe; EOA<sub>AVPr</sub>, effektive Öffnungsfläche der Klappenprothese; iEOA<sub>AVPr</sub>, indexierte effektive Öffnungsfläche der Klappenprothese; LVOT, linksventrikulärer Ausflusstrakt; SV, Schlagvolumen; CO, Herzzeitvolumen; HR, Herzfrequenz; LVEDV, linksventrikuläres end-diastolisches Volumen; LVEF, linksventrikuläre Auswurfraction; ΔP<sub>MAX</sub>, maximaler Druckgradient; ΔP<sub>MEAN</sub>, mittlerer Druckgradient V<sub>max</sub>, maximale Geschwindigkeit;

### 3.2 LVEF

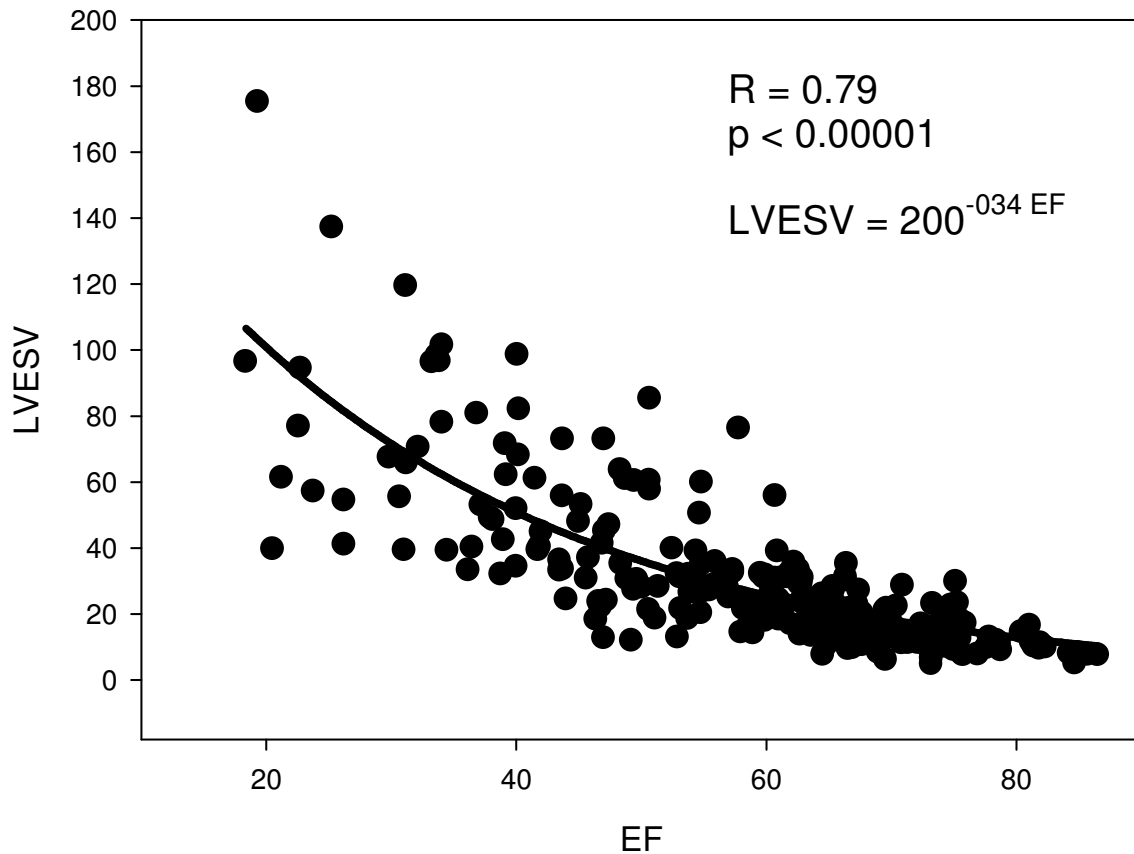
Die linksventrikuläre systolische Funktion verbesserte sich unmittelbar nach der Klappenimplantation (**Tabelle 4**). Die biplan gemessene linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) stieg von initial  $53 \% \pm 17 \%$  auf  $59 \% \pm 15 \%$  ( $P < 0.00001$ ). Sowohl das linksventrikuläre end-diastolische Volumen (LVEDV) als auch das linksventrikuläre end-systolische Volumen (LVESV) reduzierten sich, wobei dies für das linksventrikuläre end-systolische Volumen konsistenter war (LVEDV – 24 %,  $P = .002$ ; LVESV – 28 %,  $P < .00001$ ). Die Korrelationsanalyse zeigte eine starke invertierte Abhängigkeit des LVESV von der LVEF ( $R = -0.79$ ;  $P < .00001$ ). (**Abb. 11**)

**Tabelle 4: Echokardiographische Parameter vor und nach TAVI**

Parameter	vor TAVI	nach TAVI	P
EF (%)	$53 \pm 17$	$59 \pm 15$	$< .00001$
LVEDV (ml)	$88 \pm 113$	$68 \pm 32$	$.002$
LVESV (ml)	$41 \pm 32$	$31 \pm 24$	$< .00001$
LVOT SV (ml)	$49 \pm 17$	$51 \pm 19$	$.08$
LVOT CO (L/Min)	$2.8 \pm 1.7$	$3.7 \pm 1.4$	$< .00001$
HR (beats/Min)	$58 \pm 16$	$74 \pm 17$	$< .00001$
LVOT $V_{MAX}$ (m/s)	$0.71 \pm 0.21$	$0.98 \pm 0.28$	$< .00001$
$dP_{MAX}$ (mmHg)	$63 \pm 23$	$10.5 \pm 5.8$	$< .00001$
$dP_{MEAN}$ (mmHg)	$38 \pm 14$	$5.4 \pm 3.0$	$< .00001$
AV Anulus (mm)	$21.8 \pm 1.6$	$17.9 \pm 1.6$	$< .00001$
GOA (cm <sup>2</sup> )	$0.7 \pm 2.0$	$2.06 \pm 0.35$	$< .00001$
EOA (cm <sup>2</sup> )	$0.51 \pm 0.17$	$1.76 \pm 0.44$	$< .00001$
iEOA (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	$0.28 \pm 1.0$	$0.98 \pm 0.26$	$< .00001$
EOA/GOA	$0.76 \pm 0.24$	$0.85 \pm 0.18$	$< .00001$

TAVI, transkatheter Aortenklappenimplantation; EF, linksventrikuläre Auswurffraktion; LVEDV, linksventrikuläres end-diastolisches Volumen; LVESV, linksventrikuläres end-systolisches Volumen; LVOT, linksventrikulärer Ausflusstrakt; SV, Schlagvolumen; CO, Herzzeitvolumen;  $V_{max}$ , maximale Geschwindigkeit;  $\Delta P_{MAX}$ , maximaler Druckgradient;  $\Delta P_{MEAN}$ , mittlerer Druckgradient; AV, Aortenklappe; GOA, GOA

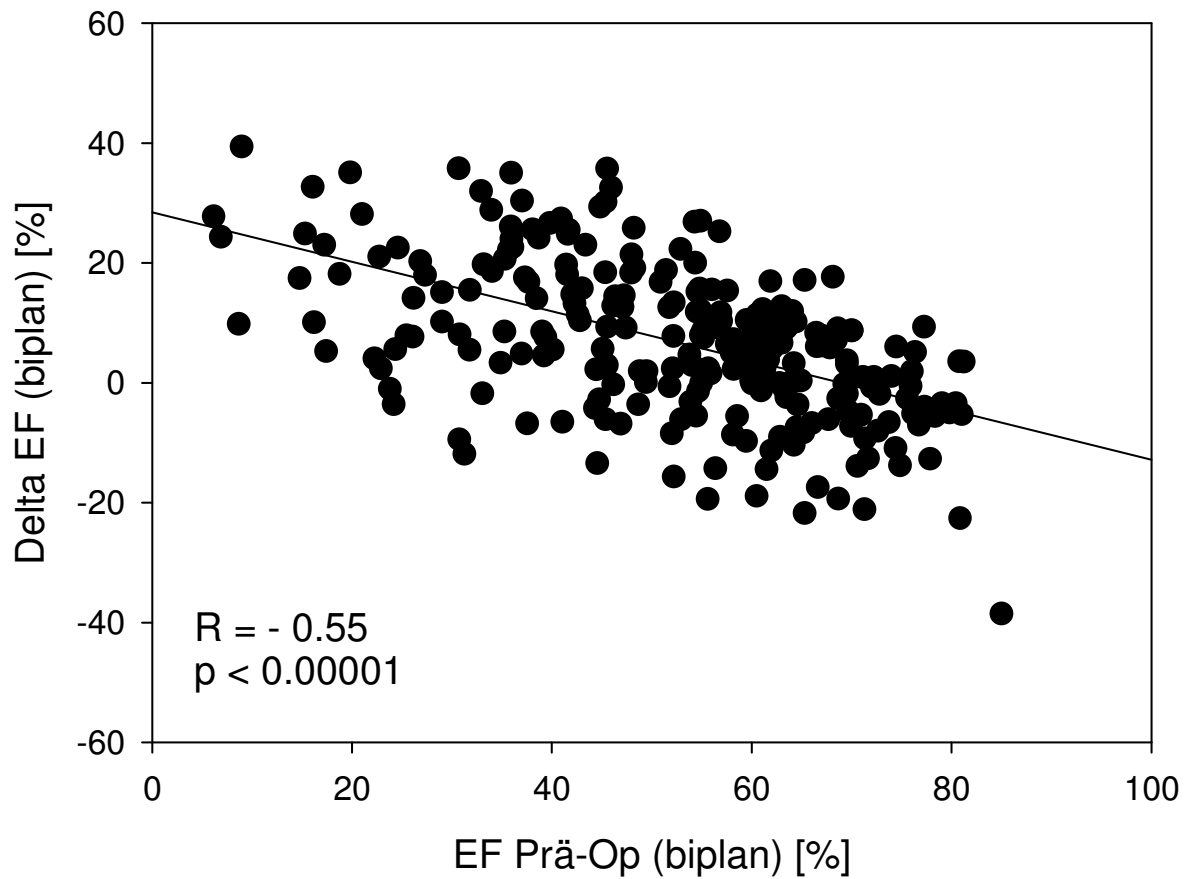
geometrische Öffnungsfläche; EOA, effektive Öffnungsfläche; iEOA, indizierte effektive Öffnungsfläche;



**Abb. 11: Abhängigkeit des postprozeduralen LVESV von der LVEF**

Es zeigt sich eine deutliche nichtlineare inverse Abhängigkeit des LVESV von der LVEF, die vor allem bei erniedrigter LVEF < 50 % zu tragen kommt.

Die Patienten mit einer erniedrigten LVEF profitierten besonders durch die Therapie durch eine deutliche Steigerung der LVEF unmittelbar nach Klappenimplantation. Dem gegenüber streute die postprozedurale LVEF bei Ausgangswerten über 50 % um den Ausgangswert. (**Abb. 12**)



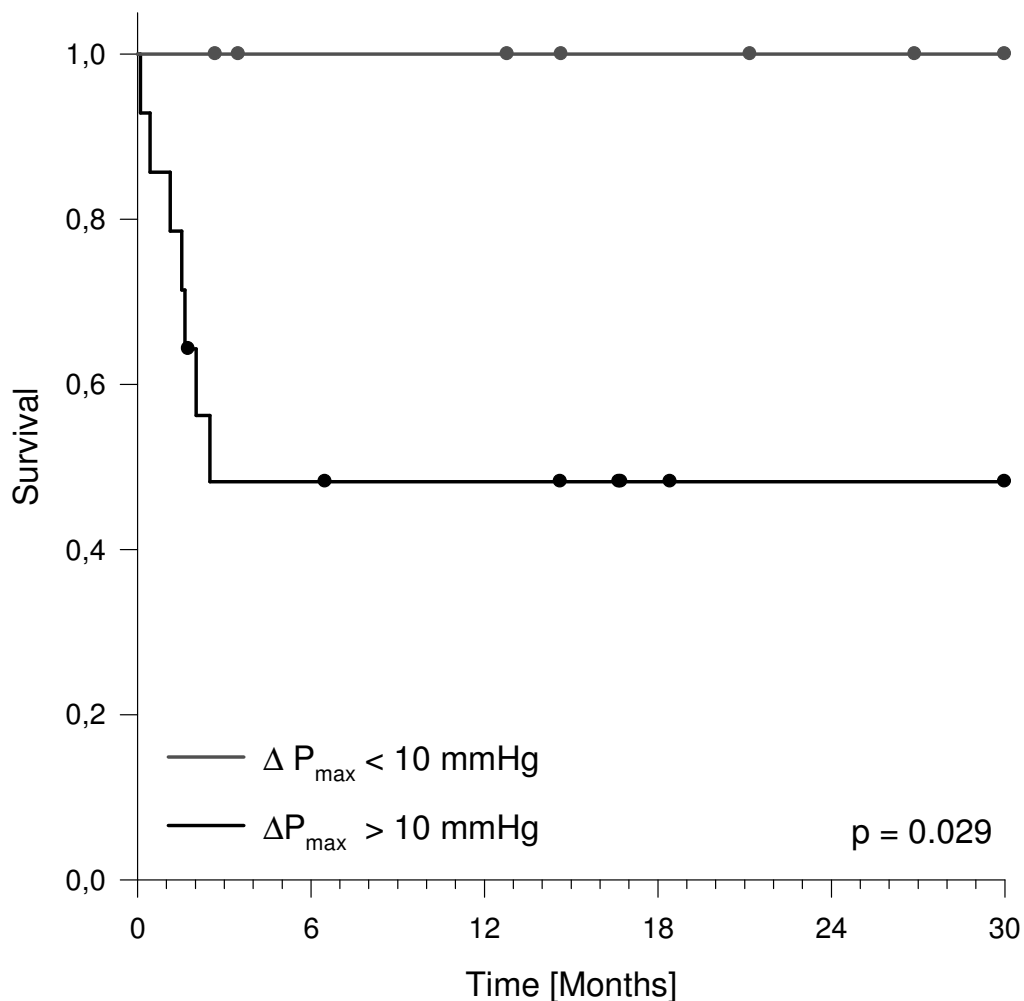
**Abb. 12: Abhängigkeit der Änderung der LVEF von der präoperativen LVEF**

