

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt für
Kardiologie und Angiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Echokardiographische Langzeitbeurteilung der Funktion von perkutan
implantierten Aortenklappenprothesen bei hochgradiger
Aortenklappenstenose**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Eyleen Borowsky, geb. Pflug

aus Berlin

Datum der Promotion: 01.03.2019

Für meine Eltern

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits in Form einer Publikation bzw. Posterpräsentation veröffentlicht:

1.

Echocardiography 2014 Mar;31(3):302-10. doi: 10.1111/echo.12358

Long-Term Doppler Hemodynamics and Effective Orifice Areas of Edwards SAPIEN and Medtronic CoreValve Prostheses after TAVI

Spethmann S, Dreger H, Baldenhofer G, Pflug E, Sanad W, Stangl V, Baumann G, Grubitzsch H, Sander M, Stangl K, Laule M, Knebel F.

PMID:24111700

2.

Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2013:

Doppler hemodynamics and effective orifice areas of Edwards SAPIEN and CoreValve prostheses one year after TAVI

S. Spethmann, E. Pflug, H. Dreger, G. Baldenhofer, W. Sanad, V. Stangl, G. Baumann, K. Stangl, M. Laule, F. Knebel

Poster 709.Clin Res Cardiol 102, Suppl 1, April 2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	7
Abstract (deutsch):	8
Abstract (english)	9
1. Einleitung	10
1.1 Die Aortenklappenstenose	10
1.2 Pathophysiologie der Aortenklappenstenose	11
1.3 Klinisches Bild der Aortenklappenstenose	12
1.4 Diagnostik der Aortenklappenstenose	13
1.5 Therapie der Aortenklappenstenose	14
1.5.1 Einschätzung der perioperativen Mortalität	14
1.6 Operativer Aortenklappenersatz	15
1.7 Perkutaner Aortenklappenersatz	15
1.7.1 Indikation für einen perkutanen Aortenklappenersatz	17
1.7.2 Perkutane Bioprothesen Edwards SAPIEN und CoreValve	19
1.7.3 Vorbereitung eines perkutanen Aortenklappenersatzes	22
1.7.4 Ablauf eines perkutanen Aortenklappenersatzes	24
1.7.5 Nachsorge nach perkutanem Aortenklappenersatz	26
1.7.6 Studienlage zum perkutanen Aortenklappenersatz	26
1.7.7 Komplikationen	30
2. Fragestellung und Ziel der Studie	33
3. Patienten und Methoden	33
3.1 Patientenkollektiv	33
3.2 Transthorakale Echokardiographie bei Klappenprothesen	35
3.3 Erhobene Parameter	36
3.3.1 Maximale Geschwindigkeit	37
3.3.2 Maximaler und mittlerer systolischer Druckgradient	38
3.3.3 Aortenklappenöffnungsfläche (EOA) und EOA-Index	40
3.3.4 Doppler velocity index	43
3.3.5 Schlagvolumen und Schlagvolumenindex	44
3.3.6 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Volumina	44

3.3.7 Akzelerationszeit.....	48
3.3.8 Aortenregurgitation nach TAVI.....	48
3.4 Statistik	49
4. Ergebnisse	50
4.1. Basischarakteristika	50
4.2 Edwards SAPIEN 23 mm Aortenklappenprothese	52
4.3 Edwards SAPIEN 26 mm Aortenklappenprothese	55
4.4 CoreValve 26 mm Aortenklappenprothese	56
4.5 CoreValve 29 mm Aortenklappenprothese	58
4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse	60
5. Diskussion	64
5.1 Hämodynamik	65
5.2 Mitralklappeninsuffizienz.....	67
5.3 Aortenklappeninsuffizienz	68
5.4 Limitationen dieser Studie.....	69
6. Zusammenfassung.....	70
7. Literaturverzeichnis.....	71
8. Eidesstattliche Versicherung.....	76
9. Lebenslauf.....	77
10. Publikationsliste	77
11. Posterpräsentation	78
12. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen.....	79
13. Danksagung.....	80

Abkürzungen

3D	Dreidimensional
A	Jahr
Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHA	American Heart Association
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
AR	aortic regurgitation, deutsch: Aortenklappenregurgitation
AS	Aortenklappenstenose
ASE	American Society of Echocardiography
AT	acceleration time, deutsch: Beschleunigungszeit
AV	atrioventrikulär
BMI	Body Mass Index
bpm	beats per minute, deutsch: Schläge pro Minute
BSA	body surface area, deutsch: Körperoberfläche
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
CSE	Cholesterin-Synthese-Enzym
CT	Computertomographie/-tomogramm
CW	continuous-wave
D	Tag, Durchmesser, Diameter
d.h.	das heißt
dP	Druckdifferenz
DVI	Doppler velocity index
EAE	European Association of Echocardiography
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm/-graphie
EOA	effective orifice area, deutsch: Aortenklappenöffnungsfläche
et al.	et alii, deutsch: und andere
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
F	French
GARY	German Aortic Valve Registry, deutsch: Deutsches Aortenklappenregister
geb.	geboren
HF	Herzfrequenz
ICR	Intercostalraum
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
log	logistic
LV	linksventrikulär/ Linker Ventrikel
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
m	Meter
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MR	mitral regurgitation, deutsch: Mitralklappenregurgitation
MRT	Magnetresonanztomographie/-tomogramm
ms	Millisekunde
N	Anzahl
NYHA	New York Heart Association
P, p	p-Wert
PARTNER	Placement of AoRtic TraNscathetER valve
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPM	Patienten-Prothesen-Mismatch
PW	pulsed-wave
s	Sekunde
SAVR	surgical aortic valve replacement, deutsch: chirurgischer Aortenklappenersatz
SD	standard deviation, deutsch: Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
syst.	systolic, deutsch: systolisch
ta	transapikal
TAVI	transcatheter aortic valve implantation, deutsch: perkutaner Aortenklappenersatz
TEE	transösophageale Echokardiographie
tf	transfemoral
TIA	transitorische ischämische Attacke
TTE	transthorakale Echokardiographie
USA	United States of America
v_{max}	Maximalgeschwindigkeit des aortalen Blutflusses
v.a.	vor allem
vs.	versus
VTI	velocity time integral, deutsch: Geschwindigkeits-Zeit-Integral
z.B.	zum Beispiel
$\Delta P/dP$	Druckdifferenz/Druckgradient

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abhängigkeit der Wandspannung (T_h) vom transmuralen Druck (P_t), Radius (r_i) und der Wandstärke (h) anhand des Laplace-Gesetzes	12
Abbildung 2: Entwicklung der isolierten konventionellen Aortenklappenchirurgie und TAVI (20)	16
Abbildung 3: Edwards SAPIEN XT Transkatheter-Aortenklappenprothese (25)	20
Abbildung 4: Dritte Generation der Medtronic CoreValve-Aortenklappenprothese (25)	21
Abbildung 5: Vorbereitung bei Patienten mit schwerer AS	23
Abbildung 6: Zugangsmöglichkeiten für TAVI (25)	25
Abbildung 7: PARTNER-Trial (30), (31)	27
Abbildung 8: Pathomechanismen der periprothetischen Aortenregurgitation nach TAVI (38)	32
Abbildung 9: Geschwindigkeitszeitintegral über der stenotischen Aortenklappe eines Patienten aus dem cw-Doppler für die Bestimmung von v_{max} , Druckgradienten und VTI, Baseline-Untersuchung	37
Abbildung 10: Geschwindigkeitszeitintegral über der Aortenklappenprothese aus dem cw-Doppler für die Bestimmung von v_{max} , Druckgradienten und VTI 7 Tage nach TAVI	38
Abbildung 11: Druckgradienten (2)	39
Abbildung 12: Bestimmung der EOA mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung (39)	41
Abbildung 13: Bestimmung des LVOT-Diameters mittels transösophagealer Echokardiographie	42
Abbildung 14: Schematische Darstellung des DVI-Konzeptes (1)	43
Abbildung 15: Echokardiographische Bestimmung des SV (41)	44
Abbildung 16: Schematische Darstellung der Scheibchensumptionsmethode nach Simpson (43)	45
Abbildung 17: LVEDV im 2-Kammerblick	46
Abbildung 18: LVEDV im 4-Kammerblick	46
Abbildung 19: LVESV im 2-Kammerblick	47
Abbildung 20: LVESV im 4-Kammerblick	47
Abbildung 21: Akzelerationszeit bei schwerer AS (43)	48
Abbildung 22: Maximalgeschwindigkeit (v_{max}) nach TAVI	61
Abbildung 23: Mittlerer Druckgradient (dP_{mean}) nach TAVI	61
Abbildung 24: EOA nach TAVI	62
Abbildung 25: EOA_{Index} nach TAVI	62

Abbildung 26: Prävalenz der Mitralklappenregurgitation vor und nach TAVI	68
Abbildung 27: Prävalenz der Aortenklappenregurgitation nach TAVI	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Aortenklappenstenose (10), (11)	11
Tabelle 2: Kontraindikationen für einen perkutanen Aortenklappenersatz (24)	18
Tabelle 3: Indikationen für einen perkutanen Aortenklappenersatz	19
Tabelle 4: Daten des GARY-Registers (32), (33)	28
Tabelle 5: Komplikationen 30 Tage und 1 Jahr nach TAVI (31)	30
Tabelle 6: Basischarakteristika vor TAVI.....	50
Tabelle 7: Echokardiologische Basischarakteristika vor TAVI.....	51
Tabelle 8: Dopplerhämodynamik und EOA der Edwards SAPIEN 23 mm Aortenklappenprothese.....	53
Tabelle 9: Echokardiographische Charakteristika der Edwards SAPIEN 23 Aortenklappenprothese.....	54
Tabelle 10: Dopplerhämodynamik und EOA der Edwards SAPIEN 26 mm Aortenklappenprothese.....	55
Tabelle 11: Echokardiographische Charakteristika der Edwards SAPIEN 26 mm Aortenklappenprothese.....	56
Tabelle 12: Dopplerhämodynamik und EOA der CoreValve 26 mm Aortenklappenprothese	57
Tabelle 13 Echokardiographische Charakteristika der CoreValve 26 mm Aortenklappenprothese	58
Tabelle 14: Dopplerhämodynamik und EOA der Core Valve 29 mm Aortenklappenprothese	59
Tabelle 15: Echokardiographische Charakteristika der CoreValve 29 mm Aortenklappenprothese	60
Tabelle 16: Dopplerhämodynamik und EOA aller Aortenklappenprothesen	63
Tabelle 17: Echokardiographische Charakteristika aller Klappenprothesen	64

Abstract (deutsch):

Hintergrund: Die Aortenklappenstenose stellt die häufigste therapiebedürftige Erkrankung der Herzklappen in den industrialisierten Ländern dar. Durch TAVI (transcatheter aortic valve implantation) ergibt sich für Hochrisikopatienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose eine Therapiealternative zur konventionell chirurgischen Therapie. Die hämodynamischen Eigenschaften von zwei perkutan implantierten Klappen sind unmittelbar nach der Implantation mit Klappenprothesen nach konventionell chirurgischem Verfahren vergleichbar.

Ziel: Ziel der Studie ist es, individuell die Doppler-Hämodynamik und die Aortenklappenöffnungsfläche direkt und ein Jahr nach Implantation zu vergleichen.

Methoden: In dieser prospektiven monozentrischen Studie wurden die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe, der maximale bzw. mittlere Druckgradient und die Aortenklappenöffnungsfläche bei 75 (Edwards SAPIEN, n = 20; CoreValve, n = 55) Patienten mittels Echokardiographie 1 Woche (Median 7 ± 25 Tage) und 1 Jahr (Median 378 ± 157 Tage, Maximum 1034 Tage) nach TAVI bestimmt.

Ergebnis: Nach 12 Monaten zeigte sich die Doppler-Hämodynamik der perkutan implantierten Aortenklappenprothesen unverändert. Die Maximalgeschwindigkeit betrug direkt nach TAVI $1,9 \pm 0,4$ m/s versus $1,8 \pm 0,5$ m/s nach 12 Monaten, bei einem mittleren Druckgradienten von $8,5 \pm 3,7$ mmHg versus $8,1 \pm 4,2$ mmHg. Der Grad der Mitralregurgitation ist signifikant ($p = 0,007$) gesunken, während der Schweregrad einer periinterventionellen Aortenregurgitation konstant geblieben ist.

Schlussfolgerung: Die guten Ergebnisse der Doppler-Hämodynamik und die Aortenklappenöffnungsfläche bleiben über mindestens 1 Jahr nach TAVI erhalten und der Schweregrad der Mitralregurgitation ist signifikant gesunken. Es ergaben sich keine Hinweise für eine frühzeitige Degeneration der Klappenprothesen oder eine Progression einer periinterventionellen Aortenregurgitation.

Abstract (english)

Background: Although initial hemodynamics of percutaneously implanted aortic bioprostheses compare favorably to surgically implanted valves, the durability of the flow characteristics remains unknown. As biological prostheses are at potential risk for early degeneration, the aim of our study was to compare Doppler hemodynamics and effective orifice area (EOA) directly after and at least 1 year after valve implantation.

Methods: In this monocentric, prospective study, we determined peak velocity, peak and mean systolic gradients, and EOA by echocardiography in 75 patients (Edwards SAPIEN, n= 20; CoreValve, n= 55) 1 week (median 7 ± 25 days) and 1 year (median 378 ± 157 days, maximum 1034 days) after TAVI (transcatheter aortic valve implantation).

Results: After 12 months, Doppler performance of the aortic valve prostheses remained unchanged. The peak instantaneous velocity was 1.9 ± 0.4 m/s directly after TAVI versus 1.8 ± 0.5 m/s (P= ns) at follow-up, with a mean gradient of 8.5 ± 3.7 mmHg and 8.1 ± 4.2 (P= ns), respectively. Interestingly, the degree of mitral regurgitation (MR) decreased significantly (P= 0.007) over time, and the severity of aortic regurgitation (AR) remained unchanged during follow-up (P= ns).

Conclusion: For at least 1 year after TAVI, the excellent Doppler hemodynamics and EOA are preserved in transcatheter aortic valve prostheses, and the severity of MR decreased significantly. In addition, we found no evidence of early valve deterioration or progression of AR.

1. Einleitung

1.1 Die Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) ist heute in Europa und den USA die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit (KHK). Sie stellt die häufigste therapiepflichtige valvuläre Erkrankung in den industrialisierten Ländern dar (3). Betroffen sind vor allem alte Patienten männlichen Geschlechts. Die Inzidenz bei Patienten ab 65 Jahren beträgt 2 bis 9% (4). Aufgrund des demographischen Wandels ist davon auszugehen, dass die Häufigkeit der interventionsbedürftigen AS weiter zunimmt. Bei Patienten unter 70 Jahren sind Verkalkungen einer kongenitalen bikuspiden Aortenklappe durch hämodynamische Fehlbelastung hauptsächliche Ursache einer AS, während bei älteren Patienten die Degeneration einer trikuspiden Klappe häufiger ist (5). Die rheumatische AS spielt in industrialisierten Ländern aufgrund suffizienter Antibiotikatherapie der zugrunde liegenden Streptokokkeninfektion kaum noch eine Rolle (6). Aufgrund der aktuellen Migrationsbewegungen könnte diese Form in Zukunft aber wieder an Bedeutung gewinnen. Der natürliche Verlauf einer AS ist chronisch mit langer asymptomatischer Phase bei geringer Mortalität. Die Risikofaktoren sind dieselben wie für die Entstehung der Atherosklerose: Hypercholesterinämie und Tabakmissbrauch. Zusätzliche Faktoren sind eine hohe Flussgeschwindigkeit durch die Aortenklappe mit konsekutiven Verwirbelungen, Niereninsuffizienz und Hyperkalzämie (7). Die Fibrosierung und Kalzifizierung führt zu einer Verdickung und Versteifung der Herzklappen mit progredienter Einschränkung in der Beweglichkeit. Dieser Prozess unterliegt individuellen Schwankungen, verläuft aber stets progredient, wobei die Klappenöffnung im Durchschnitt um $0,1 \text{ cm}^2$ pro Jahr abnimmt (8). Die Öffnung einer normalen Aortenklappe (effective orifice area: EOA) hat eine Fläche von 2 bis 4 cm^2 . Um den kontinuierlichen Krankheitsprozess der AS zu beschreiben und verschiedene Schweregrade voneinander abzugrenzen, sollte die AS nicht durch einen einzelnen Parameter, sondern auf der Basis folgender Daten definiert werden: EOA, maximale Flussgeschwindigkeit und mittlerer Druckgradient. Gemäß der folgenden Leitlinien: „Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis - EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice“ von Baumgartner et al charakterisiert sich eine hochgradige AS wie folgt: (9)

1. Aortenklappenöffnungsfläche (EOA): $< 1 \text{ cm}^2$
2. Maximale Flussgeschwindigkeit (v_{max}): $> 4,0 \text{ m/s}$
3. Mittlerer transvalvulärer Druckgradient (dP_{mean}): $> 50 \text{ mmHg}$

Tabelle 1: Klassifikation der Aortenklappenstenose (10), (11)

Parameter	Aortenklappenstenose		
	leicht	mittel	schwer
v_{max} , m/s	$< 3,0$	3,0 - 4,0	$> 4,0$
dP_{mean} , mmHg: (AHA, ACC)	< 25	25 - 40	> 40
(ESC)	< 30	30 - 50	> 50
EOA, cm^2	$> 1,5$	1,0 - 1,5	$< 1,0$
(EOA _{Index} , cm^2/m^2)	($> 0,85$)	(0,60 - 0,85)	($< 0,60$)

Durch die zur Körperoberfläche indizierte Öffnungsfläche kann der Schweregrad einer AS noch genauer bestimmt werden. Bei einem Wert von $\text{EOA}_{\text{Index}} < 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ besteht eine schwere AS.