Die Änderung der LVEF (Delta EF) unmittelbar nach gegenüber dem Wert unmittelbar vor der Prozedur ist gegen die LVEF vor der Prozedur (EF Prä-OP) aufgetragen. Es zeigt sich ein deutlicher negativer Zusammenhang. Das heißt, je geringer die LVEF vor der Prozedur war, desto mehr verbesserte sie sich unmittelbar nach der Prozedur

### 3.3 Transvalvuläre Druckgradienten

Die periprozedurale Hämodynamik der Aortenklappe ist in der **Tabelle 2** aufgelistet. Der maximale und der mittlere transaortale Gradient fielen von  $63 \pm 23$  und  $38 \pm 14$  mmHg auf  $10.5 \pm 5.8$  und  $5.4 \pm 3.0$  mmHg ab. Der post-operative maximale Druckgradient war nicht mit dem Überleben assoziiert (Log-Rank Test:  $P = 0.41$ ). Allerdings zeigte sich in der Gruppe mit schwerem PPM ein signifikanter Unterschied zwischen den 14 überlebenden und den 7 verstorbenen Patienten. Die Patienten die nicht überlebt haben, wiesen im Vergleich zu den Überlebenden höhere maximale transvalvuläre Gradienten auf ( $19.8 \pm 10.8$  vs  $11.5 \pm 5.5$  mmHg;  $P = 0.02$ ). In dieser kleinen Gruppe mit schwerem PPM, hatten 14 Patienten einen maximalen transvalvulären Gradienten höher als 10 mmHg. Das war mit einer 3 – monatigen Überlebensrate von 48% assoziiert, während alle 7 Patienten, die einen maximalen transvalvulären Gradienten niedriger als 10 mmHg aufwiesen, die ersten 3 Monate postprozedural überlebten ( $P = 0.051$ ) (**Abb. 13**).

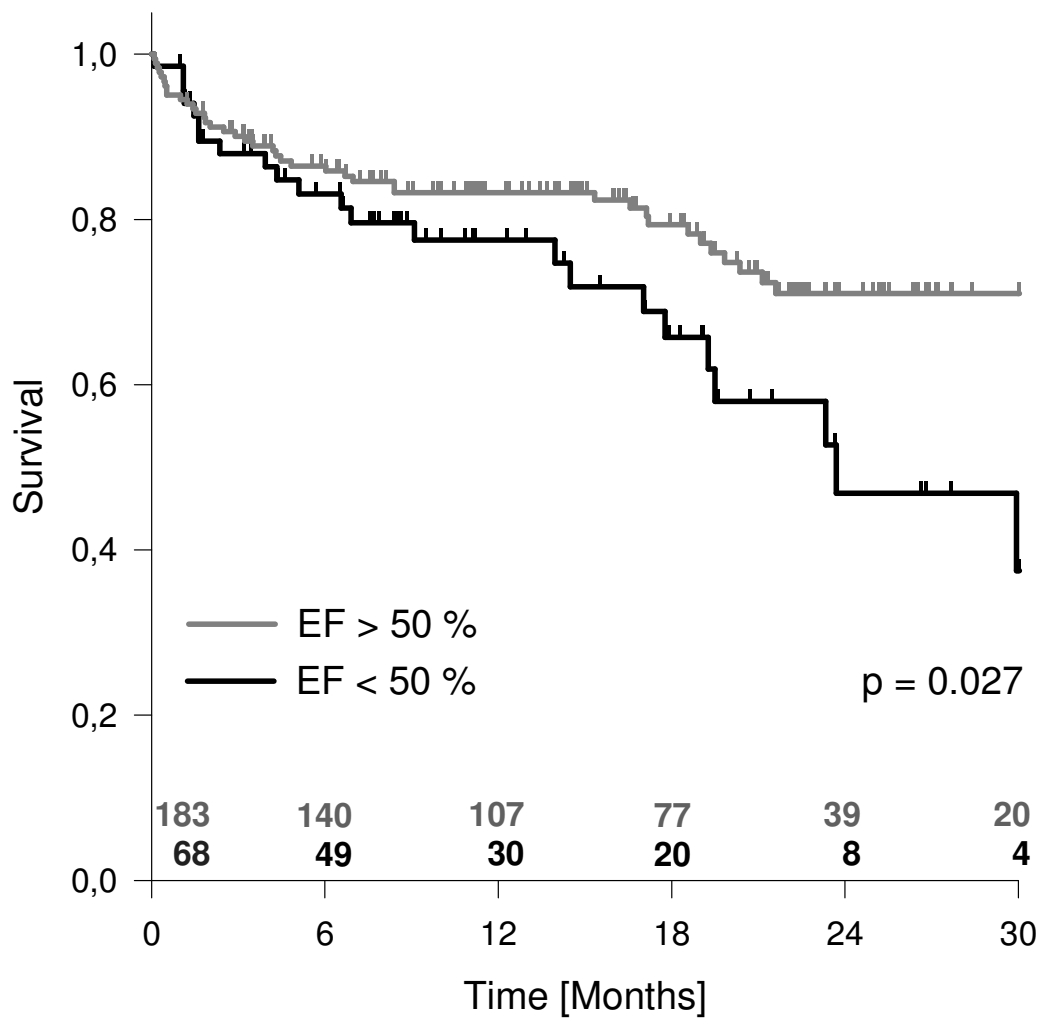
Von der Gruppe mit einem schwerem PPM hatten 5 Patienten eine LVEF kleiner als 50%, was eine Tendenz zu einer geringeren 3-monatigen Überlebensrate zeigte, im Vergleich zu den Patienten mit einer LVEF größer als 50 % (40 % vs 75 %;  $P = 0.051$ ). Im Bezug auf den EuroSCORE ( $35.7 \pm 20.4$  vs  $48.4 \pm 29.7$ ;  $P = 0.26$ ) und auf den Society of Thoracic Surgeons score ( $17.4 \pm 12.6$  vs  $29.3 \pm 26.9$ ;  $P = 0.43$ ) gab es keinen Unterschied zwischen Überlebenden und Nichtüberlebenden in dieser Gruppe.



**Abb. 13: Kaplan-Meier Überlebenskurve für den maximalen transvalvulären Druckgradienten in der Patientengruppe mit schwerem PPM**

Ein maximaler transvalvulärer Druckgradient von  $> 10 \text{ mmHg}$  nach der Prozedur hatte dramatische Auswirkungen auf das Überleben in der Patientengruppe mit schwerem PPM. Dies zeigte sich vor Allem für die frühe Mortalität in den ersten 3 Monaten ( $P = 0.029$  nach Log Rank Test)

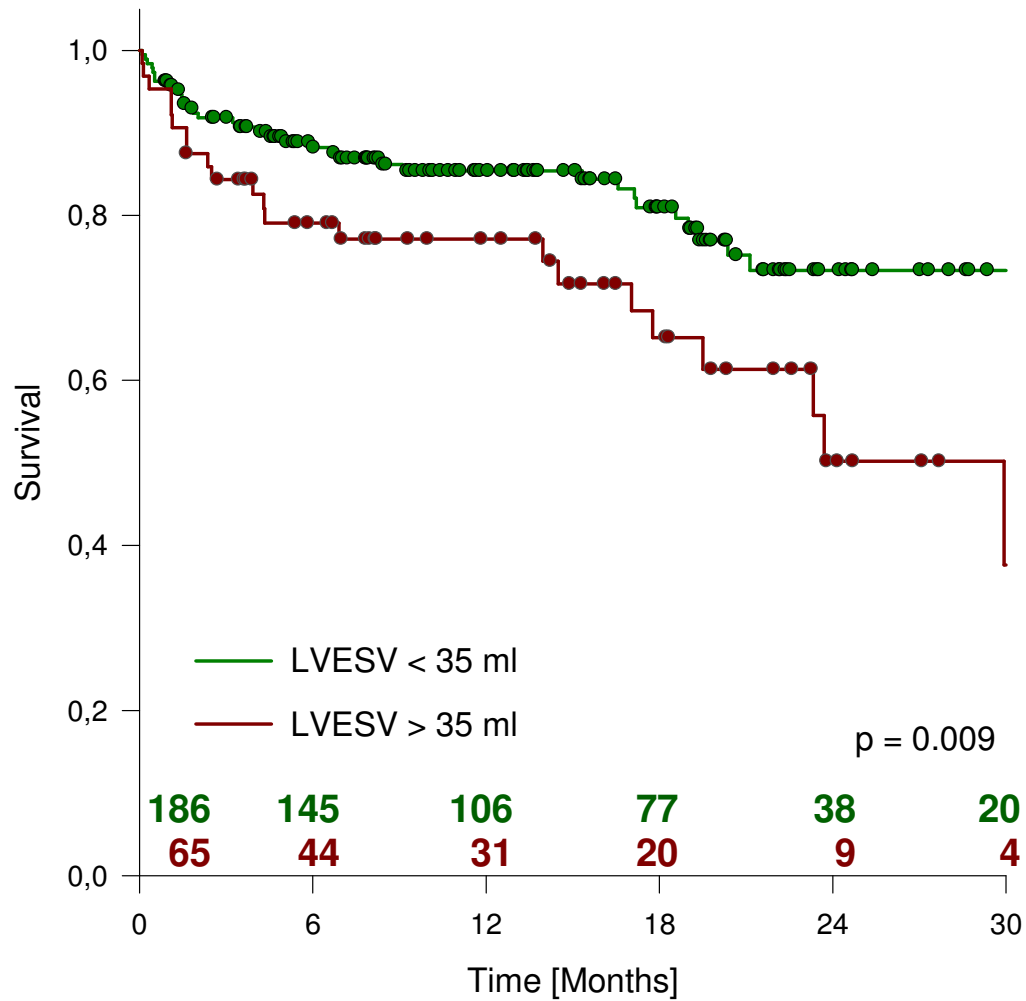
Die postprozedurale linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF), das linksventrikuläre end-systolische Volumen (LVESV) und die Herzfrequenz (HR) zeigten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach 30 Monaten. Die Überlebensrate war geringer bei Patienten mit einer LVEF kleiner als 50% im Vergleich zu den Patienten mit einer LVEF größer als 50 % (78 %, 47 %, und 37 % vs 82 %, 71 % und 71 % nach 12, 24, und 30 Monaten;  $P = 0.027$ ) (**Abb. 14, 15, 16**)



**Abb. 14: Kaplan-Meier Überlebenskurve für die linksventrikuläre EF**

Die Mortalität hängt in der univariaten Analyse deutlich von der postprozeduralen LVEF ab. Der Cut-off wurde hier bei 50 %, also dem klinischen Grenzwert für eine systolische Herzinsuffizienz gesetzt ( $P = 0.027$  nach Log Rank Test)



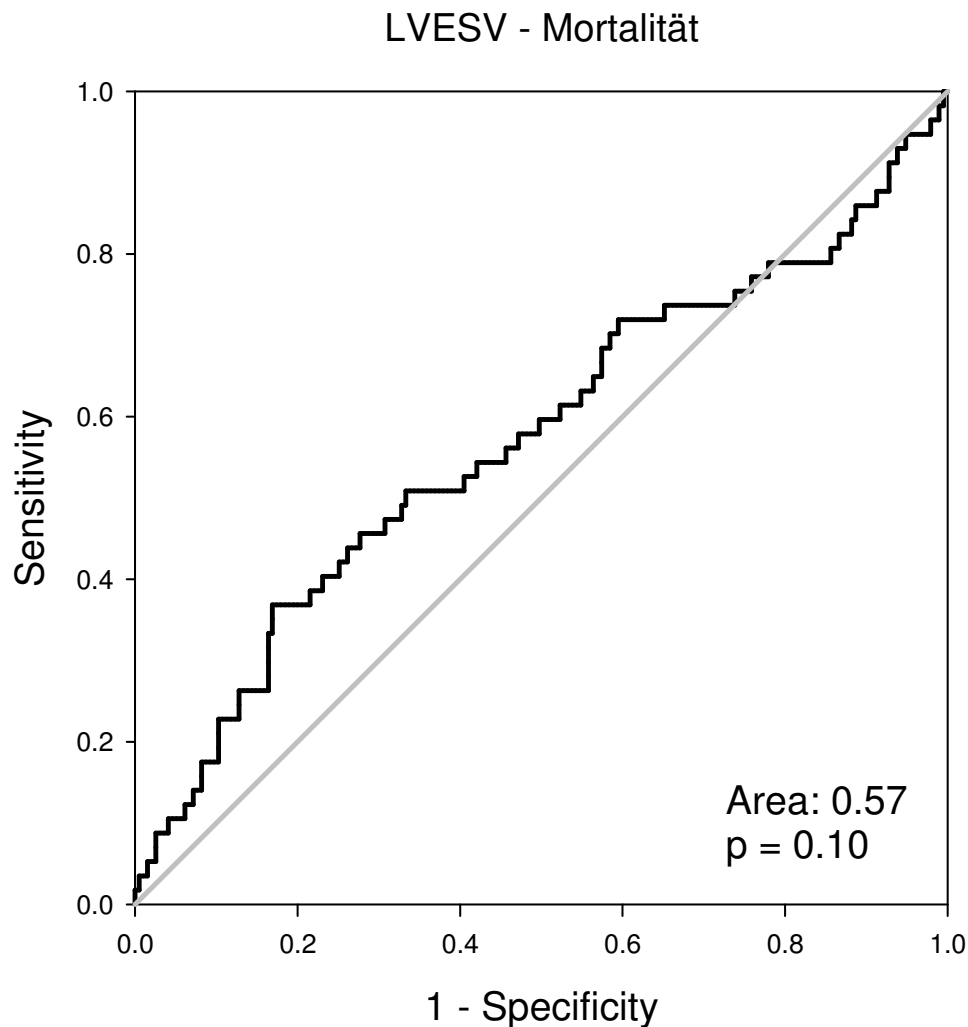


**Abb. 15: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das linksventrikuläre end-systolische Volumen**

Die univariate Analyse ergibt eine deutliche Abhängigkeit der Mortalität in den ersten 30 Monaten nach der Prozedur vom linksventrikulären end-systolischen Volumen.

Der Cut-off von 35 ml wurde nach den Ergebnissen der Receiver Operating Characteristics Analyse (ROC-Kurve) übernommen ( $P = 0.009$  nach Log Rank Test)

Der Zusammenhang der LVEF und des LVESV mit der Überlebensrate konnte in der multivariaten Analyse jedoch nicht bestätigt werden.



**Abb. 16: ROC Kurve für LVESV und Mortalität**

Der optimale Cut-off des linksventrikulären end-systolischen Volumens (LVESV) für die Vorhersage der Mortalität wurde mittels Receiver Operating Characteristics Kurve ermittelt. Die Fläche unter der Kurve (Area) betrug 0.57, der Zusammenhang war mit  $p = 0.10$  nicht signifikant. Der gewählte Cut-off von 35 ml war mit einer Sensitivität von 0.39 und einer Spezifität von 0.78 verbunden.

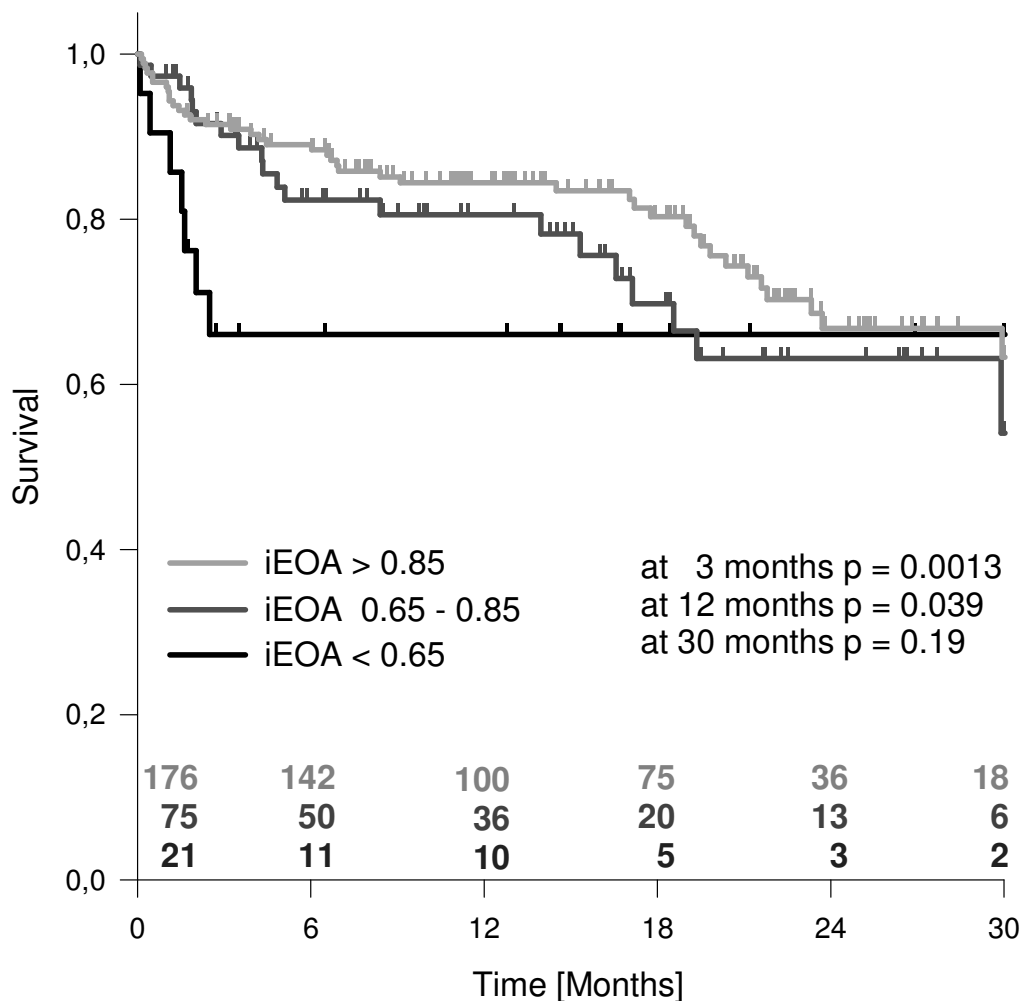
### 3.4 EOA

Postprozedural vergrößerte sich die EOA von  $0.51 \pm 0.17 \text{ cm}^2$  vor der Klappenimplantation auf  $1.76 \pm 0.44 \text{ cm}^2$  nach der Klappenimplantation. Die Patienten mit einem schweren PPM zeigten mit  $1.2 \pm 0.1 \text{ cm}^2$  postprozedural eine deutlich kleinere effektive Öffnungsfläche der Aortenklappenprothese (EOA) im

Vergleich zu den Patienten mit einem moderaten PPM und ohne PPM ( $1.4 \pm 0.2 \text{ cm}^2$  und  $2.0 \pm 0.4 \text{ cm}^2$ ) (**Tabelle 3**)

### 3.5 Überleben der Patienten mit PPM

Das durchschnittliche Follow-up betrug  $14 \pm 10$  Monate. Die Gesamtmortalität betrug 4 % (11 Patienten verstarben). Das Überleben nach 1, 6, 12, 24 und 30 Monaten betrug entsprechend 96 %, 85.8 %, 82.3 %, 65.7 % und 61 %. Ein schweres PPM ( $i\text{EOA} < 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) zeigte in der univariaten Analyse einen negativen Einfluss auf das Überleben während der ersten 3 postoperativen Monate ( $P = 0.001$ ). Nach diesen 3 Monaten war die Prognose der Patienten mit einem schweren PPM vergleichbar mit dieser der Patienten mit einer  $i\text{EOA} > 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  (**Abb. 17**). Die postprozedurale indizierte Öffnungsfläche der Aortenklappenprothese ( $i\text{EOA}$ ) korrelierte wenig mit dem präprozeduralen Anulusdiameter der Aortenklappe ( $R = 0.31$ ;  $P < 0.00001$ ) und mit dem präprozeduralen Schweregrad der Aortenklappenstenose ( $R = 0.14$ ;  $P = 0.023$ ).



**Abb. 17: Kaplan-Meier Überlebenskurve in Abhängigkeit von PPM**

Für Patienten ohne PPM ( $iEOA > 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) und moderatem PPM ( $iEOA 0.65 - 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) ergab sich kein Unterschied. Dagegen zeigten Patienten mit schwerem PPM ( $iEOA < 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) eine gesteigerte Mortalität insbesondere in den ersten 3 postprozeduralen Monaten. Dieser Unterschied war bis zu einem Jahr signifikant. Dieser Effekt bestätigte sich in der multivariaten Analyse. Die zensierten Patienten sind mit vertikalen Markierungen dargestellt.  $P$  wurde aus dem Log-Rank Test ermittelt und nach Holm-Sidak für Mehrfachvergleiche korrigiert;  $iEOA$ , indizierte effektive Öffnungsfläche der Klappenprothese

**Tabelle 5: Ergebnisse des multivariaten Cox Regression Proportional Hazards Modells.**

	3 Monate		30 Monate	
	HR (CI)	P	HR (CI)	P
<b>schweres PPM</b>	4.41 (1.71-11.41)	0.002	1.25 (0.52-2.97)	0.62
<b>HF [ [1/min]</b>	1.03 (1.004-1.06)	0.023	1.02 (1.01-1.04)	0.007
<b>Kreatinin [mg/dL]</b>	1.22 (0.71-2.12)	0.47	1.66 (1.15-2.39)	0.006
<b>LVEF [%]</b>	1.02 (0.97-1.07)	0.43	1.0 (0.98-1.03)	0.87
<b>LVESV [mL]</b>	1.01 (0.99-1.04)	0.24	1.01 (0.99-1.02)	0.46

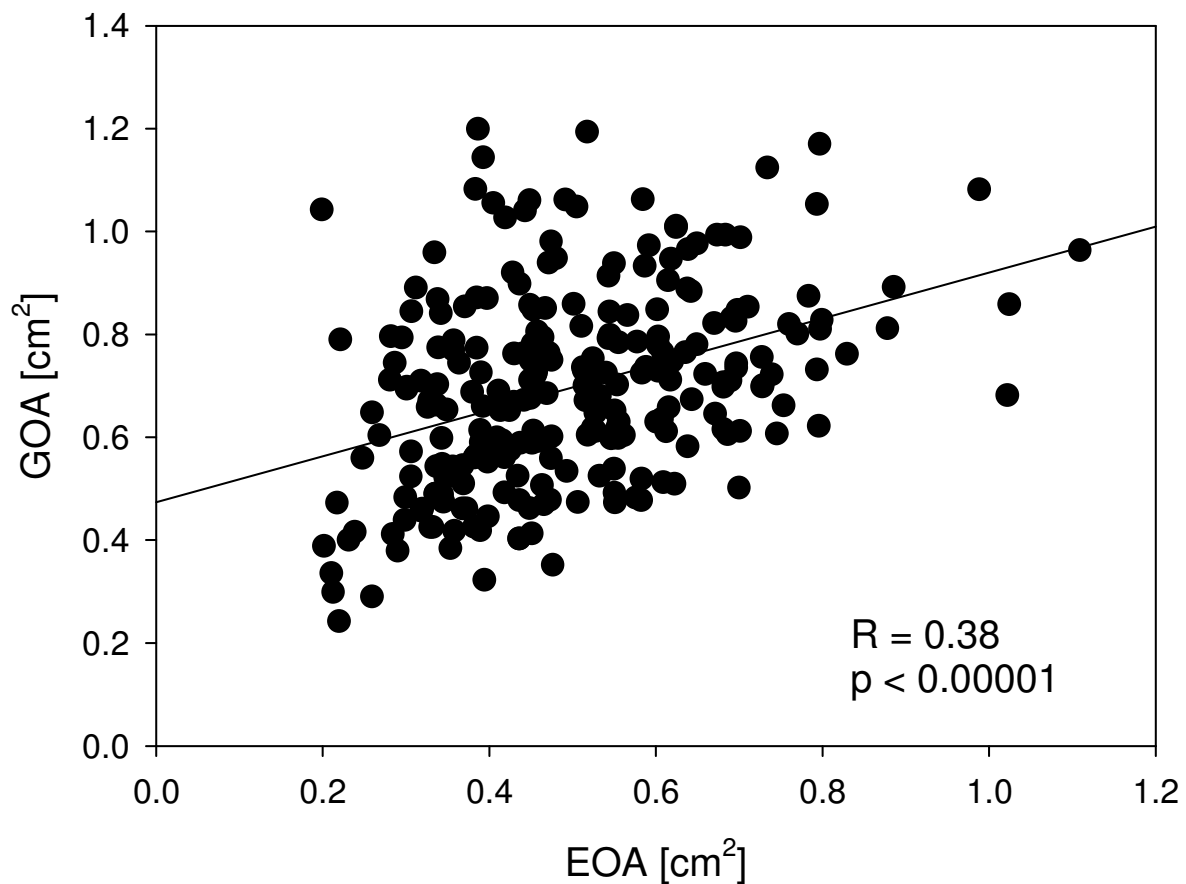
*Entsprechend den vorangegangenen univariaten Analysen wurden Parameter mit  $p = 0.1$  oder kleiner in die multivariate Überlebensanalyse aufgenommen. Dies waren schweres PPM mit  $iEOA < 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , Herzfrequenz (HF), die Kreatininkonzentration im Serum (Kreatinin), die linkventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) und das linksventrikuläre end-systolische Volumen (LVESV). HR, hazard ratio; CI, Konfidenzintervall 95 %*