1.2 Pathophysiologie der Aortenklappenstenose

Die progrediente AS bewirkt eine Verkleinerung des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT). In der Folge entwickelt sich ein systolischer Druckgradient zwischen linkem Ventrikel und Aorta. Der meist Jahrzehnte dauernde Krankheitsprozess führt zu Adaptationsmechanismen des linken Ventrikels an die erhöhte Nachlast, indem sich eine konzentrische linksventrikuläre Myokardhypertrophie bei gleichbleibendem Ventrikelvolumen bildet. Dementsprechend verändert sich die Wandspannung auch nicht und die Auswurffraktion bleibt lange Zeit stabil.

Durch Fortschreiten der Erkrankung kommt es dazu, dass das hypertrophe Myokard langsamer relaxiert und der linksventrikuläre Füllungsdruck steigt. Sobald die Zunahme der Wanddicke nicht mehr ausreicht, eine normale Wandspannung aufrecht zu erhalten, nimmt die Auswurffraktion ab. Bei eingeschränkter Auswurffraktion liegt meist bereits eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz vor.

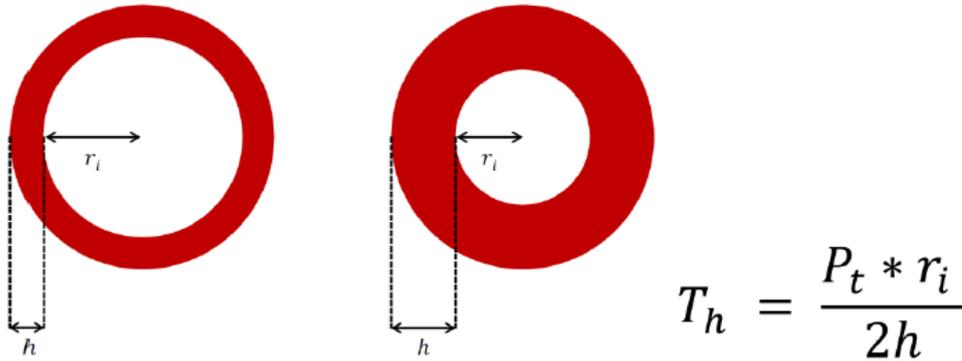


Abbildung 1: Abhängigkeit der Wandspannung (T_h) vom transmuralen Druck (P_t), Radius (r_i) und der Wandstärke (h) anhand des Laplace-Gesetzes

Die kompensatorische konzentrische Hypertrophie führt aber auch zu einem erhöhten diastolischen Druck und damit zu einer Einschränkung der ventrikulären Funktion selbst, da es zu einer Abnahme der Koronarreserve und Reduktion der Koronarperfusion kommt. Es zeigen sich charakteristische Erregungsrückbildungsstörungen im EKG. Bei ausgeschöpfter myokardialer Adaptation kommt es zu einer linksventrikulären Dilatation mit kardialer Dekompensation und der Folge, dass das im Stadium der Kompensation konstant gehaltene Herzminutenvolumen mit weiterer Verkleinerung der Öffnungsfläche abfällt und auch nicht mehr durch eine Frequenzsteigerung angehoben werden kann.

1.3 Klinisches Bild der Aortenklappenstenose

Selbst eine schwere AS kann viele Jahre symptomlos oder -arm verlaufen. In diesem Fall haben die Patienten auch bei schon fortgeschrittener schwerer AS noch eine gute Prognose (12). Zu den typischen Beschwerden gehören eingeschränkte Belastungstoleranz mit Dyspnoe, Schwindel bzw. Synkopen und Angina pectoris. Die Belastungsdyspnoe kommt durch eine diastolische und/oder systolische Belastungsstörung des linken Ventrikels zustande. Für das Auftreten von Synkopen im Rahmen der AS gibt es verschiedene Ursachen. Infolge körperlicher Anstrengung kommt es zu einer peripheren Vasodilatation. Das Herzzeitvolumen kann allerdings nicht in adäquatem Maße angepasst werden. Weitere Ursachen für das Auftreten von Synkopen sind tachykarde Herzrhythmusstörungen oder vorübergehende Bradykardiephasen. Bei circa 60 % der Patienten mit schwerer AS kommt es auch zu einer Belastungsangina. Grund dafür ist zum einen, dass ca. 50% dieser Patienten zusätzlich an einer KHK leiden, zum anderen ergibt sich wie oben beschrieben eine relative Myokardischämie durch erhöhten Sauerstoffbedarf bei

vergrößerter Muskelmasse und gleichzeitig verminderter Perfusion. Letztere kommt durch eine prolongierte Kompression intramyokardialer Arterien bei verlängerter Kontraktion und Relaxationsstörung zustande. Mit dem Auftreten dieser Symptome ändert sich die Prognose des Patienten erheblich. Bei symptomatischen Patienten reduziert sich die Lebenserwartung ohne chirurgische Intervention bei Angina pectoris auf fünf, bei Synkopen auf drei und bei Herzinsuffizienz auf zwei Jahre (5).

1.4 Diagnostik der Aortenklappenstenose

Die Evaluation von Patienten mit AS umfasst neben nicht invasiven Verfahren wie Auskultation, Elektrokardiografie (EKG), Echokardiographie und Magnetresonanztomographie (MRT) auch invasive Verfahren, wie z.B. die Aortographie, Lävokardiographie, Radionuklidventrikulographie und Koronarangiographie.

Im Rahmen einer ausführlichen körperlichen Untersuchung ist auskultatorisch ein spindelförmiges, raues Systolikum mit Punctum maximum im 2. Intercostalraum (ICR) rechts parasternal mit Fortleitung in die Karotiden typisch (6). EKG und Thoraxröntgen, in denen sich eine Linksherzhypertrophie zeigen kann, spielen diagnostisch eine untergeordnete Rolle.

Die Methode der Wahl zur Diagnose und Graduierung einer AS ist die Echokardiographie (9). Mit der Doppler-Echokardiographie ist es möglich geworden, nicht-invasiv Morphologie, Dynamik, Blutflussgeschwindigkeiten, Druckdifferenzen, sowie Öffnungs- und Schließzeiten der Aortenklappe zu beurteilen. Relevante Messgrößen sind insbesondere die maximale und mittlere Druckdifferenz (dP), die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF), die Maximalgeschwindigkeit des aortalen Blutflusses (v_{\max}) und die mittels Kontinuitätsgleichung berechnete Aortenklappenöffnungsfläche (EOA).

Vor Klappenersatz ist es notwendig, den Koronarstatus zu erheben, was in der Regel durch eine Koronarangiographie erfolgt. So kann festgestellt werden, ob zusätzlich zum Klappenersatz ein aortokoronarer Bypass notwendig ist.

1.5 Therapie der Aortenklappenstenose

Die einzig effektive Therapie der AS ist der Aortenklappenersatz. Patienten können konventionell herzchirurgisch operativ und seit 2002 aber auch interventionell mit einer Klappenprothese versorgt werden.

Der medikamentöse Ansatz wirkt rein supportiv, um eventuelle Symptome zu lindern. Es gibt allerdings keine effektive medikamentöse Therapie für die symptomatische AS, um die Progression zu verlangsamen oder sogar rückgängig zu machen. In verschiedenen Studien konnte beispielsweise gezeigt werden, dass weder ACE-Hemmer (12) noch CSE-Hemmer (13) einen Effekt auf die Progredienz der AS haben.

1.5.1 Einschätzung der perioperativen Mortalität

Zur Einschätzung der 30-Tage-Letalität nach herzchirurgischen Eingriffen wurde 1999 der additive EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) publiziert. Der EuroSCORE beruht auf Daten von 19.030 Patienten, die in 128 herzchirurgischen Kliniken in 8 europäischen Staaten erhoben wurden. Hierbei fließen neben Alter und Geschlecht des Patienten das Vorliegen von Erkrankungen der Lunge, der Nieren und der Gefäße sowie neurologischer Erkrankungen und vorangegangener Operationen ein. Aus der Punktzahl der insgesamt 17 Risikofaktoren errechnet sich der additive EuroSCORE in Prozent. Neben der Einschätzung des individuellen Risikos wurde somit ein objektives System der Risikostratifizierung etabliert (14).

Anschließend wurde 2003 der logistische EuroSCORE (logEuroSCORE) entwickelt, um eine verbesserte Risikovorhersage zu ermöglichen, vor allem bezüglich Hochrisikopatienten.

Inzwischen ist das Originalmodell des EuroSCOREs erneuert worden. Das Nachfolgemodell - EuroSCORE II- wurde 2012 publiziert (15). Angaben in dieser Arbeit beziehen sich auf den logEuroSCORE.

Aber auch nicht im EuroSCORE erfasste Parameter wie die Gebrechlichkeit („frailty“) eines Patienten oder eine deutliche Verkalkung der Aorta sollen berücksichtigt werden und beeinflussen die Entscheidungsfindung.

1.6 Operativer Aortenklappenersatz

Der offen-herzchirurgische Aortenklappenersatz (SAVR: surgical aortic valve replacement) mit biologischer oder mechanischer Prothese wird seit den frühen 1960er Jahren durchgeführt (16) und ist Therapie der Wahl bei Vorliegen einer symptomatischen AS. Durch den operativen Eingriff kommt es zur Symptomreduktion und zu einer signifikanten Verbesserung des Langzeitüberlebens (11). Die operierten Patienten sind im Durchschnitt 70 Jahre alt. Die Überlebensrate zeigt, dass 60-65% der Patienten fünf Jahre nach dem Eingriff noch am Leben sind (17) und von einer verbesserten Lebensqualität profitieren (10). Aktuelle Daten zeigen, dass die Krankenhaussterblichkeit in den letzten Jahren signifikant von 3,8% auf 2,2% (2007 vs. 2013) gefallen ist (18). Bei wesentlich älteren Patienten zwischen 80-84 Jahren ist allerdings mit einem deutlich erhöhten perioperativen Risiko mit Mortalitätsraten von 4,4% zu rechnen (18). Aus dem "Euro Heart Survey" ging hervor, dass von 5000 Patienten aus 92 Zentren in 25 europäischen Ländern, 32,3% der über 75-jährigen für einen chirurgischen Eingriff abgelehnt wurden (19).

Daten des Deutschen Herzberichtes 2016 zeigen, dass im Zeitraum von 2008 bis 2015 ein Rückgang der konventionell herzchirurgischen Aortenklappenoperationen von 12.262 auf 11.183 zu verzeichnen ist. Gleichzeitig wird im genannten Zeitraum eine deutliche Zunahme an kathetergestützten Aortenklappenoperationen deutlich (20).

1.7 Perkutaner Aortenklappenersatz

Durch den perkutanen Aortenklappenersatz ist eine Alternative zum konventionell operativen Aortenklappenersatz entwickelt worden. Dieses interventionelle Verfahren ist eine Therapieoption für inoperable Patienten oder solche mit hohem perioperativem Risiko. Die weltweit erste perkutane Aortenklappenimplantation beim Menschen wurde im Jahr 2002 in Frankreich durchgeführt. Durch Alain Cribrier erfolgte die Implantation einer ballonexpandierten Aortenklappenprothese bei einem multimorbiden 57-jährigen Patienten mit hochgradig kalzifizierter AS bei einer bikuspiden Klappe, der sich mit einer Ejektionsfraktion (EF) von 12% und schwerer Kardiomyopathie im kardiogenem Schock befand (21).

In den ersten 11 Jahren seit Einführung des perkutanen Aortenklappenersatzes wurden weltweit schätzungsweise 60.000 TAVI durchgeführt (22). In Deutschland zeigt sich eine stetige

Zunahme der TAVI-Prozeduren. Einen Überblick über die Zahlen 2009 bis 2015 bietet die folgende Auswertung aus dem Deutschen Herzbericht 2016 (20).

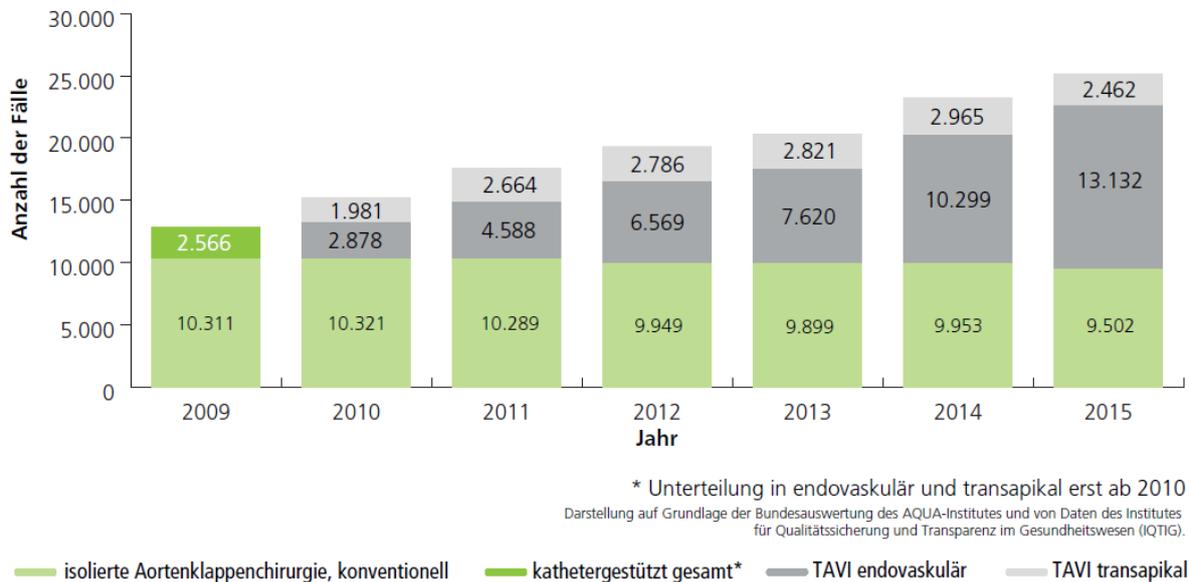


Abbildung 2: Entwicklung der isolierten konventionellen Aortenklappenchirurgie und TAVI (20)

2015 ist bei 13.132 Patienten eine TAVI via transvaskulärem Zugang und bei weiteren 2462 Patienten auf transapikalem Weg durchgeführt worden.

TAVI-Patienten waren mit 81 Jahren im Schnitt deutlich älter als konventionell chirurgisch versorgte Patienten (70 Jahre) und 18,4% gegenüber 7,3% waren kardial voroperiert. Ähnlich wie beim chirurgischen Aortenklappenersatz ist auch bei den TAVI-Patienten die Krankenhaussterblichkeit von 13,2% (2007) auf 3,4% (2015) deutlich regredient (23).

Die Verringerung der Mortalität bei der TAVI liegt wahrscheinlich zum einen an der Lernkurve bei dieser Prozedur und zum anderen daran, dass nicht mehr nur Hochrisikopatienten behandelt werden. Beim chirurgischen Aortenklappenersatz geht die geringere Sterblichkeit einher mit einer Verringerung des geschätzten EuroSCOREs. Das deutet darauf hin, dass mittlerweile weniger Hochrisikopatienten operiert, sondern interventionell mittels TAVI behandelt werden, was sich günstig auf die Sterblichkeit infolge von SAVR ausgewirkt haben dürfte.

Sollte sich diese Entwicklung bei TAVI fortsetzen, könnte die interventionelle Methode nicht nur Goldstandard bei Patienten mit hohem und intermediärem Operationsrisiko werden, sondern auch eine Alternative zur chirurgischen Therapie bei Patienten mit niedrigem Risiko werden. Bevor eine solche Indikationserweiterung in die Leitlinien aufgenommen werden kann, bedarf es allerdings belastbarer Daten zur langfristigen Haltbarkeit von TAVI-Klappenprothesen - speziell auch bei jüngeren Patienten mit AS.

1.7.1 Indikation für einen perkutanen Aortenklappenersatz

Die Auswahl der Patienten für die TAVI stellt eine Herausforderung für den behandelnden Arzt dar und sollte bei jedem Patienten eine individuelle Entscheidung sein. Leitliniengerecht wird jeder Patient in einem interdisziplinären Team („Heart Team“) aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten geprüft.

Entsprechend der aktuellen Leitlinien sind die Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS für TAVI geeignet, bei denen ein erhebliches perioperatives Risiko, was einem logEuroscore von $> 10\%$ entspricht, besteht oder die aufgrund ihrer Komorbiditäten, beispielsweise Gebrechlichkeit, Porzellanaorta oder wiederholte Bestrahlungen des Brustbereiches, nicht für einen konventionell chirurgischen Eingriff in Frage kommen. Sowohl klinische als auch anatomische Kontraindikationen müssen ausgeschlossen sein. Des Weiteren sollte eine Lebenserwartung > 1 Jahr bestehen und eine Verbesserung der Lebensqualität durch TAVI zu erwarten sein, auch im Hinblick auf bestehende Komorbiditäten. Daneben kann auch der Wunsch des Patienten eine Rolle spielen.

Da die bisherige Studienlage bezüglich TAVI für Patienten mit einem Lebensalter unter 75 Jahren und mit niedrigem operativem Risiko aktuell noch beschränkt ist, bleibt für diese Patientengruppe der konventionell herzhirurgische Klappenersatz vorerst Methode der Wahl. Aufgrund der ständigen technischen Weiterentwicklung der Methode und der sich ändernden Datenlage sind die Kriterien für die Patientenselektion jedoch einem stetigen Wandel unterzogen (24).