In den multivariaten Regressionsanalysen (**Tabelle 5**) zeigten sich nur das schwere PPM und die erhöhte Herzfrequenz als Prädiktoren einer reduzierten Überlebensrate nach 3 Monaten ( $P = 0.002$  und  $0.023$ ). Die längerfristige Mortalität bis 30 Monate war mit einer höheren postoperativen Herzfrequenz sowie mit erhöhten Kreatininwerten assoziiert. Im Gegensatz dazu erwiesen sich die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) und das linksventrikuläre end-systolische Volumen (LVESV) nicht als unabhängige Prädiktoren des 30-monatigen Überlebens der Patienten mit einem schweren PPM.

Bei den Patienten mit einem schwerem PPM erwiesen sich zusätzlich die erhöhten transaortalen Druckgradienten (s. o.) als Risikofaktoren für das postoperative Überleben.

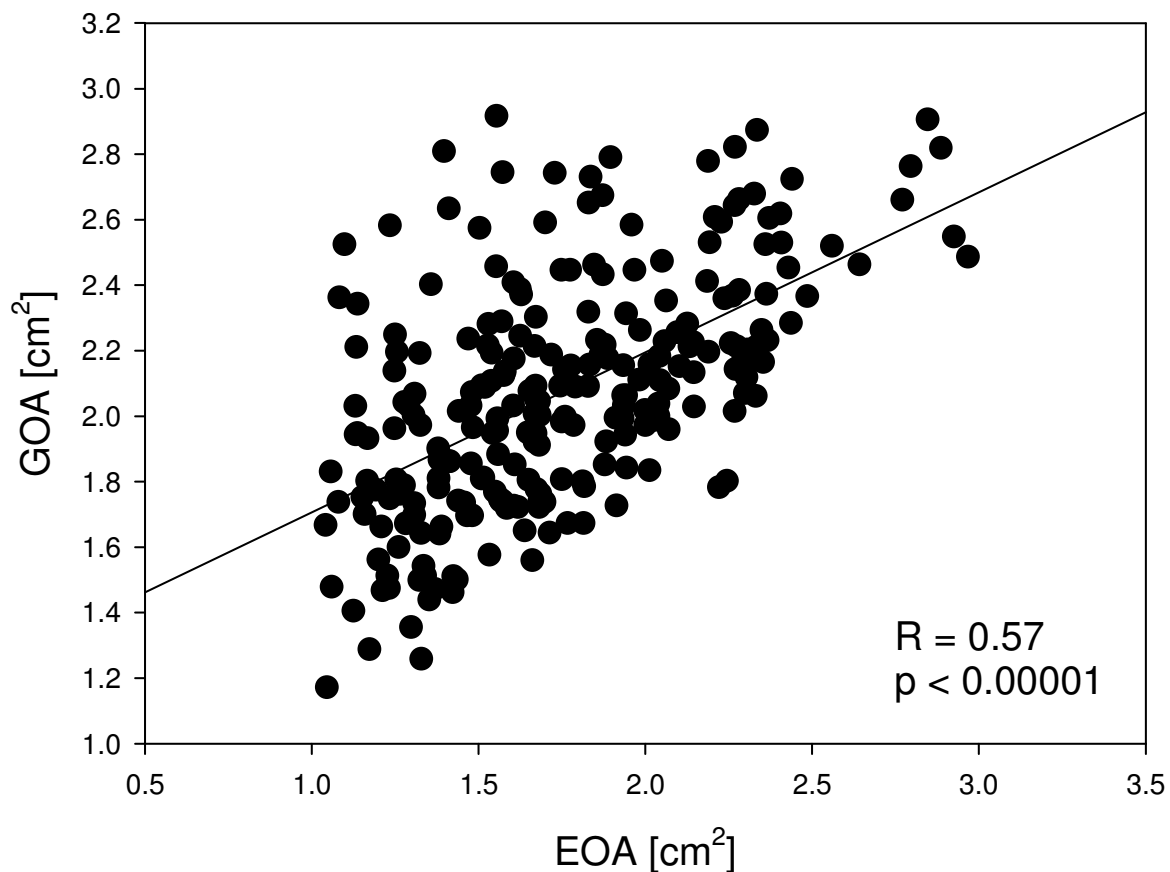
### 3.6 GOA

Präprozedural zeigte sich eine nur geringe Übereinstimmung der planimetrisch bestimmten geometrischen Öffnungsfläche mit der nach dem Kontinuitätsprinzip bestimmten effektiven Öffnungsfläche (**Abb.18**). Die postprozedural bestimmte geometrische Öffnungsfläche der Aortenklappenprothese (GOA) korrelierte etwas besser mit der effektiven Öffnungsfläche der Aortenklappenprothese (EOA) ( $R = 0.57$ ;  $P < .00001$ ) und zeigte sich größer als die EOA mit einem durchschnittlichen Verhältnis EOA/GOA von  $0.85 \pm 0.18$ . (**Abb.19**).



**Abb. 18: Abhängigkeit der GOA von der EOA präprozedural**

*Präprozedural stimmte die planimetrisch gemessene geometrische Klappenöffnungsfläche (GOA) nur geringgradig mit der effektiven Klappenöffnungsfläche (EOA) überein. Zwar war der Zusammenhang statistisch hoch signifikant, bei einem  $R^2$  von 0.15 aber nur wenig zuverlässig.*



**Abb. 19: Abhängigkeit der GOA von der EOA postprozedural**

Postprozedural stimmte die planimetrisch gemessene geometrische Öffnungsfläche der Klappenprothese (GOA) etwas besser mit der effektiven Öffnungsfläche der Klappenprothese (EOA) überein. Zwar war der Zusammenhang statistisch hoch signifikant, bei einem  $R^2$  von 0.32 aber nicht ausreichend zuverlässig.

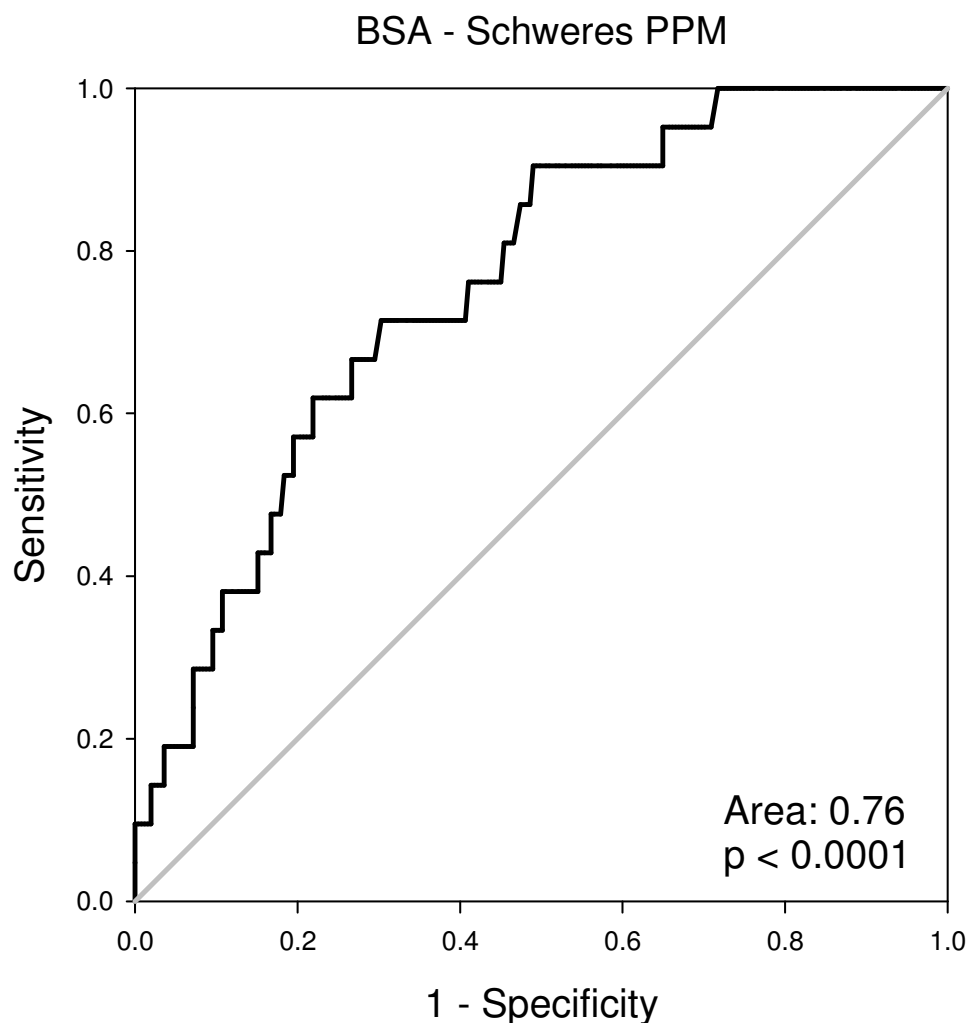
### 3.7 Prädiktoren eines Patienten-Prothesen Missverhältnis (PPM)

Die indizierte EOA (iEOA) vergrößerte sich im Mittel bei allen Patienten von  $0.28 \pm 1.0$  auf  $0.98 \pm 0.28$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> postprozedural. In 181 Patienten (65.1 %) war kein PPM festzustellen. Bei 76 Patienten (27.3 %) zeigte sich ein moderates PPM (iEOA 0.65 – 0.85 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>). Ein schweres PPM (iEOA < 0.65 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) wurde bei 21 Patienten

(7.6 %) festgestellt. Unabhängige Prädiktoren eines schweren PPM waren die Körperoberfläche (BSA) ( $P = 0.00002$ ) und der LVOT-Diameter ( $P = 0.04$ ). Eine BSA von  $> 1.885 \text{ m}^2$  war prädiktiv für ein schweres PPM mit einer Sensitivität von 0.71 und einer Spezifität von 0.70 (Odds Ratio, 5.65; Konfidenzintervall 2.11 - 15.11;  $P = .0004$ ). (**Abb. 20**)

Ein geringer LVOT Durchmesser unter 17.4 mm war ebenfalls prädiktiv für ein schweres PPM mit einer Sensitivität von 0.67 und einer Spezifität von 0.72. Die Odds Ratio betrug 4.25; (Konfidenzintervall 1.69 - 10.68;  $P = 0.002$ ) (**Abb. 21**).