Tabelle 2: Kontraindikationen für einen perkutanen Aortenklappenersatz (24)
Absolute Kontraindikationen
Fehlen eines Herzteams und einer Herzchirurgie am Standort
Die Angemessenheit einer TAVI als Alternative zum Aortenklappenersatz wurde nicht vom Herzteam bestätigt
<i><u>Klinisch</u></i>
Geschätzte Lebenserwartung < 1 Jahr
Infolge der Begleiterkrankungen erscheint eine Verbesserung der Lebensqualität durch die TAVI unwahrscheinlich
Hochgradige primäre Erkrankung einer anderen Herzklappe, welche maßgeblich für die Symptomatik des Patienten verantwortlich ist und nur chirurgisch behandelt werden kann
<i><u>Anatomisch</u></i>
Inadäquate Größe des Aortenannulus (< 18mm, > 30mm)
Linksventrikulärer Thrombus
Aktive Endokarditis
Erhöhtes Risiko für Obstruktion eines Koronarostiums (asymmetrische Klappenverkalkung, geringer Abstand zwischen Klappenannulus und Koronarostium, kleiner Sinus Valsalva)
Plaque mit beweglichen Thromben in der Aorta ascendens oder im Aortenbogen
Für den transfemorale/ Subclavia-Zugang: unzureichende Zugangsmöglichkeit (Gefäßgröße, Kalzifizierung, Gefäßkinking)
Relative Kontraindikationen
Bikuspide oder nicht kalzifizierte Aortenklappe
Unbehandelte KHK, die einer Revaskularisierung bedarf
Hämodynamische Instabilität
LVEF < 20%
Für den transapikalen Zugang: schwere Lungenerkrankungen, LV-Apex nicht zugänglich

Tabelle 3: Indikationen für einen perkutanen Aortenklappenersatz
Nachweis einer symptomatischen, hochgradigen AS
Perioperative Mortalität nach logEuroSCORE > 10%/ STS/EuroSCORE II > 4%
Inoperable Patienten oder Alter > 75 Jahre
Fehlen von anatomischen und technischen Kontraindikationen

1.7.2 Perkutane Bioprothesen Edwards SAPIEN und Core Valve

Biologische Herzklappenprothesen werden aus Schweineherzklappen sowie dem Perikard von Schweinen und Rindern hergestellt. Sie werden vom Patienten gut angenommen und erfordern keine Antikoagulation wie sie nach Implantation von mechanischen Klappenprothesen notwendig ist. Für die perkutane Aortenklappenimplantation stehen momentan verschiedene Prothesen zur Verfügung: Bislang am häufigsten verwendet werden die selbstexpandierende Prothese von Core Valve sowie das ballondilatierte Edwards SAPIEN-System.

Edwards SAPIEN

Die Edwards SAPIEN XT Klappenprothese von Edwards Lifesciences besteht aus Rinderperikard auf Basis eines Kobalt-Chrom-Stentgerüsts. Ihre Entfaltung wird im Gegensatz zum Medtronic CoreValve-System mittels Ballondilatation ermöglicht. Diese Klappenprothese ist transfemorale, transapikal und transaortal implantierbar. Folgende Prothesengrößen sind erhältlich: 20 mm, 23 mm, 26 mm und 29 mm.

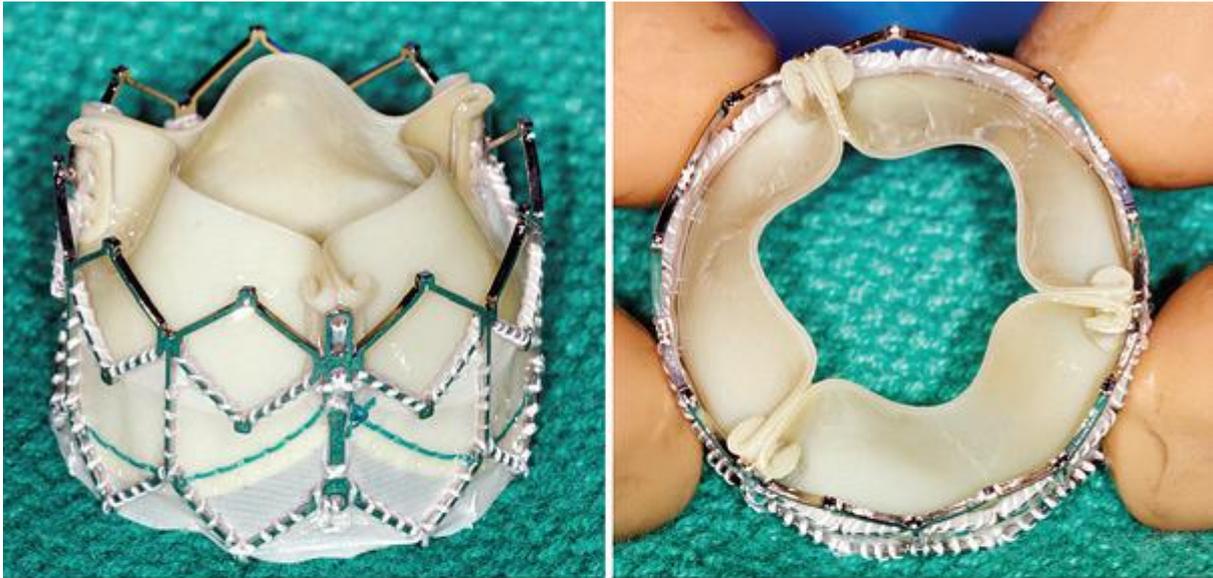


Abbildung 3: Edwards SAPIEN XT Transkatheter-Aortenklappenprothese (25)

Die neuesten Herzklappen der dritten Generation – Edwards SAPIEN 3 - zeichnen sich durch eine optimierte Positionierbarkeit und ein optimiertes Design im Hinblick auf eine Reduktion der paravalvulären Insuffizienz aus. Dieses Modell ist in den Größen 20 mm, 23 mm, 26 mm und 29 mm erhältlich.

Die Patienten in unserer Studie, die mit einer Aortenklappenprothese der Firma Edwards SAPIEN versorgt worden sind, haben das Modell Edwards SAPIEN XT der Größe 23 mm oder 26 mm erhalten.

Medtronic CoreValve

Die CoreValve Transkatheter-Aortenklappe von Medtronic ist eine biologische selbstexpandierende Klappenprothese, die vom Perikard des Schweins stammt. Sie besteht wie die humane Aortenklappe aus drei Klappensegeln. Sie ist in einem circa fünf Zentimeter langen, trichterförmigen Nitinolstent eingenäht. Die dritte Generation dieser Prothese wird über einen transfemorale Zugang mittels eines Einführungskatheters der Größe 18 F in Position gebracht und entfaltet sich dort von selbst. Die Klappenprothesen des Medtronic CoreValve-Systems sind in den Größen 23 mm, 26 mm, 29 mm und 31 mm erhältlich.

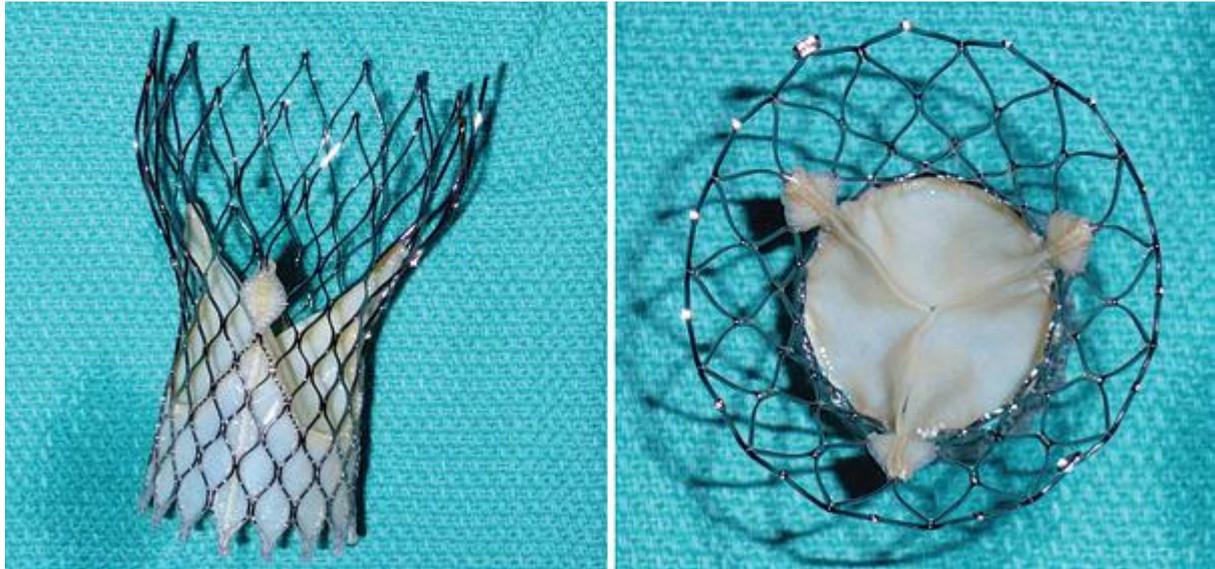


Abbildung 4: Dritte Generation der Medtronic CoreValve-Aortenklappenprothese (25)

Die CoreValve Evolut R-Aortenklappenprothese ist die nächste Generation. Sie ist auf höchste Positionierungsgenauigkeit im ersten Anlauf ausgelegt. Die Größe des Einführungskatheters konnte im Vergleich zum Vormodell auf 14 F verkleinert werden. Man geht davon aus, dass ein kleineres Profil mit einer Senkung des Risikos für schwere vaskuläre Komplikationen einhergeht. Das System erlaubt unter anderem, die Herzklappe bei Bedarf noch während der Implantationsphase zu repositionieren. Die Prothese ist in den Größen 26 mm und 29 mm erhältlich.

Patienten in unserer Studie, die eine CoreValve-Aortenklappenprothese erhalten haben, wurden mit der CoreValve-Prothese der dritten Generation in Größe 26 mm oder 29 mm versorgt.

1.7.3 Vorbereitung eines perkutanen Aortenklappenersatzes

Alle Patienten brauchen zur präinterventionellen Diagnostik und Planung der TAVI in der Regel folgende Untersuchungen:

1. Transthorakale (TTE) und eventuell transoesophageale Echokardiographie (TEE) zur Graduierung einer AS. Die TEE dient vorwiegend der genauen Darstellung der Aortenwurzel und der Ausmessung des Aortenannulus.
2. Links-und Rechtsherzkatheteruntersuchung und Koronarangiographie zum Ausschluss bzw. zur Therapie einer KHK, inklusive Klappenpassage zur invasiven Gradientenbestimmung. Eine Beckenübersichtsangiographie wird zur genauen Planung möglicher Zugangswege benötigt.
3. Ergänzend können eine thorakoabdominale CT-Angiographie inklusive Darstellung der Beckenarterien, vorzugsweise mit 3D-Rekonstruktion durchgeführt werden. Diese Untersuchungen dienen der genauen anatomischen Definition der Aortenwurzel, insbesondere des Aortenannulus, der Aortenklappe und des vaskulären Zugangswegs.
4. Weitere Abklärungen wie Ultraschall der hirnzuführenden Arterien, Prüfung der Lungenfunktion u. a. werden analog einem konventionellen chirurgischen Klappenersatz durchgeführt (25).

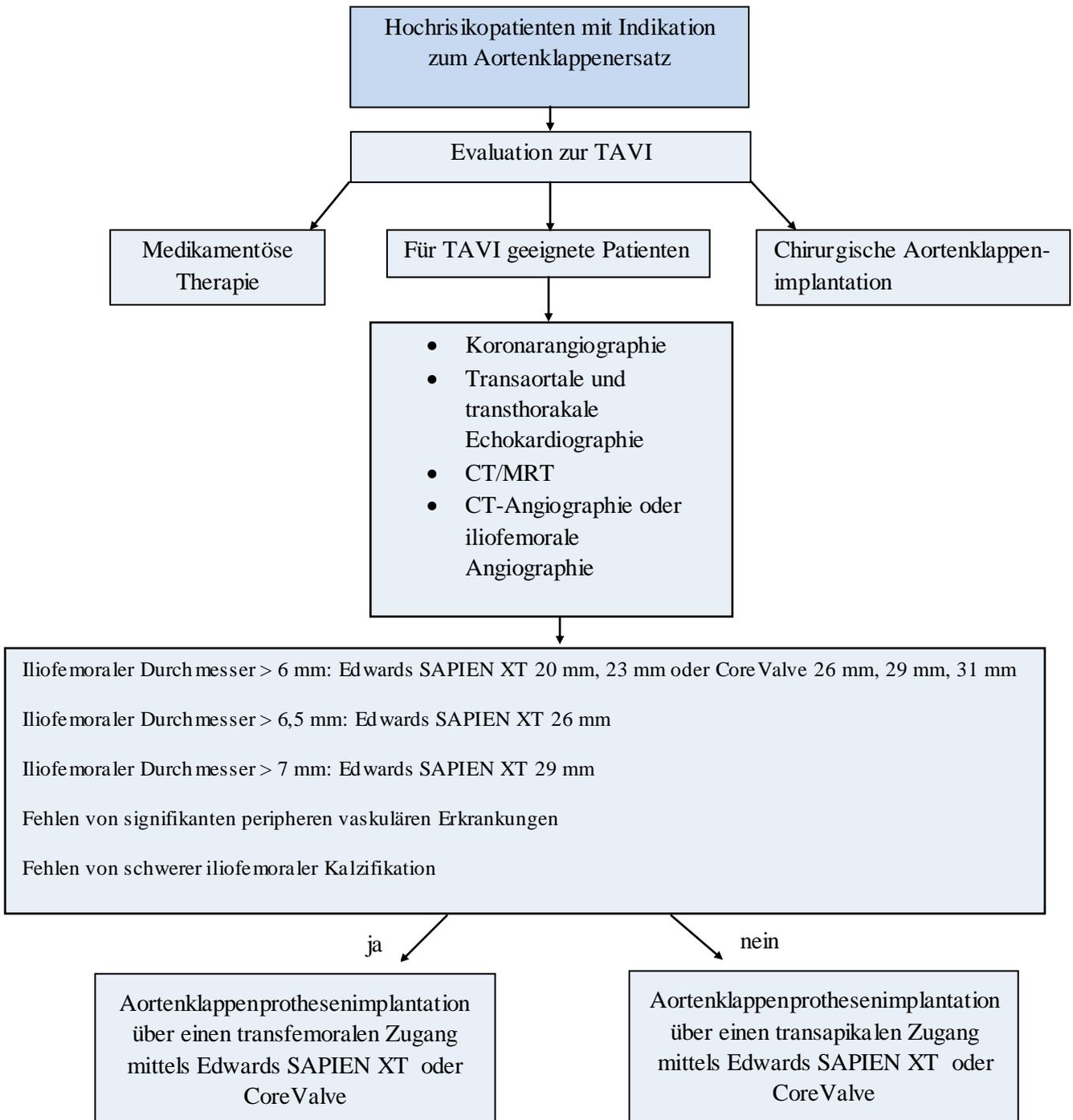


Abbildung 5: Vorbereitung bei Patienten mit schwerer AS

1.7.4 Ablauf eines perkutanen Aortenklappenersatzes

Die perkutane Aortenklappenimplantation kann über verschiedene Zugangswege durchgeführt werden: retrograd über das arterielle System und transapikal per Mini-Thorakotomie.

Transarterielle retrograde Aortenklappenimplantation

Für die transarterielle retrograde Aortenklappenimplantation wird bevorzugt der transfemorale Zugang über die Arteria femoralis communis verwendet. Alternativ kommt auch ein Zugang über die Arteria axillaris bzw. subclavia in Betracht. Zusätzlich zu diesem arteriellen Zugang wird ein venöser Zugang mit Implantation eines temporären Schrittmachers benötigt, um eine Stimulation bei möglicher AV-Blockierung zu gewährleisten und um ein „rapid pacing“ durchführen zu können. Dabei wird ein passagerer Schrittmacher im rechten Ventrikel platziert und eine ventrikuläre Stimulation mit einer Herzfrequenz von ≥ 180 bpm erzeugt, was zu einem Druckabfall und einem fehlenden linksventrikulären Auswurf führt. Das „rapid pacing“ hat den Zweck, den transvalvulären Blutfluss zu minimieren, um eine stabile Positionierung des Valvuloplastieballons und der Klappenprothese zu ermöglichen.

Der transfemorale Zugang kann mit Hilfe der Punktion oder der chirurgischen Freilegung der Arteria femoralis erfolgen. Ein perkutanes Nahtsystem wird vorverlegt, um nach dem Eingriff die Punktionsstelle nicht-chirurgisch verschließen zu können.

Vor jeder Klappenimplantation ist bei den beschriebenen Klappenprothesen die Ballonvalvuloplastie der stenosierten Aortenklappe notwendig. Mittels Draht wird die stenosierte Aortenklappe passiert und unter „rapid pacing“ wird der Valvuloplastieballon an der richtigen Position gehalten. Die native Klappe verbleibt und wird an die Aortenwand gedrängt. Über eine lange klappenspezifische Schleuse wird die Aortenklappenprothese bis auf Höhe des Aortenklappenannulus vorgeschoben. Unter radiologischer Kontrolle wird die Position der Prothese überprüft. Die Edwards SAPIEN-Prothese wird unter erneutem „rapid pacing“ mit Hilfe eines Ballons expandiert. Die Medtronic CoreValve-Prothese hingegen ist selbstentfaltend und wird unter Zurückziehen der Hülle freigesetzt.

Die Lage und Funktion der Prothese wird mittels TEE oder Aortographie abschließend kontrolliert. Gegebenenfalls können beide Klappensysteme nachdilatiert und weiter expandiert werden, wenn beispielsweise eine relevante paravalvuläre Insuffizienz besteht.

Nach der Klappenimplantation wird die Schleuse femoral wieder entfernt und die Punktionsstelle mittels interventioneller Gefäßnaht wieder verschlossen.