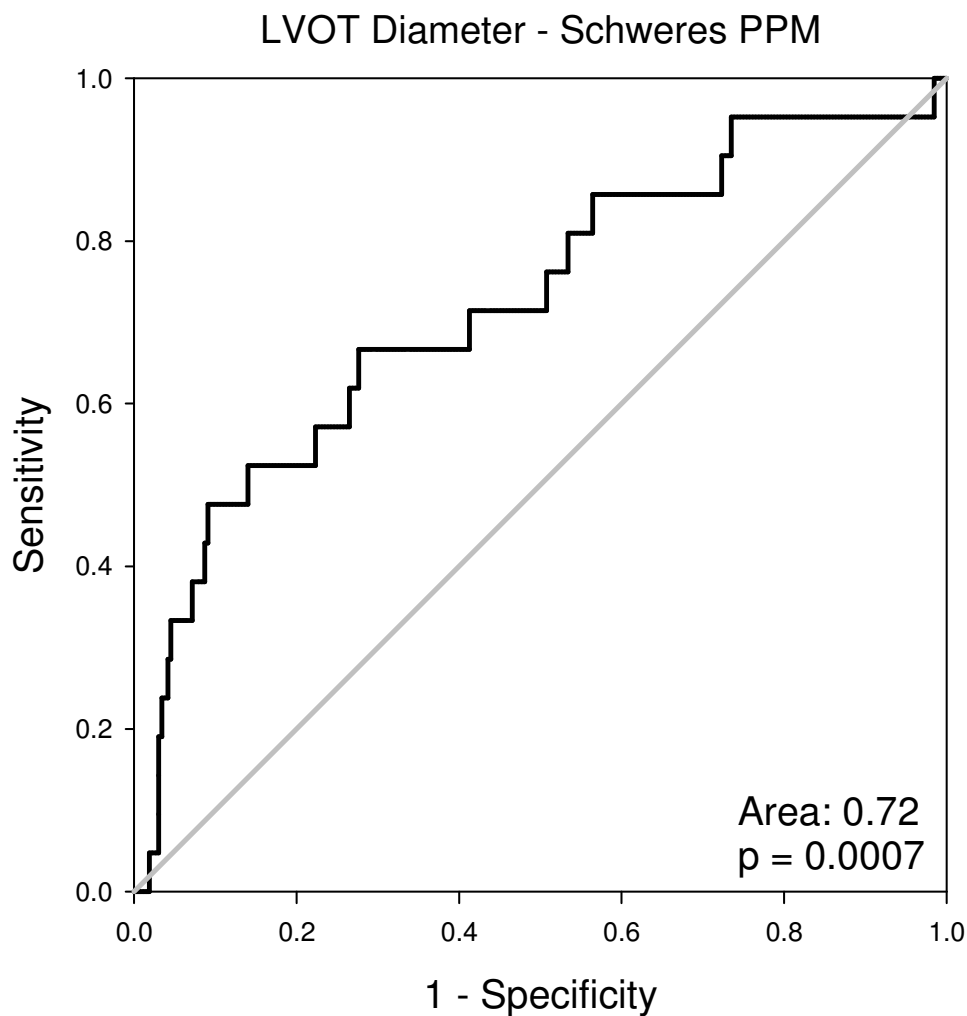
Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem präoperativ bestimmten Aortenklappenannulusdiameter und der postprozeduralen EOA bzw. dem Auftreten eines schweren PPM festgestellt werden. (**Abb. 22** und **23**)





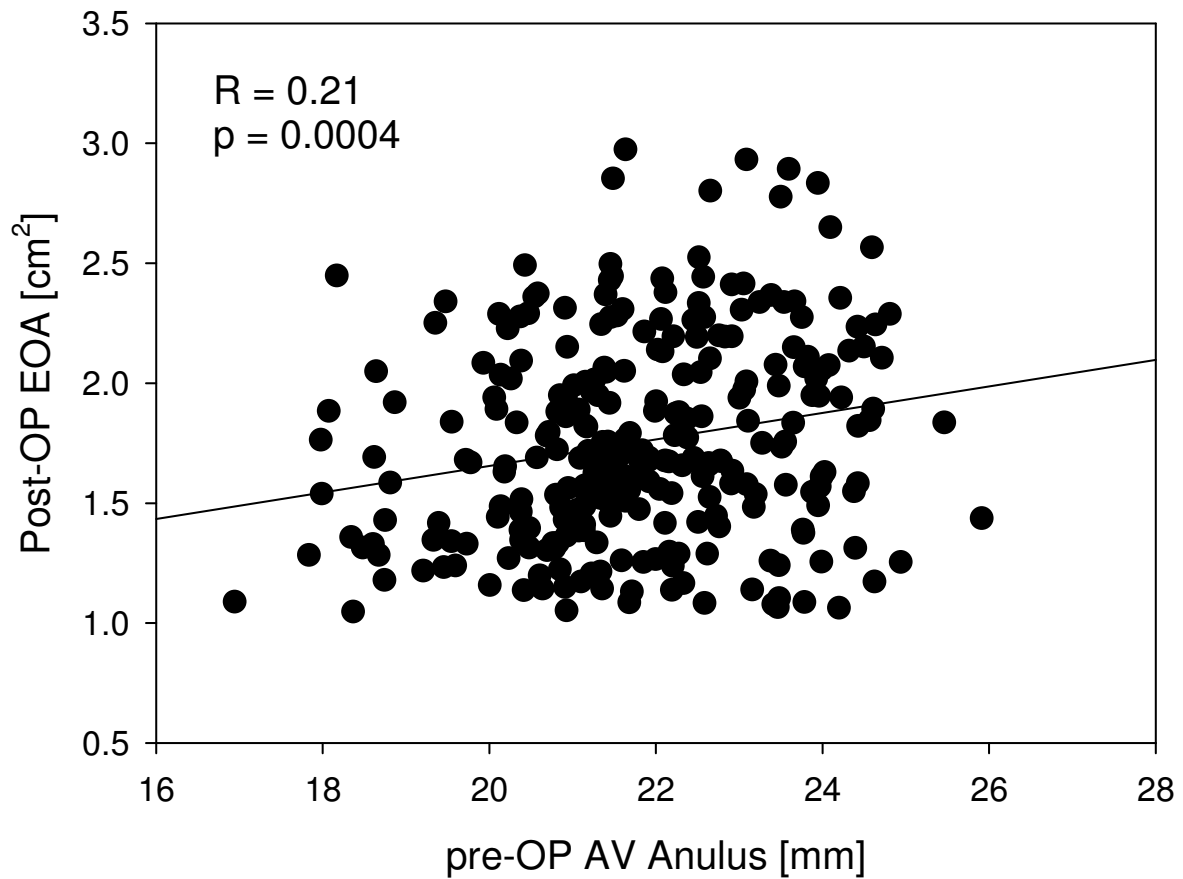
**Abb. 20: Körperoberfläche (BSA) als Prädiktor eines schweren PPM**

Die Abhängigkeit des Auftretens eines schweren PPM von der Körperoberfläche (BSA) wurde mittels Receiver Operating Characteristics (ROC) Kurve ermittelt. Eine BSA von  $> 1.885 \text{ m}^2$  ist prädiktiv für ein schweres PPM mit einer Sensitivität von 0.71 und einer Spezifität von 0.70.



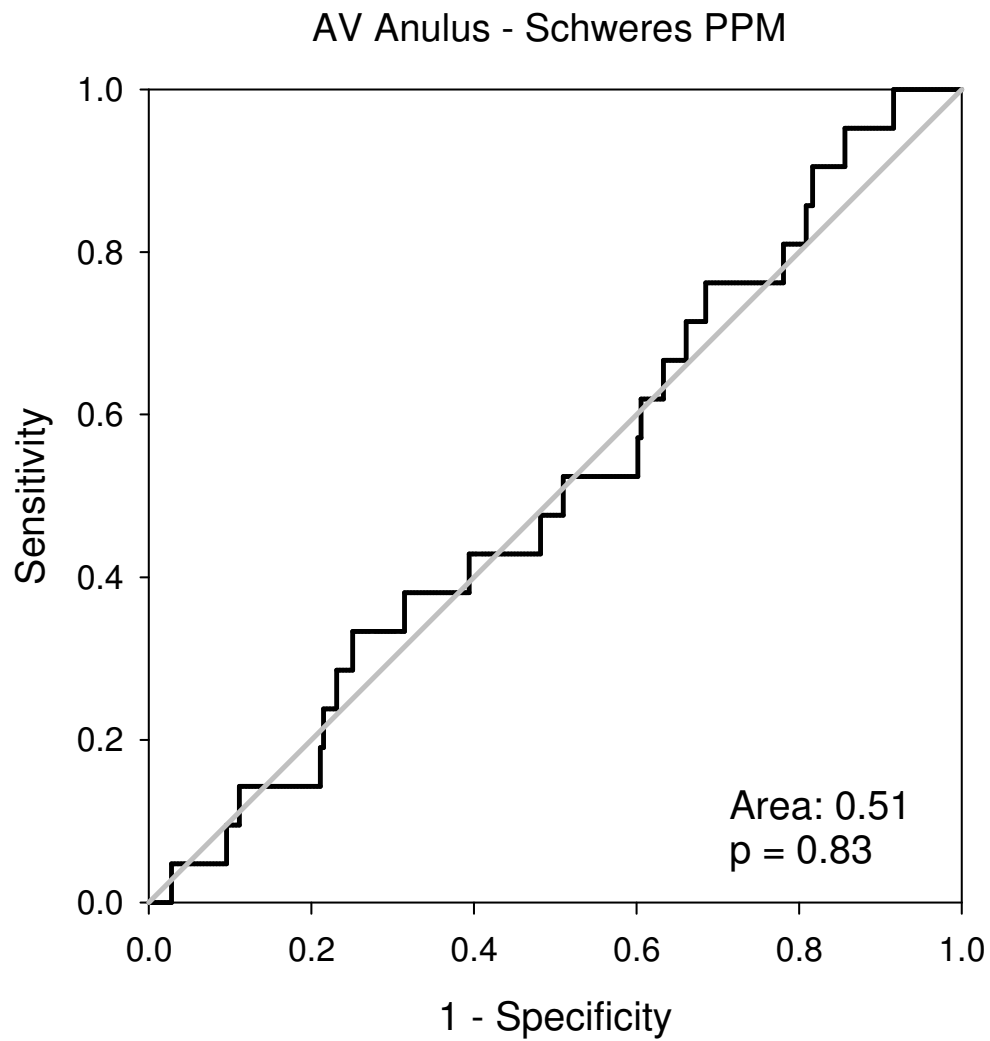
**Abb. 21: LVOT-Diameter als Prädiktor eines schweren PPM**

Ein LVOT Durchmesser unter 17.4 mm ist prädiktiv für ein schweres PPM mit einer Sensitivität von 0.67 und einer Spezifität von 0.72.



**Abb. 22: Abhängigkeit der postprozeduralen EOA vom Anulusdurchmesser**

Der Zusammenhang von postprozeduraler EOA mit dem Anulusdurchmesser der Aortenklappe ist zwar statistisch signifikant, aber mit einem  $R = 0.21$  so schwach, dass sich daraus keine klinische Relevanz ergibt, da der Anulusdurchmesser nur 4.4 % der Variabilität der EOA determiniert.



**Abb. 23: Abhängigkeit eines PPM vom Anulusdurchmesser**

Mittel ROC-Analyse konnte keinerlei Abhängigkeit des Auftretens eines PPM vom Anulusdurchmesser der Aortenklappe festgestellt werden.

## 4. Diskussion

Das wichtigste Ergebnis unserer Studie ist, dass ein schweres PPM in unserer Patientenkohorte mit einer Prävalenz von 7.6 % auftrat und einen unabhängigen Prädiktor für die Kurzzeitmortalität nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation darstellt. Als besonders ungünstig für die Prognose erwies sich die Kombination eines schweren PPM mit einem erhöhten maximalen transvalvulären Druckgradienten von über 10 mmHg bzw. einer reduzierten linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) von weniger als 50 %. Diese Ergebnisse können potentiell bedeutsame praktische Konsequenzen haben. Die betroffenen Patienten könnten von einer unmittelbaren Intervention profitieren, entweder durch eine Redilatation der Aortenklappenprothese oder gegebenenfalls durch Umwandlung des Verfahrens in eine konventionelle chirurgische Operation.

Das Überleben nach einer Aortenklappenoperation wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Diese Faktoren beziehen sich einerseits auf den Patienten (Alter, Allgemeinzustand, Nebenerkrankungen) und andererseits auf die Aortenklappenprothese (Prothesentyp, Prothesengröße, Art der Prothesenimplantation).

Blais (12) und Rabus (43) beschrieben, dass ein schweres Patienten-Prothesen Missverhältnis (PPM) ein unabhängiger Prädiktor für die Kurzzeitmortalität nach chirurgischem Aortenklappenersatz ist. Über den Einfluss des PPM auf das Überleben nach katheter-basierter Aortenklappenimplantation lagen bislang unzureichende Daten vor.