Transapikale Aortenklappenimplantation

Kommt eine transarterielle Implantation z.B. bei geringen Gefäßdiametern, schwerer PAVK, Aortenulkus- oder Aortenthrombus oder ausgeprägtem Kinking der Beckenarterien nicht in Frage, kann die Edwards SAPIEN-Klappe auch über einen transapikalen linksventrikulären Zugang implantiert werden. Dieser Zugang wurde als Alternativmethode zum transfemoralem Zugang im Jahr 2006 von Lichtenstein et al. erstmals beschrieben (26). Über eine kleine horizontale interkostale linksseitige Mini-Thorakotomie im Bereich des 5. bis 6. ICR und eine Punktion des linksventrikulären Apex wird ein Zugang zum linken Ventrikel geschaffen. Nach Einführung einer Schleuse in den linken Ventrikel wird eine Ballonvalvuloplastie der Klappe durchgeführt und die Klappenprothese antegrad positioniert. Abschließend erfolgen die Entfernung der Schleuse und der Verschluss der Mini-Thorakotomie. Ein Nachteil dieser Methode im Vergleich zum transfemoralem Zugang ist die Notwendigkeit einer Thorakotomie. So kommt es zu einem verstärkten Auftreten von myokardialen Verletzungen bedingt durch die apikale Perforation des linken Ventrikels und zu potentiell lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen im Rahmen der Naht des linken Apex (27).

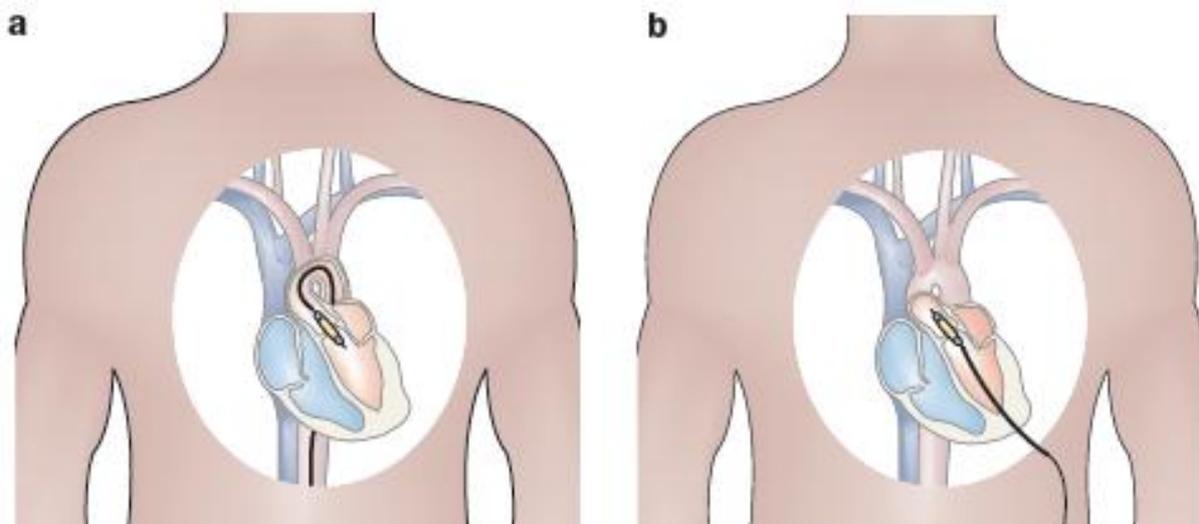


Abbildung 6: Zugangsmöglichkeiten für TAVI (25)

a: transfemoraler Zugang

b: transapikaler Zugang

1.7.5 Nachsorge nach perkutanem Aortenklappenersatz

Unmittelbar nach TAVI ist bei allen Patienten zur Evaluation der Klappenfunktion eine Echokardiographie indiziert. Des Weiteren ist direkt nach TAVI eine Überwachung des Patienten mittels EKG-Monitoring für 72 Stunden aufgrund von sich häufig neu entwickelnden AV-Blockierungen sinnvoll, wobei diese Komplikation häufiger nach der Implantation von Medtronic CoreValve-Prothesen als bei Edwards SAPIEN-Prothesen auftritt (28). Es wird den Patienten - wie nach jedem Klappenersatz - empfohlen im weiteren Verlauf regelmäßige ambulante kardiologische Kontrolltermine wahrzunehmen, um echokardiographisch die Klappenfunktion beurteilen zu lassen. Die erste postoperative echokardiographische Kontrolluntersuchung sollte bei Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus bzw. ca. 30 Tage nach Implantation erfolgen. Weitere Kontrollen sollten nach sechs bis zwölf Monaten post operationem erfolgen oder wann immer es Hinweise auf eine Dysfunktion der Klappenprothese gibt. Danach ist bei Patienten ohne Auffälligkeiten die nächste Kontrolle nach fünf Jahren empfohlen (29).

1.7.6 Studienlage zum perkutanen Aortenklappenersatz

Die PARTNER-Studie ist die weltweit erste prospektiv randomisierte Studie im Bereich TAVI (PARTNER = **P**lacement of **AoR**tic **T**raNscathet**ER** valve). Im Zeitraum von 2007 bis 2009 nahmen insgesamt 25 Zentren, 22 in den USA, zwei in Kanada und eines in Deutschland, an der Studie teil. Eingeschlossen wurden Patienten mit symptomatischer hochgradiger AS. Die Patienten wurden in zwei Kohorten aufgeteilt:

Kohorte A: Hochrisikopatienten

Kohorte B: Patienten, die von mindestens zwei Kardiochirurgen als inoperabel eingestuft wurden

Anschließend wurde Kohorte A in SAVR vs. TAVI (transfemorale, bei fehlender Eignung alternativ transapikal) randomisiert. Bei den als inoperabel eingestuften Patienten in Kohorte B wurde die Möglichkeit für einen möglichen transfemorale Aortenklappenersatz evaluiert. Geeignete Patienten wurden daraufhin in zwei Gruppen mit folgenden Therapieansätzen randomisiert:

- „Standardtherapie“: d.h. rein medikamentöse Behandlung, inklusive der Möglichkeit einer Ballonvalvuloplastie
- transfemorale TAVI

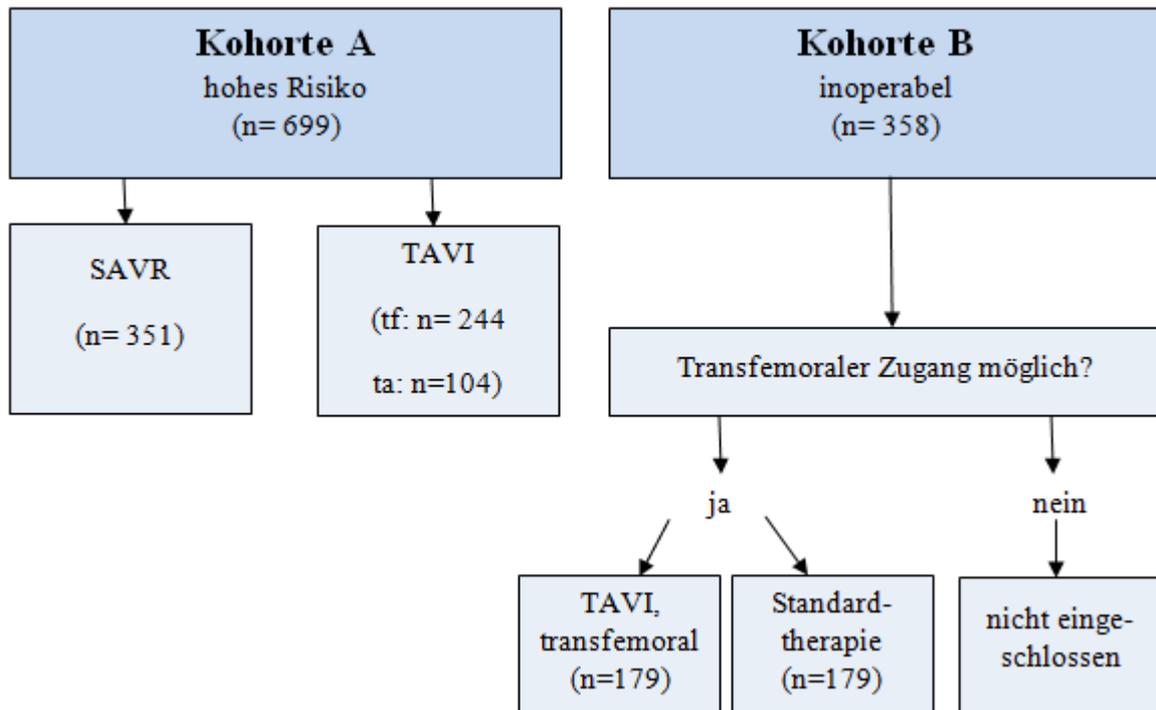


Abbildung 7: PARTNER-Trial (30), (31)

Für beide Kohorten war als primärer Endpunkt die Gesamtmortalität definiert.

Die Mortalität der durch TAVI (transfemorale und transapikale) und der durch SAVR behandelten Patienten in Kohorte A war weder nach 30 Tagen noch nach einem Jahr (24,2% vs. 26,8%, $p=0,44$) unterschiedlich (31). Das zeigt, dass TAVI bei dieser Patientengruppe nach einem Jahr TAVI gleichwertig zur konventionellen Chirurgie ist. Allerdings traten nach TAVI signifikant mehr vaskuläre Komplikationen und Schlaganfälle bzw. transitorische ischämische Attacken (TIA) auf. Im Gegensatz dazu waren jedoch starke Blutungen und neu aufgetretenes Vorhofflimmern in der SAVR-Gruppe signifikant erhöht.

Interessanterweise zeigte sich in Kohorte B, mit den als inoperabel eingestuften Patienten, durch die transfemorale TAVI eine absolute Mortalitätsreduktion von ca. 20% nach einem Jahr im Vergleich zur medikamentösen „Standardtherapie“ (30). So konnte durch die transfemorale TAVI erstmals für inoperable Patienten eine sinnvolle Therapieoption mit signifikantem Überlebensvorteil aufgezeigt werden.

Um diese beiden therapeutischen Vorgehensweisen zum Aortenklappenersatz zu vergleichen, wurden im Rahmen einer prospektiven, kontrollierten multizentrischen Studie im deutschen Aortenklappenregister GARY (German Aortic Valve Registry) Daten zu implantierten Aortenklappen gesammelt. 2012 wurden die Ergebnisse erstmals präsentiert. Erfasst waren

13.860 Patienten, die im Jahr 2011 einen konventionellen Aortenklappenersatz mit bzw. ohne Bypass oder eine transfemorale bzw. transapikale TAVI erhalten haben. Nachkontrollen fanden nach 30 Tagen und nach einem Jahr statt, weitere Kontrollen sind nach drei und fünf Jahren geplant. Die Resultate sind in Tabelle 4 zusammengefasst:

Tabelle 4: Daten des GARY-Registers (32), (33)				
	SAVR (n = 6523)	SAVR plus Bypass (n = 3462)	tf TAVI (n = 2694)	ta TAVI (n = 1181)
Krankenhaussterblichkeit (%) 30 d	2,4	4,5	5,6	9,0
Krankenhaussterblichkeit (%) 1 a	6,7	11,0	20,7	28,0
Cerebrovaskuläre Ereignisse (%)	2,2	3,6	3,7	3,5
Schrittmacher (%)	4,6	3,9	23,7	9,9
Vaskuläre Komplikationen (%)	1,0	1,6	11,9	2,5

Generell gesehen liefert der chirurgische Klappenersatz bessere Ergebnisse als TAVI, da beim konventionell chirurgischen Klappenersatz eine geringere Krankenhaussterblichkeit und prozentual weniger Komplikationen auftreten. Bezieht man sich jedoch auf die Hochrisikopatienten mit einem Euro-Score von mehr als 20%, so sind die Ergebnisse nach TAVI ebenso gut wie die der herzchirurgischen Therapie. Für inoperable Patienten ergibt sich damit erstmals eine lebensverlängernde Therapie. Insgesamt gaben unabhängig vom Verfahren jeweils rund 60% der Patienten nach einem Jahr an, dass es ihnen nun besser gehe als vor dem Eingriff.

In der folgenden 2016 veröffentlichten PARTNER-II-Studie wurden auch bei Patienten mit hochgradiger AS und intermediärem Operationsrisiko das konventionell chirurgische Verfahren und TAVI direkt miteinander verglichen. Ziel war es, auch für diese Patientengruppe, die Gleichwertigkeit von TAVI im Vergleich zu SAVR zu zeigen.

In die Studie wurden im Zeitraum von Dezember 2011 bis November 2013 2032 Patienten mit schwerer symptomatischer AS und intermediärem Operationsrisiko aus 57 US-amerikanischen

und kanadischen Zentren eingeschlossen. Diese wurden mit der Ballon-expandierbaren EdwardsSAPIEN XT-Aortenklappenprothese (1011 Patienten) bzw. konventionellem Aortenklappenersatz randomisiert (1021 Patienten).

In der TAVI-Gruppe erhielten 775 Patienten eine transfemorale und 236 eine transapikale/transaortale TAVI mit der SAPIEN XT-Aortenklappenprothese, während 1021 mit einem operativen Aortenklappenersatz versorgt wurden. Der primäre Endpunkt war als die Kombination aus Gesamtmortalität oder Schlaganfall mit bleibender Behinderung nach zwei Jahren definiert.

Hinsichtlich des kombinierten primären Endpunkts zeigte sich TAVI gegenüber SAVR als ebenbürtig. Nach zwei Jahren betrug die Rate an Tod bzw. schwerem Schlaganfall in der TAVI-Gruppe 18,9 % und in der SAVR-Gruppe 21,0 % ($p = 0,001$).

Bei einer Untergruppe von 1550 Patienten mit Eignung zur transfemorale TAVI zeichnete sich ein Vorteil zugunsten des Katheterversfahrens ab: Die Rate an Tod oder schwerem Schlaganfall war in der mit transfemorale TAVI behandelten Patientengruppe ($n = 775$) mit 16,3 % nach zwei Jahren signifikant niedriger gegenüber 20% in der SAVR-Gruppe (relative Risikoreduktion 22 %, $p = 0,04$).

Das hämodynamische Ergebnis war nach TAVI besser als nach SAVR. Über den Studienzeitraum von zwei Jahren waren die transvalvulären Gradienten niedriger und die Klappenöffnungsflächen signifikant größer. Allerdings wurden auch signifikant häufiger paravalvuläre Insuffizienzen nach TAVI beobachtet (34).

Eine weitere relevante Multi-Centre-Studie, die im Mai 2014 im New England Journal of Medicine publiziert wurde, konnte eine Überlegenheit von TAVI gegenüber SAVR bei Patienten mit schwerer AS und gleichzeitig erhöhtem Operationsrisiko zeigen. Eingeschlossen waren 795 Patienten an 45 Zentren in den USA, die 1:1 randomisiert wurden und entweder mittels TAVI mit selbst-expandierenden Klappenprothesen (Medtronic CoreValve) oder einem chirurgischen Aortenklappenersatz therapiert wurden. Die Patienten der TAVI-Gruppe wiesen eine signifikant geringere 1-Jahres-Mortalitätsrate auf als die herzchirurgisch versorgten Patienten (14,2 % versus 19,1 %, $p = 0,001$). Auch hinsichtlich des mittleren Aortenklappengradienten, der Änderung der NYHA-Klasse und der Bewertung der postoperativen Lebensqualität zeigte die TAVI-Gruppe mindestens ebenbürtige Ergebnisse (35).

1.7.7 Komplikationen

Auch wenn die PARTNER-Studien gezeigt haben, dass eine vergleichbare 30-Tages- bzw. 1-Jahres Mortalität für high-risk- und intermediate-risk-Patienten nach TAVI bzw. SAVR besteht, können typische TAVI-assoziierte Komplikationen beobachtet werden. Insbesondere spielen eine erhöhte Inzidenz von peri-prothetischer Aortenregurgitation, lokale Gefäßkomplikationen und AV-Blockierungen mit nachfolgender Schrittmacherpflichtigkeit eine Rolle. Eine Übersicht über die wichtigsten Komplikationen, die im Zusammenhang mit TAVI auftreten, bietet Tabelle 5:

Tabelle 5: Komplikationen 30 Tage und 1 Jahr nach TAVI (31)		
Komplikationen nach TAVI	Nach 30 Tagen (%)	Nach 1 Jahr (%)
Gesamtmortalität	3,4	24,2
massive vaskuläre Komplikationen	11,0	11,3
Schlaganfall oder TIA	5,5	8,3
mittlere oder schwere paravalvuläre Regurgitation	12,2	8,6
starke Blutung	9,3	14,7
neu aufgetretenes Vorhofflimmern	8,6	12,1
Schrittmacherimplantation	3,8	5,7
akutes Nierenversagen	4,1	9,3

Vaskuläre Verletzungen

Mit zu den häufigsten Komplikationen gehören massive vaskuläre Verletzungen, bedingt durch den Zugangsweg über das arterielle Gefäßsystem unter Verwendung großlumiger Schleusensysteme bei zumeist vaskulär vorerkrankten alten Patienten. Aufgrund der schnell fortschreitenden technischen Entwicklung und im Zuge der Miniaturisierung der Klappensysteme und der Reduktion der Katheterdurchmesser können die Gefäßkomplikationen bereits deutlich reduziert werden. Treten derartige Gefäßkomplikationen auf, lassen sie sich meist mittels interventionell-chirurgischer Möglichkeiten therapieren (36).

Neurologische Komplikationen

Des Weiteren kommt es im Rahmen von TAVI häufiger als bei SAVR zu cerebralen Komplikationen wie TIA oder Schlaganfällen. Während der Positionierung und Implantation der neuen Klappenprothese kann es zur Ablösung von Partikeln der nativen kalzifizierten Aortenklappe und somit zu cerebralen Emboli kommen. Die Gesamtrate an neurologischen Ereignissen innerhalb der ersten 30 Tage ist laut PARTNER-Trial gegenüber SAVR erhöht (5,5 % vs. 2,4 %, $p = 0,04$), wobei sich keine Unterschiede bezüglich dem Auftreten von schweren und leichten Schlaganfällen zeigen (36). Gegenstand aktueller Studien ist es, ob Embolieprotektionssysteme die Häufigkeit derartiger Komplikationen verringern können.

AV-Überleitungsstörungen und Herzschrittmacherimplantation

Laut GARY-Register betrug der Anteil an postinterventionell implantierten Herzschrittmachern 23,7 %, da bei Patienten im Rahmen der TAVI atrioventrikuläre Überleitungsstörungen beobachtet werden können. Dies ist bei Implantation der Medtronic CoreValve-Prothese im Vergleich zur Edwards SAPIEN häufiger der Fall (6,9 – 51 % vs. 0 – 18,5 %) (37).

Nierenversagen

Ein akutes Nierenversagen im postprozeduralen Verlauf lässt sich darauf zurückführen, dass die chronische Niereninsuffizienz meist eine der Komorbiditäten des therapierten Patientenspektrums darstellt. Dafür sprechen auch vergleichbare Werte nach SAVR bei Hochrisikopatienten.

Paravalvuläre Insuffizienz

Eine der klinisch relevanten Limitationen der TAVI Prozedur ist die postinterventionelle - meist paravalvuläre - Protheseninsuffizienz. Laut PARTNER-Trial tritt bei 77 % der Hochrisikopatienten nach TAVI eine paravalvuläre Aortenregurgitation auf, nach SAVR zeigt sich diese Komplikation vergleichsweise seltener, bei 26 %. Eine mittelgradige bis schwere paravalvuläre Insuffizienz war nach TAVI deutlich häufiger zu beobachten als nach SAVR, sowohl nach 30 Tagen (12,2 % vs. 0,9%) als auch nach einem Jahr (6,8 % vs. 1,9 %). Höhergradige Insuffizienzen treten zwar deutlich seltener auf, sind jedoch klinisch bedeutsam und mit einer ungünstigeren Prognose verbunden (25). Unterschiedliche Faktoren spielen bei der Entstehung

von mittelgradiger bis schwerer Aortenregurgitation eine Rolle. Zum einen kann eine Fehlpositionierung der Prothese, mit Sitz entweder zu weit in Richtung Aorta oder zum Ventrikel hin, ursächlich sein. Zum anderen begünstigen auch anatomische Voraussetzungen wie ein hoher Kalzifizierungsgrad der nativen Aortenklappe, ein großer Aortenannulus, eine kleine Klappenöffnungsfläche und ein spitzer Winkel zwischen aufsteigender Aorta und linksventrikulärem Ausflusstrakt die Entstehung einer Regurgitation. In Abbildung 8 sind die genannten Pathomechanismen dargestellt.

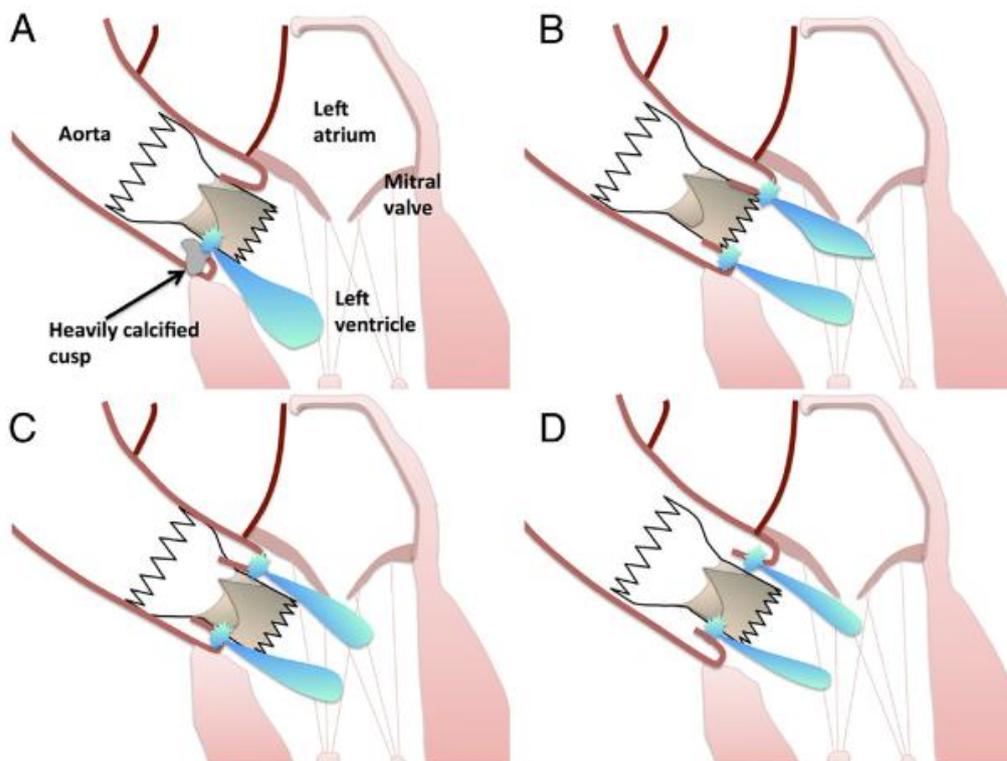


Abbildung 8: Pathomechanismen der periprothetischen Aortenregurgitation nach TAVI
 A: massiv verkalkte Aortenklappe, B: Prothese zu hoch, C: Prothese zu tief, D: Prothese zu klein (38)

Zusätzlich gehen einige Studien davon aus, dass durch die Messung mit Hilfe der Echokardiographie der Aortenannulus im Vergleich zur Bildgebung mittels CT unterschätzt wird und somit zu kleine Prothesengrößen ausgewählt werden (25).

2. Fragestellung und Ziel der Studie

Die neuen biologischen Prothesentypen weisen sehr gute hämodynamische Parameter und Öffnungsflächen kurz nach der Implantation auf. Aufgrund der überzeugenden 2-Jahres-Outcomedaten bei Hochrisikopatienten und dem steigenden Patienteninteresse für diese interventionelle Technik liegt das Bestreben nahe, die Indikation auf mittel- und geringgradige Risikopopulationen auszuweiten. Bevor dies möglich sein wird, muss aber zunächst eine Beständigkeit der Prothesenfunktion nachgewiesen werden. Daten zur intraindividuellen hämodynamischen Langzeitfunktion sind in den großen Multicentre-Studien bislang nicht publiziert worden.

Ziel dieser Studie ist es daher, anhand der Dopplerhämodynamik und der EOA den intraindividuellen Verlauf bis mindestens zwölf Monate nach perkutanem Aortenklappenersatz zu evaluieren.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Es handelt sich um eine prospektive Single- Centre-Studie, durchgeführt an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte.

Im Zeitraum zwischen Juli 2009 bis einschließlich Juni 2011 erhielten in unserem Zentrum insgesamt 202 Patienten eine TAVI. In diese Studie eingeschlossen wurden insgesamt 75 (transfemorale n = 67, transapikale n = 8) Patienten, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

1. Stabile klinische Situation
2. Suffizientes akustisches Fenster mit adäquater Doppler-Untersuchung
3. Fähigkeit des Patienten, an der Studie teilzunehmen
4. Klappentypen Edwards SAPIEN 23 mm und 26 mm und CoreValve 26 mm und 29 mm
5. Echokardiographische Untersuchung vor TAVI, kurz nach TAVI und mindestens ein Jahr nach TAVI

Von diesen 75 Patienten sind 31 männlich und 44 weiblich. Das durchschnittliche Alter beträgt $79,1 \pm 8$ Jahre. Edwards SAPIEN 23 mm wurden bei 6 Patienten, Edwards SAPIEN 26 mm bei 14 Patienten implantiert. CoreValve 26 mm und 29 mm wurden bei 24 bzw. 31 Patienten implantiert.

Bei allen Patienten fand eine Baseline-Untersuchung 35 ± 44 (Median) Tage vor TAVI statt. Für die beiden Untersuchungen nach TAVI wurden jeweils die frühesten (7 ± 25 Tage, Median) bzw. spätesten (378 ± 157 Tage, Median) vollständigen transthorakalen Echokardiogramme zur Auswertung herangezogen.

Die Basischarakteristika aller Patienten vor TAVI sind im Ergebnisteil der Arbeit in Tabelle 6 und 7 zusammengefasst.

3.2 Transthorakale Echokardiographie bei Klappenprothesen

Echokardiographie mit Doppleruntersuchung sind die Methoden der Wahl zur Evaluation von prothetischen Herzklappen. Die Beurteilung von Klappenprothesen ist sowohl von der Durchführung als auch von der Interpretation her anspruchsvoller als die von nativen Klappen. Konstruktionsbedingt sind fast alle Klappenprothesen im Vergleich zu nativen Klappen gering stenotisch. Der Schweregrad ist dabei abhängig von Art und Größe der Prothese. Aus diesem Grund kann es schwierig sein, zwischen pathologischen Veränderungen oder einem Prothesen-Patienten-Mismatch (PPM) zu differenzieren. Beim PPM handelt es sich um eine Problematik, bei der die Klappengröße im Verhältnis zum jeweiligen Patienten (bzw. seiner Oberfläche) zu gering ist, wenn auch die Funktion der Klappe an sich einwandfrei ist. Des Weiteren ist die Prävalenz von physiologischen Regurgitationen vom Typ der Prothese abhängig. Ebenso ist die Beurteilung der pathologischen Insuffizienz aufgrund von Abschirmung und Artefakten erschwert. Anders als bei nativen Herzklappen kann die diagnostische Beurteilung mittels TEE geeigneter sein als anhand einer TTE.

Für die optimale echokardiographische Untersuchung künstlicher Herzklappen ist daher eine umfassende Evaluation notwendig.

1. **Klinische Daten:**

Datum der Implantation, Art und Größe der Prothese, Körpergröße, Gewicht, Body-Surface-Area (BSA), Herzfrequenz, Blutdruck, Symptome und klinische Befunde

2. **Morphologische Beurteilung der Klappe:**

Klappenbewegungen, Vorliegen von Kalzifikationen, Position des Nahtrings und Beurteilung des Klappenbetts

3. **Doppler-Echokardiographie der Klappe:**

Velocity time integral des transvalvulären Flussprofils über den maximalen und mittleren Gradienten, Akzelerationszeit, Doppler velocity Index (DVI), EOA, Vorliegen, Art und Schweregrad einer Regurgitation

4. **Weiter echokardiographische Daten:**

Interne Dimensionen des linken und rechten Ventrikels, sowie der Vorhöfe, linksventrikuläre und rechtsventrikuläre systolische Funktion, linksventrikuläre

diastolische Funktion, begleitende Vitien der nativen Klappen, Abschätzung des pulmonalarteriellen Drucks, Beurteilung der Aorta ascendens (1)

3.3 Erhobene Parameter

Folgende Parameter wurden erhoben und ausgewertet:

1. Herzfrequenz (HF)
2. Maximalgeschwindigkeit über der Aortenklappenprothese (peak instantaneous velocity)
3. Maximaler und mittlerer systolischer Druckgradient ($dP_{\text{max/mean}}$)
4. Aortenklappenöffnungsfläche (EOA) und EOA_{Index}
5. Doppler velocity Index (DVI)
6. Schlagvolumen (SV) und Schlagvolumenindex (SVI)
7. Ejektionsfraktion (LVEF)
8. Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)
9. Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD)
10. Acceleration time (AT)
11. Aortenregurgitation (AR)

Die Echokardiographie zur Bestimmung der Flussgeschwindigkeit funktioniert bei Klappenprothesen sehr ähnlich wie bei der Auswertung von nativen Stenosen und Regurgitationen. Man nutzt sowohl continuous-wave- und pulsed-wave-Doppler (cw- bzw.- pw-Doppler) als auch Farbdoppler unter Verwendung verschiedener Fenster, um eine optimale Aufnahme zu erreichen und den Winkelfehler zwischen Dopplerstrahl und Blutflussrichtung zu minimieren. Beim cw-Doppler sind Piezokristalle kontinuierlich in der Ultraschallsonde aktiv, so dass simultan Signale gesendet und empfangen werden können. Diese Methode ist besonders gut geeignet, um hohe Geschwindigkeiten abzuleiten, beispielsweise zur Messung der Blutstromgeschwindigkeit im Bereich der AS. Eine räumliche Zuordnung ist aber nicht möglich, da die Messung entlang des gesamten Dopplerstrahls erfolgt.

Im Vergleich dazu ist beim pw-Doppler eine ortsselektive Geschwindigkeitsmessung möglich, da die Piezokristalle nur abwechselnd senden und empfangen. Dadurch ist allerdings die Messung von hohen Geschwindigkeiten physikalisch nicht möglich.

3.3.1 Maximale Geschwindigkeit

Die peak-instantaneous-velocity ist die maximale Geschwindigkeit (v_{\max}) über der Aortenklappenprothese und wird mittels cw-Doppler gemessen. Bei physiologischen Verhältnissen steigt die Flussgeschwindigkeit schnell an (kurze AT, siehe 3.3.7) und erreicht im ersten Drittel der Systole ihren Höhepunkt und fällt dann im Laufe des Herzzyklus wieder ab. Mit zunehmendem Schweregrad der Stenose kommt es zu erhöhter Geschwindigkeit und Gradienten bei gleichzeitig verlängerter Ejektionszeit und verzögertem Anstieg der Geschwindigkeit während der Systole. Die Dopplergeschwindigkeiten über normal funktionierenden Aortenklappenprothesen stellen sich hingegen wie eine geringe AS einer nativen Klappe dar. Maximalgeschwindigkeiten > 2 m/s sind üblich (1).

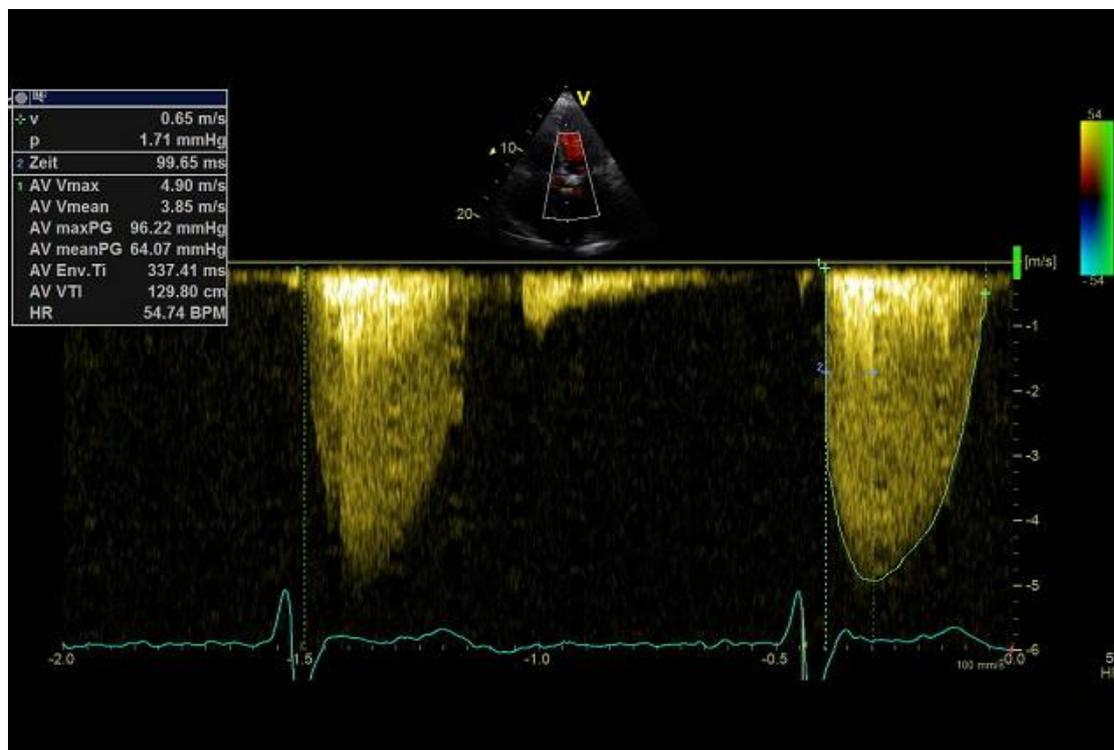


Abbildung 9: Geschwindigkeitszeitintegral über der stenotischen Aortenklappe eines Patienten aus dem cw-Doppler für die Bestimmung von v_{\max} , Druckgradienten und VTI, Baseline-Untersuchung

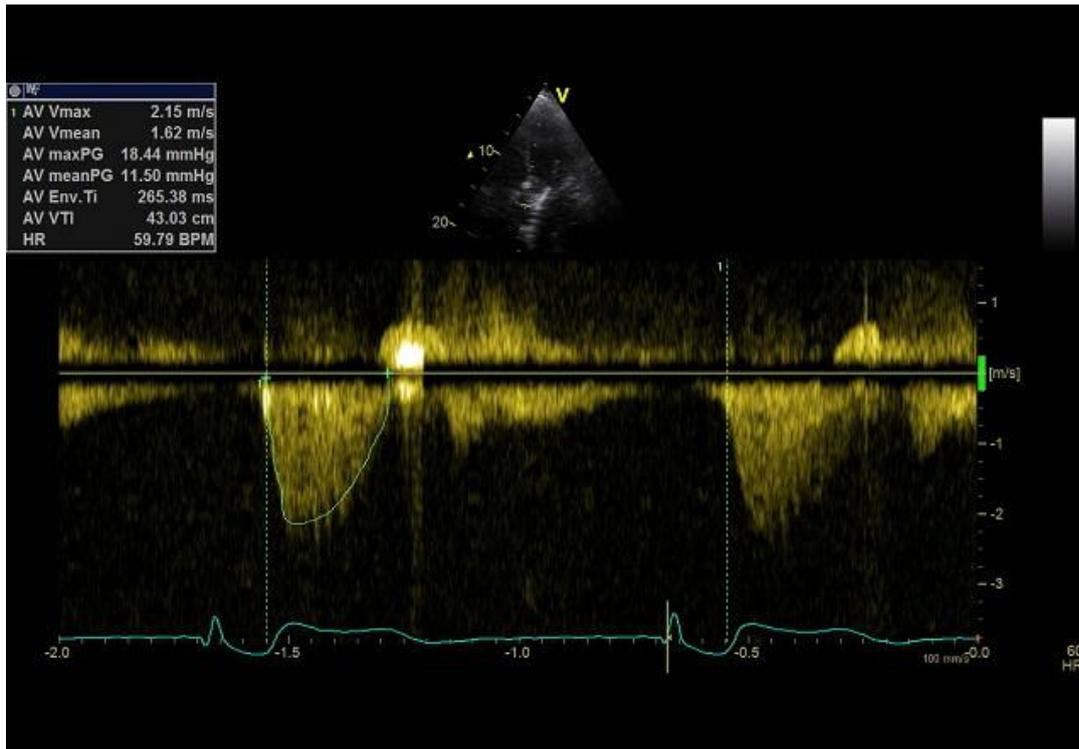


Abbildung 10: Geschwindigkeitszeitintegral über der Aortenklappenprothese aus dem cw-Doppler für die Bestimmung von v_{\max} , Druckgradienten und VTI 7 Tage nach TAVI

3.3.2 Maximaler und mittlerer systolischer Druckgradient

Bei Vorliegen einer AS kommt es während der Systole zu einem Druckgefälle zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens. Zur Quantifizierung dieses Druckgradienten sind drei Parameter gebräuchlich:

Maximaler Gradient: maximaler momentaner systolischer Druckunterschied zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens, der zeitgleich besteht

Der maximale Druckgradient (ΔP_{\max}) wird echokardiographisch mit der vereinfachten Bernoulli-Gleichung bestimmt.

$$\Delta P_{\max} \text{ (mmHg)} = 4 v^2$$

v ist die maximale Flussgeschwindigkeit über der stenosierten Klappe in m/s und wird mittels kontinuierlichem Doppler (cw-Doppler) gemessen. Die abgeleiteten Druckgradienten stellen die maximale Druckdifferenz dar.