Um die Häufigkeit und die klinische Relevanz des PPM nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation zu untersuchen haben wir bei 272 Patienten im Zeitraum 2008 – 2011 die periprozedural akquirierten, echokardiographischen Variablen retrospektiv analysiert. Die Prävalenz des schweren Patienten-Prothesen Missverhältnisses (PPM) betrug 7.6 % (21 von 272 Patienten). Ähnlich wie die Ergebnisse von Blais und Rabus zeigte sich das schwere PPM auch bei unserer Patientengruppe als ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben in den ersten 3 postprozeduralen Monaten. Nach den ersten 3 Monaten war die Prognose der

Patienten mit einem schweren PPM vergleichbar mit der der Patienten mit einer iEOA  $> 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ . Das zeigt, dass das schwere PPM das Überleben hauptsächlich in der frühen postoperativen Periode beeinflusst, die Periode in der das Herz am empfindlichsten ist.

Die Analyse unserer Patienten ergab, dass die Kombination von einer indizierten effektiven Öffnungsfläche der Aortenklappenprothese (iEOA) kleiner als  $0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  mit einem maximalen transvalvulären Druckgradienten von über 10 mmHg (14 Patienten), besonders ungünstig für die Prognose ist. So betrug die Überlebensrate dieser Patienten in den ersten 3 postoperativen Monaten lediglich 48 %.

Die anderen 7 Patienten, die ein schweres PPM, aber niedrigere transvalvuläre Gradienten ( $< 10 \text{ mmHg}$ ) aufwiesen, überlebten diese frühe Phase. Der Befund ist zunächst überraschend, da bei diesen Patienten der transvalvuläre Druckgradient durch die Implantation der Klappenprothese immerhin von präprozedural  $59.8 \pm 24.4 \text{ mmHg}$  auf  $17.6 \pm 8.5 \text{ mmHg}$  reduziert worden war.

Von einem nur mäßig erhöhten residualen Druckgradienten würde man in der Regel keinen derart starken Effekt auf das Überleben erwarten, da er eine ebenfalls nur mäßige weiterbestehende Druckbelastung für den linken Ventrikel darstellt. Es gilt jedoch zu bedenken, dass die echokardiographischen Messungen während einer stabilen Ruhephase (steady state) in Narkose erfolgten. Postprozedural kann dieser Gradient aber bei auch nur mäßiger körperlicher Belastung deutlich ansteigen und damit im weiteren Verlauf das Überleben negativ beeinflussen.

Trotz der geringen Anzahl von Patienten mit einem schweren PPM (21 Patienten) oder mit einer Kombination aus einem schweren PPM und einem maximalen transaortalen Druckgradienten von über 10 mmHg (14 Patienten), können unsere Ergebnisse einen unmittelbaren klinischen Einfluss haben. Theoretisch wäre eine Beseitigung des PPM durch eine Vergrößerung der indizierten effektiven Öffnungsfläche der Aortenklappenprothese (iEOA) denkbar (z. B. durch Redilatation der implantierten Klappe oder durch chirurgischen Klappenersatz). Besonders bei letzterem sollte das Risiko – Nutzen – Verhältnis genau abgewogen werden. Die betroffenen Patienten wurden gerade wegen des unverträglich hohen Risikos eines

chirurgischen Klappenersatzes für die Therapie mittels TAVI ausgewählt. Eine Alternative zur unmittelbar folgenden Intervention könnte eine erneute Kontrolle der Druckgradienten nach einer kurzen postprozeduralen Erholungsphase unter Belastung durch Stressechokardiographie darstellen. Dann könnte entsprechend der Ergebnisse dieser Untersuchung über das weitere Vorgehen bestimmt werden. Bevor aber eindeutige Empfehlungen herausgegeben werden können, bedarf es weiterer Studien bezüglich der Inzidenz und der klinischen Folgen eines schweren Patienten-Prothesen Missverhältnisses (PPM) nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) mit und ohne erhöhten Druckgradienten.

Die meisten bisherigen Studien zu diesem Thema beziehen sich auf das PPM nach chirurgischem Klappenersatz. Walther und Kollegen (44) teilten die errechnete effektive Öffnungsfläche der Aortenklappenprothese (EOA), ermittelt vom Klappenhersteller, durch die Körperoberfläche (BSA) des Patienten und identifizierten so ein zu erwartendes mittelschweres PPM als Risikofaktor für die Kurz- und die Langzeitmortalität nach chirurgischem Aortenklappenersatz.

Dies steht im Gegensatz zu unseren Ergebnissen wonach ein mittelschweres PPM nach TAVI keinen deutlichen Effekt auf das Überleben der Patienten hatte. Dabei ist zu bedenken, dass die Methode von Walther und Kollegen wohl nicht einfach vom chirurgischen Klappenersatz auf die TAVI zu übertragen ist.

Während man bei chirurgischem Klappenersatz, bei dem die stenosierte native Klappe exzidiert wird, davon ausgehen kann, dass die vom Hersteller errechnete effektive Klappenöffnungsfläche weitgehend mit der tatsächlichen Öffnungsfläche nach Implantation der Klappenprothese übereinstimmt, ist davon nach TAVI nicht automatisch auszugehen. Hier wird die Klappenprothese innerhalb der stenosierten und oft deutlich kalzifizierten nativen Aortenklappe implantiert und es ist davon auszugehen, dass nicht in allen Fällen eine vollständige Entfaltung der Klappenprothese gelingt.

In unserer Studie haben wir daher die aktuelle effektive Öffnungsfläche der Aortenklappenprothese (EOA) echokardiographisch gemessen und demonstrierten, dass ein mittelschweres PPM keinen Einfluss auf das Überleben nach TAVI hat.

Pibarot und Dumesnil erstellten einen Algorithmus, um ein PPM nach chirurgischem Aortenklappenersatz zu vermeiden (45). Demzufolge sollte die Wahl der Klappenprothese entsprechend der angestrebten indizierten effektiven Aortenklappenöffnungsfläche (iEOA), bezogen auf die Körperoberfläche des Patienten (BSA), erfolgen. Basierend auf diesem Algorithmus würde man bei keinem der Patienten in unserer Studie ein schweres oder auch nur ein moderates PPM erwarten. Ein derartiger Algorithmus ist jedoch bei Patienten, die sich einer Transkatheter – Aortenklappenimplantation (TAVI) unterziehen, wegen der unvorhersehbaren Auswirkung der kalzifizierten nativen Aortenklappe auf die Entfaltung der Klappenprothese und damit auf die postprozedurale effektive Aortenklappenöffnungsfläche (EOA) nicht anzuwenden.

Um Patienten mit einem hohen Risiko für ein schweres PPM nach TAVI künftig bereits vor dem Eingriff identifizieren zu können, untersuchten wir, welche echokardiographischen und patientenbezogenen Parameter mit dem Auftreten eines PPM nach TAVI assoziiert waren. So zeigte der Durchmesser des Anulus der Aortenklappe, der die Auswahl der Größe der Klappenprothese bestimmt, keine klinisch relevante Auswirkung auf die Inzidenz eines schweren PPM. In der Korrelationsanalyse ist die Abhängigkeit der postprozeduralen EOA vom Anulusdurchmesser der Aortenklappe zwar statistisch signifikant aber mit einem  $R = 0.21$  so schwach, dass sich daraus keine klinische Relevanz ergibt.

Da eine fehlende Korrelation zwischen Anulusdurchmesser und EOA nicht ausschließt, dass möglicherweise ein besonders geringer Anulusdurchmesser doch mit dem Auftreten eines PPM assoziiert ist, wurde zusätzlich eine Receiver Operating Characteristics (ROC) Analyse durchgeführt. Auch hier zeigte sich keinerlei Abhängigkeit des PPM vom Anulusdurchmesser.

Dagegen zeigte der präprozedural gemessene LVOT-Durchmesser eine gewisse Auswirkung auf die Inzidenz eines schweren PPM. Ein geringer LVOT Durchmesser (unter 17.4 mm) ist prädiktiv für ein schweres PPM mit einer Sensitivität von 0.67 und einer Spezifität von 0.72.

Unter den patientenbezogenen Parametern erwies sich eine Körperoberfläche von über 1.885 m<sup>2</sup> als ein unabgängiger Prädiktor für ein schweres PPM mit zufriedenstellender Sensitivität (0.71) und Spezifität (0.70). Dies ist allerdings nicht überraschend, da die BSA in die Indexierung der EOA, und damit in die Identifizierung eines PPM eingeht.

Zusätzlich zu PPM und transvalvulären Druckgradienten untersuchten wir, ob weitere echokardiographisch bestimmbare Parameter einen Einfluss auf das Überleben der Patienten hatten. In unserer Studie verbesserte sich im Durchschnitt die systolische LV Funktion unmittelbar nach der TAVI. Dies ist einerseits mit der Reduktion der Druckbelastung des linken Ventrikels durch die Vergrößerung der Öffnungsfläche der Aortenklappe und andererseits auf das Fehlen von Ereignissen mit potentiell nachteiliger Wirkung (kardiopulmonaler Bypass, Ischämie und Reperfusion), wie sie bei chirurgischem Klappenersatz auftreten, zu erklären (22).

Dennoch hatte ein nicht zu vernachlässigender Anteil unserer Patienten (27 %) eine verminderte postprozedurale LVEF kleiner als 50 %. Diese postprozedural reduzierte LV Funktion könnte auf das ausgeprägte myokardiale Remodeling, nämlich eine myokardiale Fibrose (37) oder reduzierte systemische arterielle Compliance (48), welche sich infolge der Intervention akut nicht verbessert haben, zurückzuführen sein. Dieses Ergebnis scheint von klinischer Relevanz zu sein, da zumindest in der univariaten Analyse eine reduzierte LVEF < 50 % Auswirkungen auf das 3-monatige Überleben hatte (P = .051).

Ähnlich wie die LVEF, beeinflusst das LVESV (linksventrikuläres end-systolisches Volumen) in der univariaten Analyse ebenfalls das Überleben des Patienten. Das ist zu erwarten, da beide Parameter gleichermaßen von der systolischen Funktion des linken Ventrikels abhängig sind. Entsprechend zeigte sich in der Korrelationsanalyse eine starke, nicht lineare Abhängigkeit des linksventrikulären end-systolischen Volumens von der Auswurfraction.

Obwohl ein unabhängiger Einfluss von LVEF und LVESV auf das Überleben in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden konnte, sind wir der Auffassung, dass diese Ergebnisse von Bedeutung sind, da die Parameter dem betreuenden Arzt



unmittelbar zur Verfügung stehen und durch eine entsprechende medikamentöse Therapie verbessert werden können.

Das linksventrikuläre end-diastolische Volumen (LVEDV) sank nach TAVI von  $88 \pm 113$  ml auf  $68 \pm 32$  ml. Jedoch konnte ein Zusammenhang zwischen dem postprozeduralen LVEDV und dem Überleben nicht gefunden werden.

Wir gehen von der Annahme aus, dass sich das LVEDV in unterschiedlichen Stadien der Adaptation des linken Herzens an die Stenose der Aortenklappe in gegensätzlicher Richtung verändern kann. In einer frühen Phase würden linksventrikuläre Hypertrophie und Fibrose die Compliance einschränken und so das LVEDV vermindern. In der späteren Phase der Dekompensation würde dagegen die Dilatation des linken Ventrikels zu einer deutlichen Steigerung des LVEDV führen. Da beide Zustände mit großer Wahrscheinlichkeit das Überleben der Patienten nach TAVI negativ beeinflussen, ist es nicht überraschend, dass in unserer Studie kein Einfluss des LVEDV auf das Überleben festgestellt werden konnte.

Frühere Studien identifizierten andere Prädiktoren der Kurzzeitmortalität nach chirurgischem Aortenklappenersatz, darunter Begleiterkrankungen wie koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Diabetes, chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder Niereninsuffizienz (47).

In unserem Patientengut konnten allerdings in univariaten Analysen nur die präprozedurale Kreatininkonzentration im Serum und die postprozedurale Herzfrequenz unter steady state Bedingungen als Prädiktoren für das Überleben identifiziert werden.

Von allen untersuchten echokardiographischen und patientenbezogenen Parametern wurden in der multivariaten Cox Regression Proportional Hazards Analyse nur das schwere PPM und eine hohe postprozedurale Herzfrequenz als unabhängige Prädiktoren für das Kurzzeitüberleben (3 Monate) sowie die Kreatininkonzentration im Serum und wiederum die postprozedurale Herzfrequenz für das Langzeitüberleben (30 Monate) bestätigt.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass ähnlich wie nach chirurgischem Aortenklappenersatz auch nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) ein Patienten-Prothesen Missverhältnis (PPM) bei einem relevanten Anteil von Patienten auftritt. Während ein moderates PPM keinen Einfluss auf das Überleben unserer Patienten hatte, war ein schweres PPM, insbesondere in Kombination mit einem gesteigerten transvalvulären Druckgradienten, mit einer deutlich erhöhten Frühmortalität nach TAVI assoziiert. Als Prädiktoren für das Auftreten eines schweren PPM erwiesen sich ein kleiner Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstrakts sowie eine große Körperoberfläche. Als weitere unabhängige Risikofaktoren für das Überleben wurden eine eingeschränkte Nierenfunktion und eine erhöhte postprozedurale Herzfrequenz identifiziert. Diese Ergebnisse liefern wichtige Hinweise für die Risikostratifizierung von Patienten nach TAVI. Obwohl die Aussagekraft dieser retrospektiven Analyse von Patientendaten aus einem einzelnen Zentrum eingeschränkt ist, sollten die behandelnden Ärzte insbesondere bei Identifizierung eines schweren PPM unmittelbar nach TAVI weitere Therapieoptionen in Betracht ziehen.