Peak-to-peak-Gradient: Differenz zwischen maximalem Druck im linken Ventrikel und in der Aorta ascendens

Es handelt sich um einen konstruierten Gradienten, da zwei Druckwerte, die zu unterschiedlichen Zeiten gemessen werden, zueinander in Beziehung gesetzt werden. Daher ist dieser Parameter dopplerechokardiographisch nicht bestimmbar. Eine Messung erfolgt invasiv im Herzkatheterlabor, wenn der Katheter aus dem linken Ventrikel in die Aorta zurückgezogen wird, der Drucksprung kontinuierlich registriert wird und ein Spitzendruckvergleich der beiden Kurven durchgeführt wird.

Mittlerer Druckgradient: Der mittlere Druckgradient (ΔP_{mean}) entspricht dem Flächenintegral zwischen linksventrikulärem Druck und Aortendruck über die gesamte Systole; vereinfacht dargestellt werden mehrere Druckgradienten in gleichem zeitlichen Abstand gemessen. Dann addiert man die Druckwerte (G_1, G_2, \dots, G_n) und dividiert sie anschließend durch ihre Anzahl (n):

$$\Delta P_{\text{mean}} = (G_1 + G_2 + \dots + G_n) \div n$$

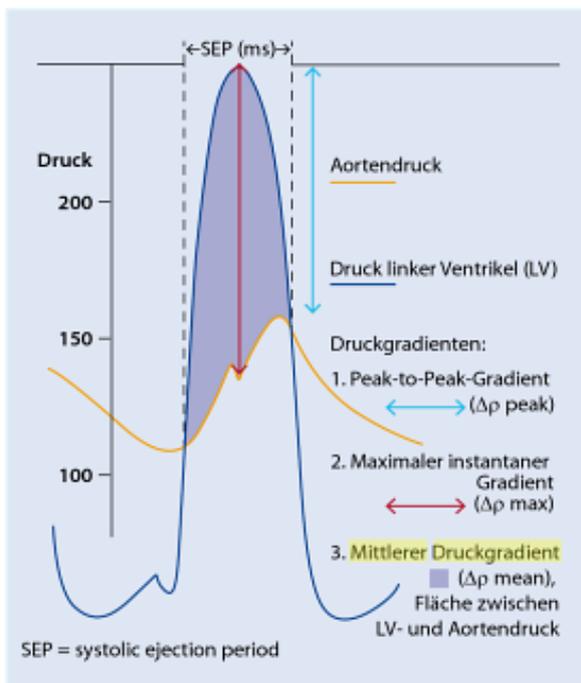


Abbildung 11: Druckgradienten (2)

3.3.3 Aortenklappenöffnungsfläche (EOA) und EOA-Index

Die EOA (effective orifice area) ist einer der wichtigsten Parameter, um die Funktion einer Aortenklappenprothese zu beurteilen. Sie wird mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung bestimmt.

Folgende Parameter werden benötigt:

1. Die prästenotische Maximalgeschwindigkeit (v_{LVOT}) bzw. prästenotisches Geschwindigkeitszeitintegral (VTI_{LVOT}) bzw. intrastenotisches Geschwindigkeitszeitintegral (VTI_{AS}) mittels pw-Doppler
2. Die intrastenotische Maximalgeschwindigkeit (v_{max}) mittels cw-Doppler.
3. Die Fläche des linksventikulären Ausflusstraktes (FlächeLVOT) wird über seinen Durchmesser (d), ca. 0,5-1 cm proximal der Aortenklappe gemessen, berechnet:

$$Fläche LVOT = \pi \left(\frac{d}{2}\right)^2$$

$$EOA = \frac{(Fläche LVOT * v LVOT)}{v max}$$

bzw.

$$EOA = \frac{(Fläche LVOT * VTI LVOT)}{VTI AS}$$

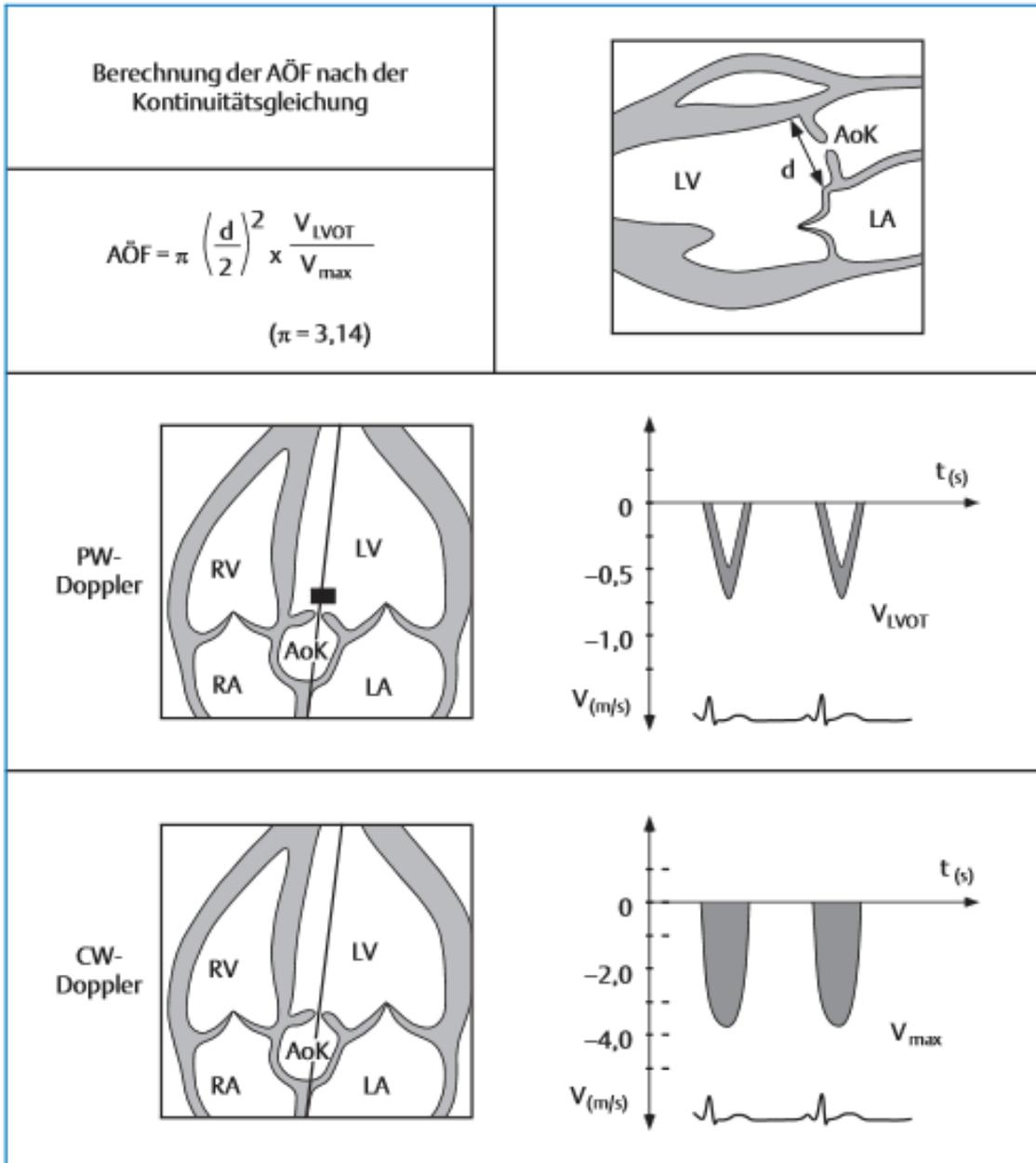


Abbildung 12: Bestimmung der EOA mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung (39)

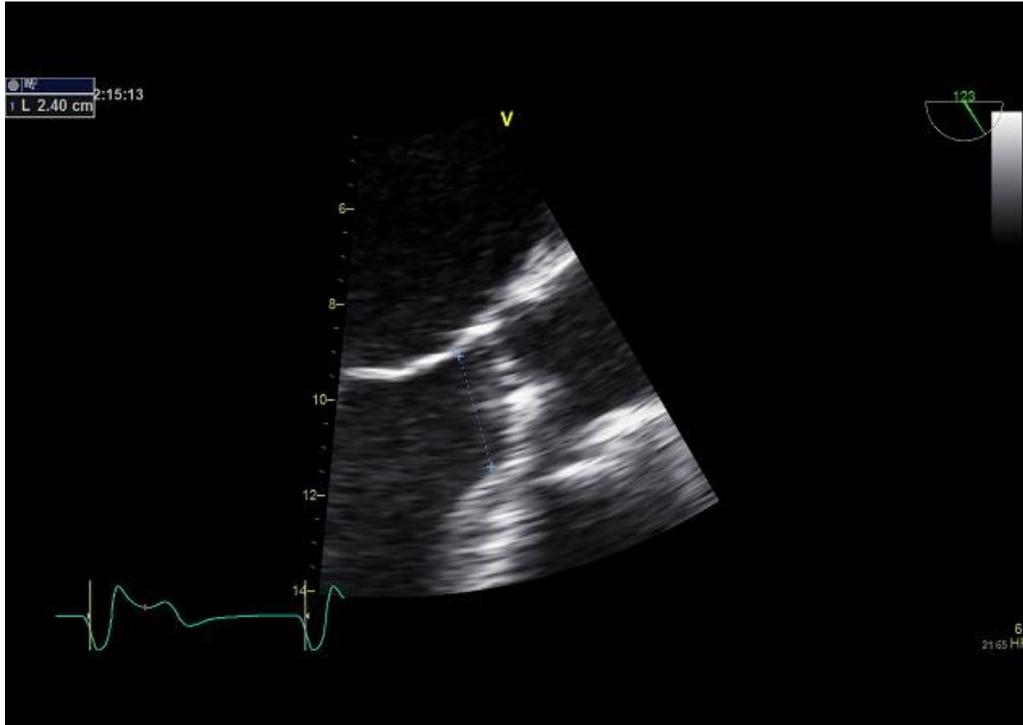


Abbildung 13: Bestimmung des LVOT-Diameters mittels transösophagealer Echokardiographie

Eine Variabilität in der Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche ergibt sich durch die zum Teil fehleranfällige Messung des LVOT. Schon minimale Messunterschiede des Diameters führen zu relevant abweichenden Ergebnissen für die EOA, da der LVOT-Diameter im Rahmen der Kontinuitätsgleichung quadriert wird. Außerdem stellt sich der LVOT nicht -wie durch die Formel vorausgesetzt- als kreisrund dar, sondern hat häufig eine eher elliptische Form, was zu unterschiedlichen Messwerten führen kann.

Zusätzlich wurde in dieser Studie auch der EOA_{Index} berechnet. Hierfür wird die effektive Klappenöffnungsfläche mit der Körperoberfläche (BSA, bodysurface area) ins Verhältnis gesetzt. Dies erlaubt eine Aussage darüber, ob die Prothesengröße zum Patienten passt. Es kommt zu einem exponentiellen Anstieg der Gradienten beim $EOA_{\text{Index}} < 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Bei $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2 < EOA_{\text{Index}} < 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ spricht man von mäßigem, beim $EOA_{\text{Index}} < 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ von schwerem Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM). Diese detaillierte Kategorisierung ist wichtig, da es mit ansteigendem Schweregrad zu einer Verschlechterung der postoperativen Prognose und einem verringerten Langzeitüberleben für den Patienten kommt (1, 40).

3.3.4 Doppler velocity index

Für Aortenklappen stellt der Doppler Velocity Index (DVI) eine Vereinfachung der Kontinuitätsgleichung dar. Er ist der dimensionslose Quotient aus der Geschwindigkeit bzw. Geschwindigkeitszeitintegral im LVOT (v_{LVOT} bzw. VTI_{LVOT}) und in der Klappenprothese (v_{max} bzw. VTI_{AV}) selbst und wird mit Hilfe der folgenden Formel berechnet:

$$DVI = (V_{LVOT}) / (V_{max})$$

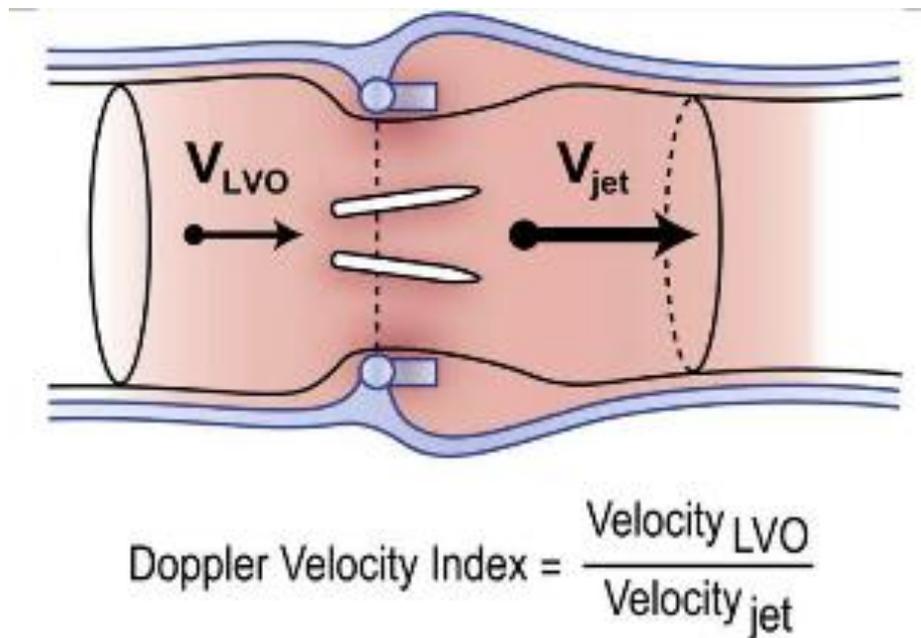


Abbildung 14: Schematische Darstellung des DVI-Konzeptes (1)

Der DVI ist unabhängig von der Größe des LVOT und kann daher auch hilfreich zur Evaluation der Klappe sein, wenn sich die Messung des LVOT als schwierig erweist. Ein $DVI < 0,25$ weist stark auf eine signifikante Klappenobstruktion hin (1).

3.3.5 Schlagvolumen und Schlagvolumenindex

Das Schlagvolumen (SV) entspricht der Differenz zwischen enddiastolischem und endsystolischem Volumen. Es lässt sich anhand von echokardiographischen Messwerten wie folgt bestimmen:

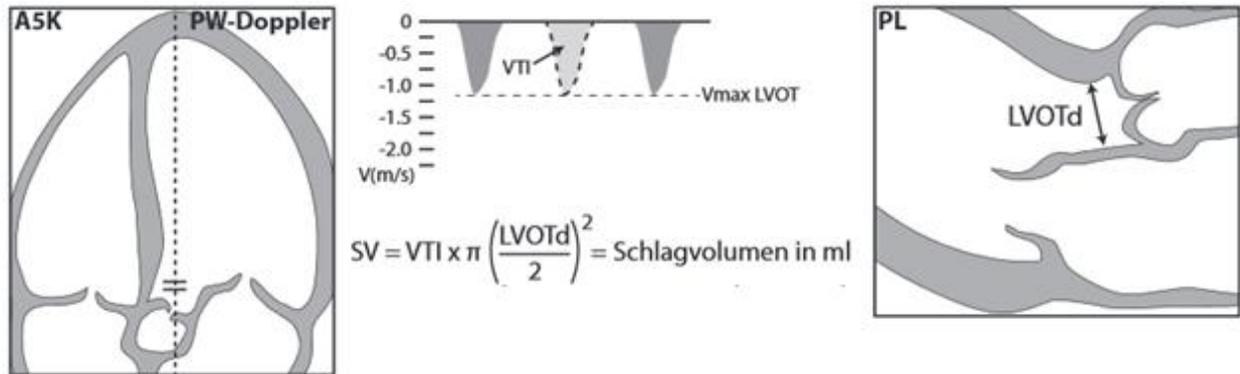


Abbildung 15: Echokardiographische Bestimmung des SV (41)

A5K: apikaler 5-Kammerblick, VTI: Zeit-Geschwindigkeitsintegral, PL: parasternal lange Achse, d: Diameter, SV: Schlagvolumen, LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt, ml: Milliliter

Das SV stellt einen ausgesprochen wichtigen Parameter zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion und der transvalvulären Gradienten, die unmittelbar flussabhängig sind, dar. Eine erhaltene linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) beispielsweise kann eine eingeschränkte systolische Funktion nicht ausschließen und eine „low-flow-Situation“ verschleiern. Für die Berechnung des Schlagvolumenindex (SVI) wird das Schlagvolumen zur BSA in Bezug gesetzt:

$$SVI = \frac{SV}{BSA}$$

3.3.6 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Volumina

Die LVEF ist der klassische Parameter zur Beurteilung der globalen systolischen Funktion. Sie ist definiert als relativer Anteil des Schlagvolumens am enddiastolischen Volumen. Die LVEF kann anhand der enddiastolischen (LVEDV) und endsystolischen Ventrikelvolumina (LVESV) kalkuliert werden.

$$LVEF = \frac{(LVEDV - LVESV)}{LVEDV} * 100 \%$$

Für die Bestimmung dieser Parameter wurde die biplane Scheibchensummationsmethode nach Simpson verwendet. Enddiastole und Endsystole wurden nach den Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie festgelegt:

Endsystole: Das letzte Bild vor Öffnung der Mitralklappe

Enddiastole: Das erste Bild nach dem Schluss der Mitralklappe (42)

Die Endokardgrenzen wurden im apikalen 2- und 4-Kammerblick manuell markiert. Dabei wurden die sichtbaren Papillarmuskeln in das Cavum miteinbezogen.

Scheibchensummations - Methode

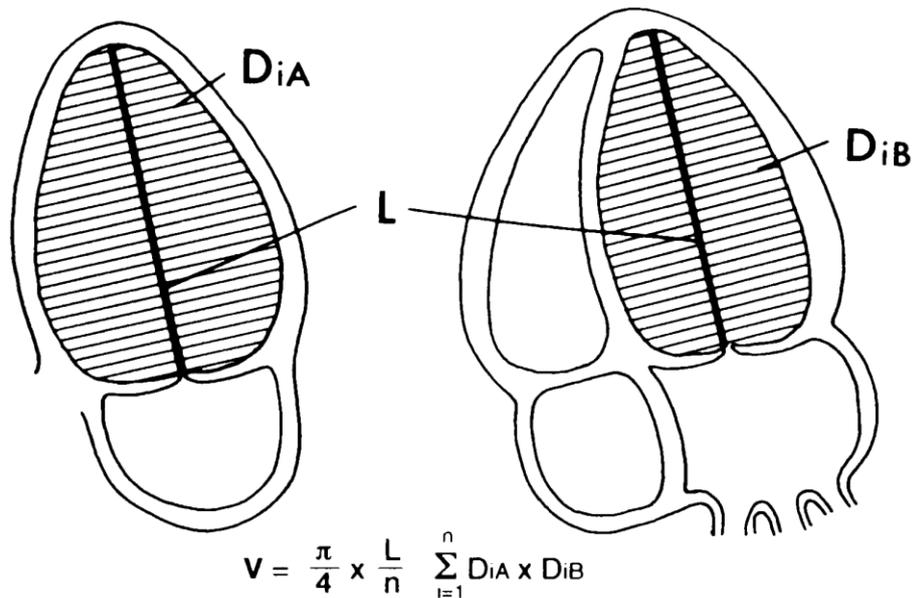


Abbildung 16: Schematische Darstellung der Scheibchensummationsmethode nach Simpson mit der Formel zur Berechnung der linksventrikulären Volumina (LVEDV und LVESV)

**links: apikaler 2-Kammerblick, rechts: apikaler 4-Kammerblick),
v: Volumen; $D_{A,B}$: Durchmesser in Schnitt A oder B; L: Länge des Ventrikels,
n: Anzahl der Scheibchen (43)**

In Abbildung 17-20 werden LVEDV und LVESV im apikalen 2-bzw 4-Kammerblick zur Bestimmung der biplanen EF nach Simpson dargestellt.

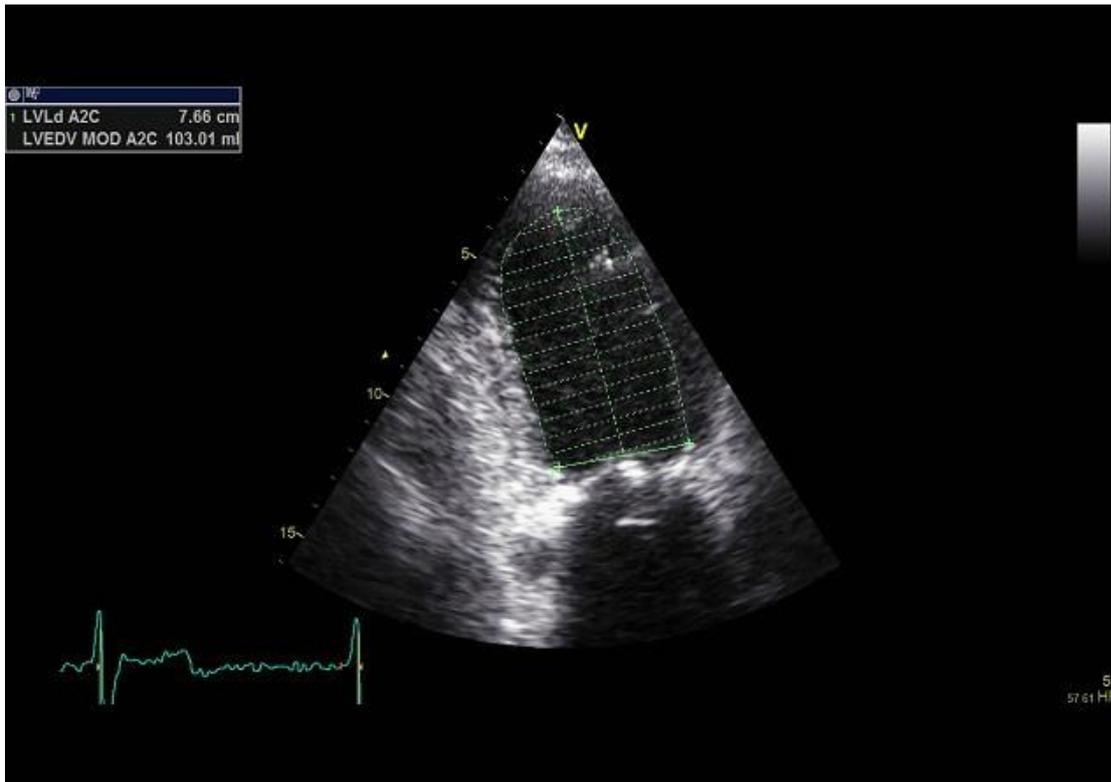


Abbildung 17: LVEDV im 2-Kammerblick

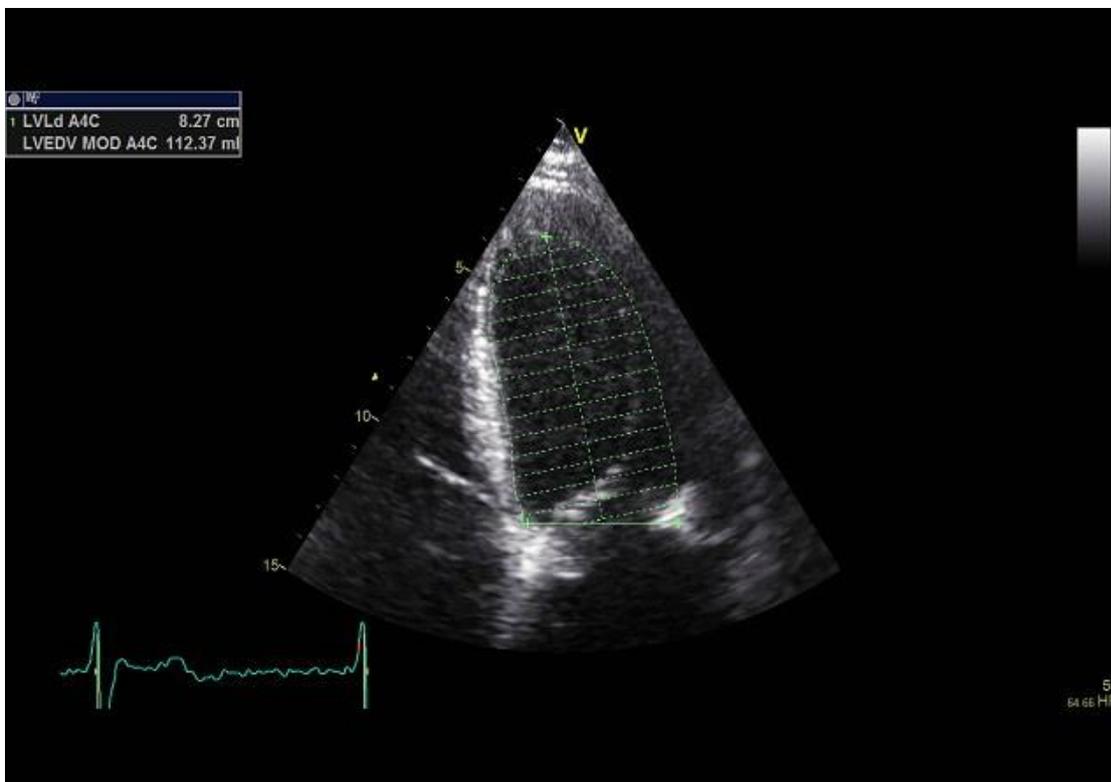


Abbildung 18: LVEDV im 4-Kammerblick

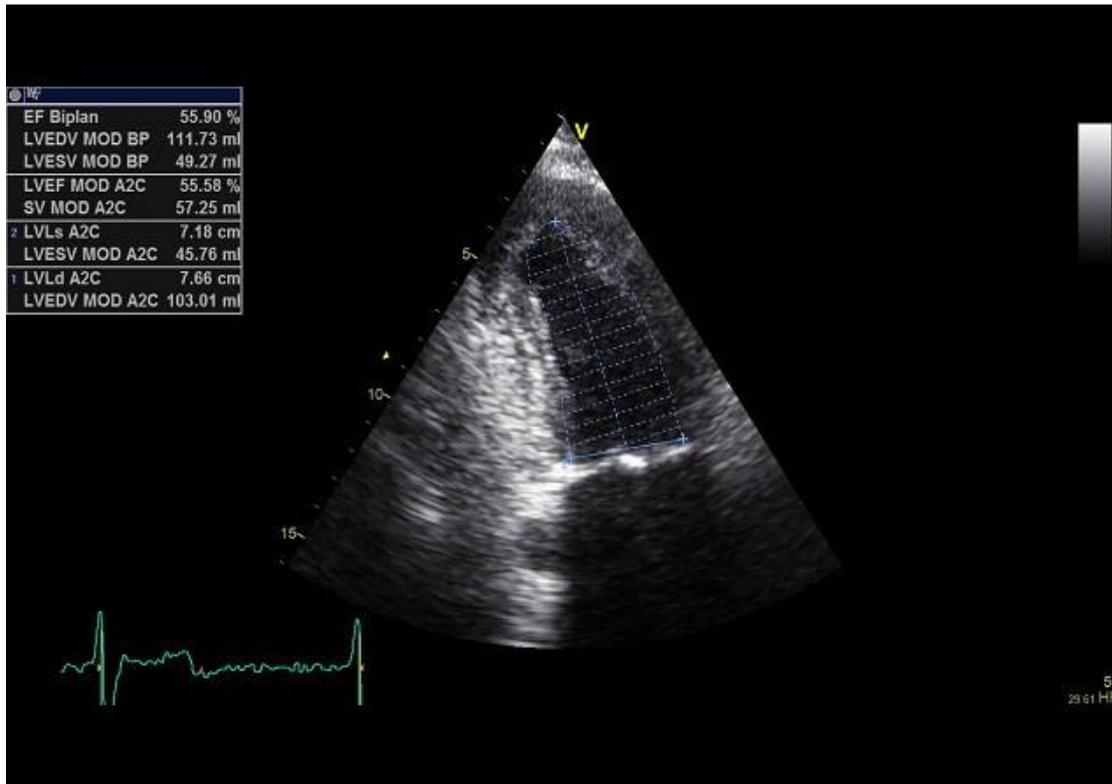


Abbildung 19: LVEDV im 2-Kammerblick

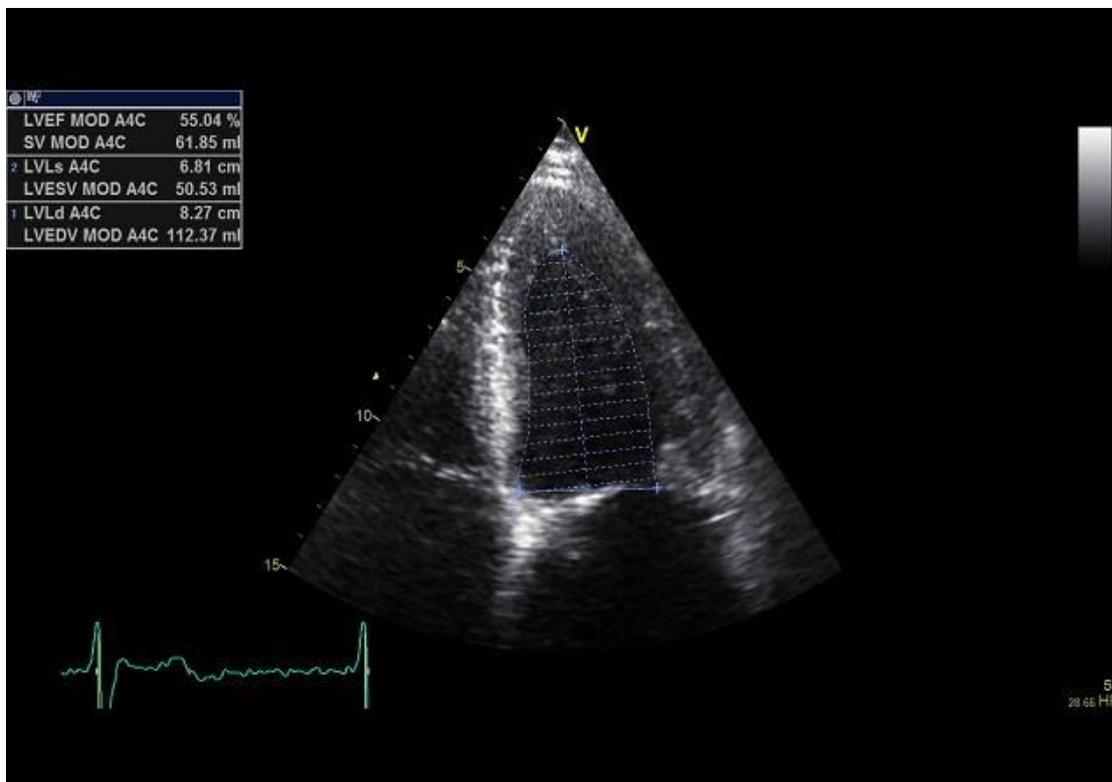


Abbildung 20: LVEDV im 4-Kammerblick

3.3.7 Akzelerationszeit

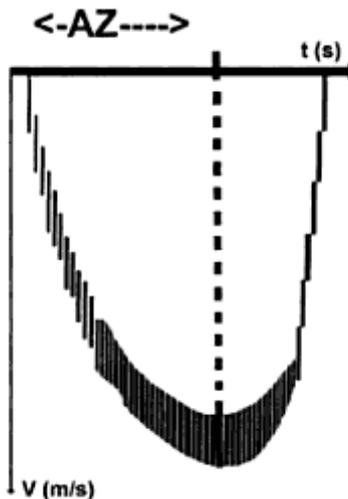


Abbildung 21: Akzelerationszeit bei schwerer AS (43)

Als zusätzliches Kriterium zur dynamischen Beurteilung der dynamischen AS kann eine Formanalyse des systolischen Flussprofils durchgeführt werden. Die Zeit bis zur maximalen Geschwindigkeit wird als Akzelerationszeit (AT) bezeichnet (43).

3.3.8 Aortenregurgitation nach TAVI

Nach der perkutanen Implantation von Aortenklappenprothesen kann es - häufiger als bei chirurgisch implantierten Klappenprothesen - zu einer postinterventionellen Regurgitation kommen. Drei verschiedene Mechanismen können dazu führen: Zum einen transvalvulär, zum anderen paravalvulär und supraskirtal. Letzteres ist ein Phänomen, das aufgrund der Prothesenstruktur auftritt. Es wurde bei Edwards SAPIEN-Prothesen beschrieben. Da nur der basale Teil des Metallgerüsts von der Membran abgedeckt ist, kann es zur Regurgitation durch die freien Anteile kommen (44).

Die größte Relevanz hat die paravalvuläre Regurgitation.