## 5. Literatur

1. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 2000;83:721-5.
2. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD, Jr., Gualano SK. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:533-9.
3. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. [Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013 Mar;14:167-214.
4. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611-7.
5. Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:308-15.
6. Carrel A. PERMANENT INTUBATION OF THE THORACIC AORTA. *J Exp Med* 1912;16:17-24.
7. Hufnagel CA, Harvey WP, Rabil PJ, Mc DT. Surgical correction of aortic insufficiency. *Surgery* 1954;35:673-83.
8. DeWall RA, Qasim N, Carr L. Evolution of mechanical heart valves. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1612-21.
9. Dumesnil JG, Pibarot P. Prosthesis-patient mismatch: an update. *Curr Cardiol Rep*. 2012 Jun;13:250-7.
10. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation* 1978;58:20-4.

11. Pibarot P, Honos GN, Durand LG, Dumesnil JG. The effect of prosthesis-patient mismatch on aortic bioprosthetic valve hemodynamic performance and patient clinical status. *Can J Cardiol* 1996;12:379-87.
12. Blais C, Dumesnil JG, Baillet R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation* 2003;108:983-8.
13. Del Rizzo DF, Abdoh A, Cartier P, Doty D, Westaby S. Factors affecting left ventricular mass regression after aortic valve replacement with stentless valves. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11:114-20.
14. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61-7.
15. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct;363:1597-607.
16. Beckmann A, Hamm C, Figulla HR, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler GC, Walther T, Beyersdorf F, Bohm M, Heusch G, Funkat AK, Meinertz T, Neumann T, Papoutsis K, Schneider S, Welz A, Mohr FW. The German Aortic Valve Registry (GARY): a nationwide registry for patients undergoing invasive therapy for severe aortic valve stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jul;60:319-25.
17. Unbehaun A, Pasic M, Buz S, Dreyse S, Kukucka M, Hetzer R, Drews T. Transapical aortic valve implantation in patients with severely depressed left ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Aug;143:1356-63.
18. Buz S, Pasic M, Unbehaun A, Drews T, Dreyse S, Kukucka M, Mladenow A, Hetzer R. Trans-apical aortic valve implantation in patients with severe calcification of the ascending aorta. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Dec;40:463-8.
19. Bapat V, Attia R, Redwood S, Hancock J, Wilson K, Young C, Thomas M. Use of transcatheter heart valves for a valve-in-valve implantation in patients with degenerated aortic bioprosthesis: technical considerations and results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Dec;144:1372-9; discussion 9-80.

20. Kukucka M, Pasic M, Dreysse S, Buz S, Drews T, Mladenow A, Habazetl H, Kuppe H, Unbehaun A, Hetzer R. Patient-prosthesis mismatch after transapical aortic valve implantation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012 Jul;1:172-5.
21. Jilaihawi H, Chin D, Spyt T, Jeilan M, Vasa-Nicotera M, Bence J, Logtens E, Kovac J. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation with the Medtronic-Corevalve bioprosthesis. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31:857-64.
22. Clavel MA, Webb JG, Pibarot P, Altwegg L, Dumont E, Thompson C, De Larochelliere R, Doyle D, Masson JB, Bergeron S, Bertrand OF, Rodes-Cabau J. Comparison of the hemodynamic performance of percutaneous and surgical bioprostheses for the treatment of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1883-91.
23. Kukucka M, Pasic M, Dreysse S, Mladenow A, Habazetl H, Hetzer R, Unbehaun A. Patient-prosthesis mismatch after transapical aortic valve implantation: incidence and impact on survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Feb;145:391-7.
24. Kukucka M, Pasic M, Unbehaun A, Dreysse S, Mladenow A, Habazetl H, Hetzer R. Hemodynamic characteristics of Edwards Sapien aortic valve prosthesis assessed with transesophageal echocardiography. *J Heart Valve Dis*. 2012 Sept;21:662-9.
25. Spethmann S, Dreger H, Baldenhofer G, Pflug E, Sanad W, Stangl V, Baumann G, Grubitzsch H, Sander M, Stangl K, Laule M, Knebel F. Long-term Doppler hemodynamics and effective orifice areas of Edwards SAPIEN and medtronic CoreValve prostheses after TAVI. *Echocardiography*. 2014 Mar;31:302-10.
26. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1220-5.
27. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4.
28. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142-7.

29. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, Applebaum RM, Kronzon I. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002;162:2345-7.
30. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316-26.
31. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Jung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:1-25.
32. Roberts WC, Ko JM, Hamilton C. Comparison of valve structure, valve weight, and severity of the valve obstruction in 1849 patients having isolated aortic valve replacement for aortic valve stenosis (with or without associated aortic regurgitation) studied at 3 different medical centers in 2 different time periods. *Circulation* 2005;112:3919-29.
33. 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;82:2111-5.
34. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Page RL, Riegel B. 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. *Circulation* 2006;114:e84-231.
35. Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, Illien S, Bernhardt P, von der Recke G, Fimmers R, Flacke S, Layer G, Pohl C, Luderitz B, Schild H, Sommer T. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet* 2003;361:1241-6.

36. Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, Stewart WJ, Weiss RL, Mark JB, Savage RM, Sears-Rogan P, Mathew JP, Quinones MA, Cahalan MK, Savino JS. ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography. *Anesth Analg* 1999;89:870-84.
37. Tasca G, Brunelli F, Cirillo M, DallaTomba M, Mhagna Z, Troise G, Quaini E. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on left ventricular mass regression following aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2005;79:505-10.
38. Pibarot P, Dumesnil JG. Patient-prosthesis mismatch is not negligible. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1983-4.
39. Urso S, Sadaba R, Vives M, Trujillo J, Beltrame S, Soriano B, Piqueras L, Aldamiz-Echevarria G. Patient-prosthesis mismatch in elderly patients undergoing aortic valve replacement: impact on quality of life and survival. *J Heart Valve Dis* 2009;18:248-55.
40. Walther T, Dewey T, Borger MA, Kempfert J, Linke A, Becht R, Falk V, Schuler G, Mohr FW, Mack M. Transapical aortic valve implantation: step by step. *Ann Thorac Surg* 2009;87:276-83.
41. Pasic M, Dreyse S, Drews T, Buz S, Unbehaun A, Kukucka M, Mladenow A, Hetzer R. Improved technique of transapical aortic valve implantation: "the Berlin addition". *Ann Thorac Surg*. 2010 Jun;89:2058-60.
42. Delgado V, Schuijf JD, Bax JJ. Pre-operative aortic valve implantation evaluation: multimodality imaging. *EuroIntervention*. 2010 May;6 Suppl G:G38-47.
43. Rabus MB, Kirali K, Kayalar N, Mataraci I, Yanartas M, Ulusoy-Bozbuga N, Yakut C. Effects of patient-prosthesis mismatch on postoperative early mortality in isolated aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2009;18:18-27.
44. Walther T, Rastan A, Falk V, Lehmann S, Garbade J, Funkat AK, Mohr FW, Gummert JF. Patient prosthesis mismatch affects short- and long-term outcomes after aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:15-9.
45. Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1131-41.

46. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, Pibarot P. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:291-8.
47. Jamieson WR, Edwards FH, Schwartz M, Bero JW, Clark RE, Grover FL. Risk stratification for cardiac valve replacement. National Cardiac Surgery Database. Database Committee of The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 1999;67:943-51.



## 6. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Edwards Ascendra 2 Transapikales Kathetersystem (Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Fa. Edwards Lifesciences, Irvine, California)

Abbildung 2: Edwards Sapien Transkatheter Herzklappenprothese (Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Fa. Edwards Lifesciences, Irvine, California)

Abbildung 3: Berechnung der effektiven Öffnungsfläche der Aortenklappe nach der Kontinuitätsgleichung (The Echo Manual, Jae K Oh, MD, James B Seward, Jamil Tajik; ISBN-13: 9780781748537; Lippincott Williams & Wilkins; Auflage: 3rd ed., p. 73)

Abbildung 4-23 (Eigenes Bildmaterial)

## Eidesstattliche Versicherung

Ich, Alexander Mladenow, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Häufigkeit und klinische Relevanz des Patienten-Prothesen Missverhältnisses nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation**“ 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 Betreuer, 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

## **Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit wurden im Jahr 2013 publiziert:

Kukucka M, Pasic M, Dreysse S, **Mladenow A**, Habazettl H, Hetzer R, Unbehaun A. Patient-prosthesis mismatch after transapical aortic valve implantation: incidence and impact on survival. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013, Feb;145(2):391-7

### **Weitere eigene Publikationen**

1. Drews T, Pasic M, Juran R, Unbehaun A, Dreysse S, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R, Buz S. Safety considerations during transapical aortic valve implantation. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014 May;18(5):574-9

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung

2. Drews T, Pasic M, Buz S, Dreysse S, Klein C, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R, Unbehaun A. Elective use of femoro-femoral cardiopulmonary bypass during transcatheter aortic valve implantation. Eur J Cardiothorac Surg. 2014 Mar 13.

[Epub ahead of print] PubMed PMID: 24627439.

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung

3. Unbehaun A, Pasic M, Drews T, Penkalla A, Dreysse S, Klein C, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R, Buz S. Transapical aortic valve implantation: predictors of survival up to 5 years in 730 patients. An update.

Eur J Cardiothorac Surg. 2014 Mar 5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24599161.

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Analyse der Ergebnisse

4. Kukucka M, Pasic M, Habazettl H, Unbehaun A, Dreysse S, Drews T, Hillebrandt T, **Mladenow A**, Buz S. Contrast echocardiography: a novel technique for assessment of total aortic regurgitation following transapical aortic valve implantation.

Eur J Cardiothorac Surg. 2014 Feb 28. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24585552.

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Analyse der Ergebnisse

5. D'Ancona G, Pasic M, Unbehaun A, Dreysse S, Drews T, Buz S, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R, Seifert B. Transapical aortic valve implantation: learning curve with reduced operating time and radiation exposure.

Ann Thorac Surg. 2014 Jan;97(1):43-7

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Analyse der Ergebnisse

6. Unbehaun A, Pasic M, Drews T, Buz S, Dreysse S, Kukucka M, **Mladenow A**, Ivanitskaja-Kühn E, Hetzer R. New 29-mm balloon-expandable prosthesis for transcatheter aortic valve implantation in large annuli.

Ann Thorac Surg. 2013 Jun;95(6):1982-90

Beitrag im Einzelnen: Korrektur

7. Pasic M, Unbehaun A, Dreysse S, Buz S, Drews T, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R, D'Ancona G. Introducing transapical aortic valve implantation (part 2): institutional structured training program. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Apr;145(4):919-25

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung

8. Pasic M, Unbehaun A, Dreysse S, Buz S, Drews T, Kukucka M, **Mladenow A**, D'Ancona G, Hetzer R, Seifert B. Introducing transapical aortic valve implantation (part 1): effect of a structured training program on clinical outcome in a series of 500 procedures. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Apr;145(4):911-8

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung

9. Drews T, Pasic M, Buz S, D'Ancona G, **Mladenow A**, Hetzer R, Unbehaun A. Elective femoro-femoral cardiopulmonary bypass during transcatheter aortic valve implantation: a useful tool. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Mar;145(3):757-63

Beitrag im Einzelnen: Korrektur

10. Drews T, Pasic M, Buz S, d'Ancona G, Dreysse S, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R, Unbehaun A. Transcatheter aortic valve implantation in very high-risk patients with EuroSCORE of more than 40%. Ann Thorac Surg. 2013 Jan;95(1):85-93

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung

11. Kukucka M, Pasic M, Unbehaun A, Dreysse S, **Mladenow A**, Habazettl H, Hetzer R. Hemodynamic characteristics of Edwards Sapien aortic valve prosthesis assessed with transesophageal echocardiography. *J Heart Valve Dis.* 2012 Sep;21(5):662-9

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung

12. Kukucka M, Pasic M, Dreysse S, Buz S, Drews T, **Mladenow A**, Habazettl H, Kuppe H, Unbehaun A, Hetzer R. Patient-prosthesis mismatch after transapical aortic valve implantation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012 Jul;1(2):172-5

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, statistische Analyse

13. Dranishnikov N, Stepanenko A, Potapov EV, Dandel M, Siniawski H, **Mladenow A**, Hübler M, Grauhan O, Weng Y, Krabatsch T, Hetzer R, Kukucka M. Simultaneous aortic valve replacement in left ventricular assist device recipients: single-center experience. *Int J Artif Organs.* 2012 Jul;35(7):489-94

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung

14. Pasic M, Dreysse S, Potapov E, Unbehaun A, Buz S, Drews T, D'Ancona G, Schäfer K, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R. Rescue transcatheter aortic valve implantation and simultaneous percutaneous coronary intervention on cardiopulmonary bypass in a patient with an extreme risk profile. *Heart Surg Forum.* 2012 Jun;15(3):E164-6

Beitrag im Einzelnen: Korrektur

15. Unbehaun A, Pasic M, Dreysse S, Drews T, Kukucka M, **Mladenow A**, Ivanitskaja-Kühn E, Hetzer R, Buz S. Transapical aortic valve implantation: incidence and predictors of paravalvular leakage and transvalvular regurgitation in a series of 358 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Jan 17;59(3):211-21

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung

16. Buz S, Pasic M, Unbehaun A, Drews T, Dreysse S, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R. Trans-apical aortic valve implantation in patients with severe calcification of the ascending aorta. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Aug;40(2):463-8

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung

17. Drews T, Pasic M, Buz S, Unbehaun A, Dreysse S, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R. Transapical aortic valve implantation after previous mitral valve surgery.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2011 Jul;142(1):84-8

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung

18. Drews T, Pasic M, Buz S, Unbehaun A, Dreysse S, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R. Transcranial Doppler sound detection of cerebral microembolism during transapical aortic valve implantation. Thorac Cardiovasc Surg. 2011 Jun;59(4):237-42

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung

19. Drews T, Pasic M, Buz S, Unbehaun A, Dreysse S, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R. Transapical aortic valve implantation after previous heart surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2011 May;39(5):625-30

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung

20. Kukucka M, Potapov E, Stepanenko A, Weller K, **Mladenow A**, Kuppe H, Habazettl H. Acute impact of left ventricular unloading by left ventricular assist device on the right ventricle geometry and function: effect of nitric oxide inhalation.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2011 Apr;141(4):1009-14

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Datenanalyse

21. Kukucka M, Stepanenko A, Potapov E, Krabatsch T, Redlin M, **Mladenow A**, Kuppe H, Hetzer R, Habazettl H. Right-to-left ventricular end-diastolic diameter ratio and prediction of right ventricular failure with continuous-flow left ventricular assist devices. J Heart Lung Transplant. 2011 Jan;30(1):64-9

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung

22. Pasic M, Buz S, Dreysse S, Drews T, Unbehaun A, Klein C, Kukucka M, **Mladenow A**, Ivanitskaia-Kühn E, Hetzer R. Transapical aortic valve implantation in 194 patients: problems, complications, and solutions.

Ann Thorac Surg. 2010 Nov;90(5):1463-9

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Datenanalyse

23. Pasic M, Unbehaun A, Dreysse S, Drews T, Buz S, Kukucka M, **Mladenow A**, Gromann T, Hetzer R. Transapical aortic valve implantation in 175 consecutive patients: excellent outcome in very high-risk patients.

J Am Coll Cardiol. 2010 Aug 31;56(10):813-20

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Datenanalyse

24. Pasic M, Dreysse S, Drews T, Buz S, Unbehaun A, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R. Improved technique of transapical aortic valve implantation: "the Berlin addition". Ann Thorac Surg. 2010 Jun;89(6):2058-60

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung

25. Kukucka M, Nasser B, Tscherkaschin A, **Mladenow A**, Kuppe H, Habazettl H. The feasibility of speckle tracking for intraoperative assessment of regional myocardial function by transesophageal echocardiography.

J Cardiothorac Vasc Anesth. 2009 Aug;23(4):462-7

Beitrag im Einzelnen: Korrektur

26. Kukucka M, Pasic M, Dreysse S, **Mladenow A**, Habazettl H, Hetzer R, Unbehaun A. Patient-prosthesis mismatch after transapical aortic valve implantation: incidence and impact on survival. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013, Feb;145(2):391-7

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Datenanalyse

## Publikationsliste

1. Drews T, Pasic M, Juran R, Unbehaun A, Dreysse S, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R, Buz S. Safety considerations during transapical aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 May;18(5):574-9
2. Drews T, Pasic M, Buz S, Dreysse S, Klein C, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R, Unbehaun A. Elective use of femoro-femoral cardiopulmonary bypass during transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Mar 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24627439.
3. Unbehaun A, Pasic M, Drews T, Penkalla A, Dreysse S, Klein C, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R, Buz S. Transapical aortic valve implantation: predictors of survival up to 5 years in 730 patients. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Mar 5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24599161.
4. Kukucka M, Pasic M, Habazettl H, Unbehaun A, Dreysse S, Drews T, Hillebrandt T, **Mladenow A**, Buz S. Contrast echocardiography: a novel technique for assessment of total aortic regurgitation following transapical aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Feb 28. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24585552.
5. D'Ancona G, Pasic M, Unbehaun A, Dreysse S, Drews T, Buz S, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R, Seifert B. Transapical aortic valve implantation: learning curve with reduced operating time and radiation exposure. *Ann Thorac Surg*. 2014 Jan;97(1):43-7
6. Unbehaun A, Pasic M, Drews T, Buz S, Dreysse S, Kukucka M, **Mladenow A**, Ivanitskaja-Kühn E, Hetzer R. New 29-mm balloon-expandable prosthesis for transcatheter aortic valve implantation in large annuli. *Ann Thorac Surg*. 2013 Jun;95(6):1982-90



7. Pasic M, Unbehaun A, Dreysse S, Buz S, Drews T, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R, D'Ancona G. Introducing transapical aortic valve implantation (part 2): institutional structured training program. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Apr;145(4):919-25
8. Pasic M, Unbehaun A, Dreysse S, Buz S, Drews T, Kukucka M, **Mladenow A**, D'Ancona G, Hetzer R, Seifert B. Introducing transapical aortic valve implantation (part 1): effect of a structured training program on clinical outcome in a series of 500 procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Apr;145(4):911-8
9. Drews T, Pasic M, Buz S, D'Ancona G, **Mladenow A**, Hetzer R, Unbehaun A. Elective femoro-femoral cardiopulmonary bypass during transcatheter aortic valve implantation: a useful tool. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Mar;145(3):757-63
10. Drews T, Pasic M, Buz S, d'Ancona G, Dreysse S, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R, Unbehaun A. Transcatheter aortic valve implantation in very high-risk patients with EuroSCORE of more than 40%. *Ann Thorac Surg.* 2013 Jan;95(1):85-93
11. Kukucka M, Pasic M, Unbehaun A, Dreysse S, **Mladenow A**, Habazettl H, Hetzer R. Hemodynamic characteristics of Edwards Sapien aortic valve prosthesis assessed with transesophageal echocardiography. *J Heart Valve Dis.* 2012 Sep;21(5):662-9
12. Kukucka M, Pasic M, Dreysse S, Buz S, Drews T, **Mladenow A**, Habazettl H, Kuppe H, Unbehaun A, Hetzer R. Patient-prosthesis mismatch after transapical aortic valve implantation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012 Jul;1(2):172-5
13. Dranishnikov N, Stepanenko A, Potapov EV, Dandel M, Siniawski H, **Mladenow A**, Hübler M, Grauhan O, Weng Y, Krabatsch T, Hetzer R, Kukucka M. Simultaneous aortic valve replacement in left ventricular assist device recipients: single-center experience. *Int J Artif Organs.* 2012 Jul;35(7):489-94

14. Pasic M, Dreysse S, Potapov E, Unbehaun A, Buz S, Drews T, D'Ancona G, Schäfer K, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R. Rescue transcatheter aortic valve implantation and simultaneous percutaneous coronary intervention on cardiopulmonary bypass in a patient with an extreme risk profile. *Heart Surg Forum*. 2012 Jun;15(3):E164-6
15. Unbehaun A, Pasic M, Dreysse S, Drews T, Kukucka M, **Mladenow A**, Ivanitskaja-Kühn E, Hetzer R, Buz S. Transapical aortic valve implantation: incidence and predictors of paravalvular leakage and transvalvular regurgitation in a series of 358 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 17;59(3):211-21
16. Buz S, Pasic M, Unbehaun A, Drews T, Dreysse S, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R. Trans-apical aortic valve implantation in patients with severe calcification of the ascending aorta. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Aug;40(2):463-8
17. Drews T, Pasic M, Buz S, Unbehaun A, Dreysse S, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R. Transapical aortic valve implantation after previous mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Jul;142(1):84-8
18. Drews T, Pasic M, Buz S, Unbehaun A, Dreysse S, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R. Transcranial Doppler sound detection of cerebral microembolism during transapical aortic valve implantation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Jun;59(4):237-42
19. Drews T, Pasic M, Buz S, Unbehaun A, Dreysse S, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R. Transapical aortic valve implantation after previous heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 May;39(5):625-30
20. Kukucka M, Potapov E, Stepanenko A, Weller K, **Mladenow A**, Kuppe H, Habazettl H. Acute impact of left ventricular unloading by left ventricular assist device on the right ventricle geometry and function: effect of nitric oxide inhalation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Apr;141(4):1009-14

21. Kukucka M, Stepanenko A, Potapov E, Krabatsch T, Redlin M, **Mladenow A**, Kuppe H, Hetzer R, Habazettl H. Right-to-left ventricular end-diastolic diameter ratio and prediction of right ventricular failure with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Jan;30(1):64-9
22. Pasic M, Buz S, Dreysse S, Drews T, Unbehaun A, Klein C, Kukucka M, **Mladenow A**, Ivanitskaia-Kühn E, Hetzer R. Transapical aortic valve implantation in 194 patients: problems, complications, and solutions. *Ann Thorac Surg*. 2010 Nov;90(5):1463-9
23. Pasic M, Unbehaun A, Dreysse S, Drews T, Buz S, Kukucka M, **Mladenow A**, Gromann T, Hetzer R. Transapical aortic valve implantation in 175 consecutive patients: excellent outcome in very high-risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 31;56(10):813-20
24. Pasic M, Dreysse S, Drews T, Buz S, Unbehaun A, Kukucka M, **Mladenow A**, Hetzer R. Improved technique of transapical aortic valve implantation: "the Berlin addition". *Ann Thorac Surg*. 2010 Jun;89(6):2058-60
25. Kukucka M, Nasser B, Tscherkaschin A, **Mladenow A**, Kuppe H, Habazettl H. The feasibility of speckle tracking for intraoperative assessment of regional myocardial function by transesophageal echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009 Aug;23(4):462-7
26. Kukucka M, Pasic M, Dreysse S, **Mladenow A**, Habazettl H, Hetzer R, Unbehaun A. Patient-prosthesis mismatch after transapical aortic valve implantation: incidence and impact on survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013, Feb;145(2):391-7

## **Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gebührt Herrn Professor Dr. med. Dr. h. c. Hermann Kuppe, Direktor der Klinik für Anästhesiologie am Deutschen Herzzentrum Berlin, für das langjährige Vertrauen und für die kontinuierliche Förderung meiner klinischen und wissenschaftlichen Aktivitäten.

Meinem Kollegen, Privatdozent Dr. med. Marian Kukucka, bin ich besonders dankbar für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die kompetente Betreuung bei der Erstellung der vorliegenden Promotionsschrift.

Herrn Professor Dr. med. Dr. h. c. mult. Roland Hetzer, Ärztlicher Direktor des Deutschen Herzzentrums Berlin, danke ich für seine Anerkennung und für die großzügige Unterstützung über all die Jahre.

Danken möchte ich Herrn Professor Dr. med. Miralem Pasic für seine teamorientierte Hilfe und seine innovativen Denkanstöße. Seine fortwährende Motivation hat mich maßgeblich inspiriert.

Professor Dr. med. Helmut Habazettl gilt mein großer Dank für die uneingeschränkte wissenschaftliche Unterstützung und für die interessanten Diskussionen, die mich beim Verfassen der Doktorarbeit motiviert haben.

Meine große Wertschätzung gilt meinen Kollegen des TAVI-Teams, Herrn Dr. med. Semih Buz, Herrn Dr. med. Axel Unbehaun und Herrn PD Dr. med. Thorsten Drews.

Des Weiteren bin ich Frau Beate Otto für Ihr Engagement bei der Aufarbeitung und beim Korrekturlesen meiner Dissertation sehr dankbar.

Schließlich geht mein Dank an meine Frau Wania und meinen Sohn Dominique, sowie an meine Eltern. Für alles.