Die echokardiographische Detektion einer paravalvulären Regurgitation kann schwierig sein. Daher ist es nötig, die Flussverhältnisse über der Klappenprothese aus unterschiedlichen Ultraschallwinkeln und unter Verwendung von Off-Axis-Schichten zu betrachten. Bei Patienten

mit Aortenklappenprothese kann eine mögliche Regurgitation meist adäquat mittels TTE beurteilt werden, da die Aortenklappenprothese den pathologischen Rückfluss nicht wie beispielsweise bei der Mitralklappenprothese verdeckt. Zur Quantifizierung werden Form, Umfang und Breite des Regurgitationsjets im Bezug zu den vorhandenen Landmarken wie der Aorta oder dem linken Herzohr angegeben. Nichts desto trotz lassen sich mittels TEE qualitativ hochwertigere Aufnahmen erzeugen, die eine präzisere Beurteilung von Schwere und Lokalisation der AR ermöglichen (45). Im Rahmen unserer Studie habe wir das Ausmaß der AR mittels TTE beurteilt und nur in Ausnahmefällen eine TEE durchgeführt.

Insgesamt ist die Beurteilbarkeit der AR allein mittels TTE limitiert und es gibt neue und alternative Methoden, die die Diagnostik der AR verbessern, wie beispielsweise 3D-Echokardiographie, CT oder MRT (46). Im Rahmen der Diskussion dieser Arbeit wird der Stellenwert dieser Alternativdiagnostik genauer thematisiert.

3.4 Statistik

Alle Daten wurden zunächst in einer Microsoft-Excel-Datenbank erfasst und später mit Hilfe von SPSS 19.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) ausgewertet. Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Ausnahmen bilden hier die Untersuchungen vor und nach TAVI, die als Median \pm Standardabweichung ausgedrückt werden. Zum Vergleich der Baseline- und Folgeuntersuchungen wurde der Mann-Whitney-Test angewendet. Die echokardiographischen Daten zwischen den verschiedenen Prothesentypen wurden mittels des Kruskal-Wallis H-Tests verglichen. Für die nominale Datenanalyse wurde der McNemar's Test benutzt. Ein p-Wert $< 0,05$ wird als statistisch signifikant gewertet.

4. Ergebnisse

4.1. Basischarakteristika

In diese Studie eingeschlossen wurden insgesamt 75 Patienten, davon 31 Männer und 43 Frauen, im durchschnittlichen Alter von 79 Jahren. Die durch den EuroSCORE errechnete 30-Tages-Mortalität dieser Patienten nach einem operativen Eingriff am Herzen betrug 19,9 %. Es handelt sich damit um Hochrisikopatienten. Bei 8 von 75 Patienten wurde unter Verwendung einer Edwards SAPIEN-Prothese ein apikaler Zugang gewählt, bei allen anderen erfolgte der Zugang transfemoral.

Tabelle 6: Basischarakteristika vor TAVI

Aortenklappenprothese	Gesamt	Edwards SAPIEN 23 mm	Edwards SAPIEN 26 mm	Core Valve 26 mm	Core Valve 29 mm
n (%)	75 (100)	6 (8)	14 (18,7)	24 (32)	31 (41,3)
Alter, Jahre	79,1±8,0	72,8 ± 9,9	80,1 ± 8,5	81,5 ± 6,2	78,0 ± 8,3
Männer, n (%)	31 (41,3)	0 (0) ^{†§}	9 (64,3) ^{*‡}	3 (12,5) ^{†§}	19 (61,3) ^{* ‡}
Transapikaler Zugang, n (%)	8 (10,7)	1 (16,7)	7 (50)	-	-
EuroSCORE, %	19,9 ± 14,3	13,1 ± 18,9	21,1 ± 9,3	21,5 ± 13,7	19,9 ± 17,0
Größe, cm	165,9 ± 8,3	163,5 ± 4,2	169,6 ± 7,3 [‡]	159,4 ± 6,9 ^{†§}	169,6 ± 7,3 [‡]
Gewicht, kg	72,4 ± 16,1	70,5 ± 10,4	73,6 ± 17,4	66,2 ± 14,6	77,0 ± 16,5
BMI, kg/m ²	26,0 ± 5,2	26,4 ± 4,1	24,2 ± 5,3	26,1 ± 6,0	26,6 ± 4,7
BSA, m ²	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,3	1,7 ± 0,2 [§]	1,9 ± 0,2 [‡]

Die Daten werden als Mittelwert ± SD dargestellt.

*) p < 0,05 vs. Edwards SAPIEN 23 mm, †) p < 0,05 vs. Edwards SAPIEN 26 mm, ‡) p < 0,05 vs. Core Valve 26 mm, §) p < 0,05 vs. Core Valve 29 mm,

Die folgende Tabelle 7 zeigt die echokardiologischen Basischarakteristika, die vor TAVI erhoben worden sind. Alle Patienten wiesen präinterventionell eine hochgradige AS auf. Im Mittelwert zeigten sich folgende Messwerte: Die EOA betrug $0,75 \text{ cm}^2$, der mittlere Druckgradient dP_{mean} lag bei $42,6 \text{ mmHg}$. Es wurde im Mittel eine Maximalgeschwindigkeit von $v_{\text{max}} = 3,9 \text{ m/s}$ gemessen. Die mittlere LVEF betrug $52,2 \%$, der SVI betrug $37,5 \pm 10,9 \text{ ml/m}^2$.

Tabelle 7: Echokardiologische Basischarakteristika vor TAVI

Aortenklappen- prothese	Gesamt	Edwards SAPIEN 23 mm	Edwards SAPIEN 26 mm	Core Valve 26 mm	Core Valve 29 mm
n	75	6	14	24	31
Zeitpunkt der Untersuchung vor der Implantation, d	35 ± 44	$71 \pm 63^{\dagger\dagger}$	$12 \pm 32^*$	$25 \pm 29^*$	37 ± 49
LVEF, %	$52,2 \pm 14,1$	$50,8 \pm 12,9$	$49,1 \pm 13,3$	$53,0 \pm 14,3$	$53,1 \pm 14,8$
HF, 1/min	$68,8 \pm 11,9$	$68,2 \pm 10,9$	$67,4 \pm 7,3$	$68,9 \pm 10,3$	$68,7 \pm 14,9$
LVEDD, mm	$46,8 \pm 8,5$	$42,0 \pm 2,4$	$47,1 \pm 6,6$	$43,9 \pm 10,2$	$49,5 \pm 7,7$
LVESD, mm	$31,7 \pm 10,6$	$26,4 \pm 2,9$	$33,1 \pm 9,5$	$29,4 \pm 11,6$	$33,7$
SV, ml	$67,7 \pm 21,3$	$59,2 \pm 5,4$	$63,9 \pm 9,7$	$63,8 \pm 20,1$	$73,6 \pm 28,9$
SVI, ml/m^2	$37,5 \pm 10,9$	$23,8 \pm 4,6$	$36,0 \pm 10,1$	$37,7 \pm 11,6$	$38,8 \pm 11,5$
v_{max} , m/s	$3,9 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,9$	$3,7 \pm 0,9$	$4,1 \pm 0,8$	$3,8 \pm 0,8$
dP_{max} , mmHg	$64,2 \pm 26,1$	$65,6 \pm 29,3$	$57,8 \pm 28,2$	$71,7 \pm 27,0$	$61,0 \pm 23,9$
dP_{mean} , mmHg	$42,6 \pm 18,5$	$43,2 \pm 17,6$	$39,5 \pm 23,0$	$48,3 \pm 19,7$	$39,5 \pm 15,4$
EOA, cm^2	$0,75 \pm 0,29$	$0,64 \pm 0,21$	$0,79 \pm 0,35$	$0,65 \pm 0,23$	$0,83 \pm 0,30$

EOA _{Index} , cm ² /m ²	0,42 ± 0,16	0,36 ± 0,14	0,45 ± 0,22	0,39 ± 0,15	0,44 ± 0,14
DVI	0,21 ± 0,08	0,22 ± 0,08	0,22 ± 0,07	0,20 ± 0,08	0,22 ± 0,09
AR, n (%) keine	17 (22,7)	3 (50)	1 (7,1)	6 (25)	7 (22)
leichte	38 (50,7)	1 (16,7)	6 (42,9)	14 (58,3)	17 (54,8)
mäßige	17 (22,7)	2 (33,3)	5 (35,7)	4 (16,7)	6 (19,4)
schwere	2 (2,7)	0 (0)	1 (7,1)	0 (0)	1 (3,2)
Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt, außer der Zeit vor Implantation, die als Median ± SD dargestellt ist.					
*) p < 0,05 vs. Edwards SAPIEN 23 mm					
†) p < 0,05 vs. Edwards SAPIEN 26 mm					
‡) p < 0,05 vs. Core Valve 26 mm					
§) p < 0,05 vs. Core Valve 29 mm					

Im Rahmen dieser Basis-Untersuchungen gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Gewicht, BMI, BSA, LVEF, Herzfrequenz, EOA, dP_{mean}, SV bzw. SVI, v_{max} oder DVI zwischen den Patienten, die später unterschiedliche Klappentypen erhalten haben.

4.2 Edwards SAPIEN 23 mm Aortenklappenprothese

Die Edwards SAPIEN 23mm Aortenklappenprothese wurde bei sechs Patienten implantiert. Die frühe Kontrolluntersuchung fand im Median sechs Tage nach der Implantation, die späte 489 Tage danach statt. Für die Maximalgeschwindigkeit, den maximalen bzw. mittleren systolischen Gradienten, EOA/EOA_{Index} sowie den DVI ergaben sich im Vergleich zwischen der Früh- und der Spätkontrolle keine signifikanten Unterschiede. Allein bei der AT ist ein signifikanter Anstieg von 73,7 ± 12,9 ms in der frühen Untersuchung auf 87,4 ± 3,4 ms in der späten Untersuchung (p = 0,043) zu erkennen. Verglichen mit den Core Valve-Prothesen zeigten sich in der frühen Kontrolluntersuchung signifikant höhere Druckgradienten sowie eine höhere Maximalgeschwindigkeit. In der späten Untersuchung sind diese signifikanten Unterschiede nur noch bei den Druckgradienten verglichen mit der Core Valve-Prothese der Größe 26 mm nachweisbar. Die EOA nach Implantation der Edwards SAPIEN 23 mm Prothese stellt sich als

signifikant geringer als die der CoreValve-29mm Prothese ($1,67 \pm 0,46\text{cm}^2$ vs. $2,11 \pm 0,42\text{cm}^2$).

Tabelle 8: Dopplerhämodynamik und EOA der Edwards SAPIEN 23 mm Aortenklappenprothese			
n	6		p-Wert (früh vs. spät)
Untersuchung	Früh	spät	
Zeit nach Implantation, d	6 ± 3	489 ± 217	
v_{\max} , m/s	$2,2 \pm 0,3^{\S, \#}$	$2,2 \pm 0,6$	1,000
dP_{\max} , mmHg	$19,8 \pm 5,8^{\S, \#}$	$21,2 \pm 11,9^{\S}$	0,686
dP_{mean} , mmHg	$11,0 \pm 2,4^{\S\#}$	$12,5 \pm 6,9^{\S}$	0,581
EOA, cm^2	$1,67 \pm 0,39$	$1,67 \pm 0,46^{\#}$	0,180
EOA _{Index} , cm^2/m^2	$0,94 \pm 0,28$	$0,96 \pm 0,31$	0,180
DVI	$0,55 \pm 0,10$	$0,48 \pm 0,31$	0,904
AT, ms	$73,7 \pm 12,9$	$87,4 \pm 3,4$	0,043
Die Daten werden dargestellt als Mittelwert \pm SD, ausgenommen Untersuchungszeitpunkt angegeben als Median			
*) $p < 0,05$ vs. Edwards SAPIEN 23 mm			
†) $p < 0,05$ vs. Edwards SAPIEN 26 mm			
§ $p < 0,05$ versus Core Valve 26 mm			
# $p < 0,05$ versus Core Valve 29 mm			

Die echokardiographischen Charakteristika, dargestellt in Tabelle 9, nach Implantation einer Edwards SAPIEN- Prothese der Größe 23 mm zeigten sich im Verlauf zwischen der frühen und der späten Kontrolle als stabil. Bei der Herzfrequenz jedoch ergab sich ein signifikanter Abfall von zuerst $79,7 \pm 20,4$ bpm auf später $68,2 \pm 11,1$ bpm. Dies ist ein signifikanter Unterschied, der auch bei allen anderen Klappentypen auffällt.

Tabelle 9: Echokardiographische Charakteristika der Edwards SAPIEN 23 Aortenklappenprothese			
n	6		p-Wert
Untersuchung	Früh	spät	
LVEF, %	58,7 ± 5,6	58,5 ± 8,7	0,832
HF, 1/min	79,7 ± 20,4	68,2 ± 11,1	0,046
SV, ml	70,3 ± 16,8	74,8 ± 20,3	0,686
SVI, ml/m ²	39,8 ± 10,8	42,5 ± 11,0	0,686
AR, n (%) keine	2 (33,3)	1 (16,7)	0,51
leichte	2 (33,3)	5 (83,3)	
mäßige	2 (33,3)	0 (0)	
schwere	0 (0)	0 (0)	

4.3 Edwards SAPIEN 26 mm Aortenklappenprothese

Die Edward SAPIEN 26 mm Aortenklappenprothese wurde bei 14 Patienten implantiert. Die frühe Kontrolluntersuchung fand im Median 8 ± 32 Tage nach der Implantation, die späte 557 ± 204 Tage später statt. Für die in Tabelle 10 dargestellten Messwerte ergaben sich im Vergleich zwischen der Früh- und der Spätkontrolle und auch im Vergleich zu den anderen Prothesentypen keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 10: Dopplerhämodynamik und EOA der Edwards SAPIEN 26 mm Aortenklappenprothese			
n	14		p-Wert
Untersuchung	Früh	Spät	
Zeit nach Implantation, d	8 ± 32	557 ± 204	
v_{\max} , m/s	$1,9 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,5$	0,432
dP_{\max} , mmHg	$14,9 \pm 5,8$	$13,9 \pm 8,0$	0,463
dP_{mean} , mmHg	$9,0 \pm 3,5$	$7,9 \pm 4,1$	0,254
EOA, cm^2	$1,94 \pm 0,60$	$2,0 \pm 0,65$	0,610
$\text{EOA}_{\text{Index}}$, cm^2/m^2	$1,07 \pm 0,4$	$1,11 \pm 0,37$	0,575
DVI	$0,55 \pm 0,12$	$0,58 \pm 0,14$	0,589
AT	$80,4 \pm 8,5$	$80,5 \pm 14,4$	0,450
Die Daten werden dargestellt als Mittelwert \pm SD, ausgenommen Untersuchungszeitpunkt angegeben als Median			

Auch die echokardiographischen Charakteristika, dargestellt in Tabelle 11, nach Implantation einer Edwards SAPIEN- Prothese der Größe 26 mm zeigten sich im Verlauf zwischen der frühen und der späten Kontrolle als stabil. Wie auch bei den Edwards SAPIEN-Prothesen 23 mm ergab sich auch hier ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz von zuerst $76,5 \pm 12,6$ bpm auf später $65,3 \pm 10,2$ bpm.

Zum frühen Untersuchungszeitpunkt wiesen sechs Patienten eine leichte und zwei eine mäßige AR auf. Nach ca. einem Jahr zeigte sich eine Zunahme der AR, sieben Patienten waren von

einer leichten und fünf von einer mäßigen AR betroffen. Von anfänglich sechs Patienten ohne jegliche AR waren letztendlich nur noch zwei Patienten verblieben.

Tabelle 11: Echokardiographische Charakteristika der Edwards SAPIEN 26 mm Aortenklappenprothese			
n	14		p-Wert
Untersuchung	Früh	Spät	
LVEF, %	52,9 ± 12,2	55,4 ± 11,3	0,91
HF, 1/min	76,5 ± 12,6	65,3 ± 10,2	0,006
SV, ml	75,8 ± 21,0	78,9 ± 19,1	0,790
SVI, ml/m ²	42,3 ± 12,8	43,6 ± 12,0	0,657
AR, n (%) keine	6 (42,9)	2 (14,3)	0,17
leichte	6 (42,9)	7 (50)	
mäßige	2 (14,33)	5 (35,7)	
schwere	0 (0)	0 (0)	

4.4 CoreValve 26 mm Aortenklappenprothese

Die CoreValve 26mm Aortenklappenprothese wurde bei 24 Patienten implantiert. Die frühe Kontrolluntersuchung fand im Median 7 ± 2 Tage nach der Implantation, die späte 338 ± 149 Tage später statt. Für die in Tabelle 12 dargestellten Messwerte ergaben sich im Vergleich zwischen der Früh- und der Spätkontrolle keine signifikanten Unterschiede. Wie bereits in Kapitel 4.2 thematisiert, ergeben sich verglichen mit der Edwards SAPIEN 23 mm- Prothese bei der CoreValve- Prothese 26 mm deutlich niedrigere Messwerte für die Maximalgeschwindigkeit, sowie den maximalen und mittleren Gradienten.

Tabelle 12: Dopplerhämodynamik und EOA der Core Valve 26 mm Aortenklappenprothese			
n	24		p-Wert
Untersuchung	Früh	Spät	
Zeit nach Implantation, d	7 ± 2	388 ± 149	
v _{max} , m/s	1,8 ± 0,3 [‡]	1,7 ± 0,4	0,102
dP _{max} , mmHg	13,4 ± 5,1 [‡]	11,9 ± 5,7 [‡]	0,197
dP _{mean} , mmHg	7,8 ± 3,0 [‡]	6,8 ± 3,3 [‡]	0,092
EOA, cm ²	1,83 ± 0,57	1,9 ± 0,53	0,97
EOA _{Index} , cm ² /m ²	1,07 ± 0,33	1,14 ± 0,37	0,052
DVI	0,63 ± 0,16 [#]	0,63 ± 0,15 [#]	1,0
AT	81,5 ± 15,1	82,3 ± 13,9	0,977
Die Daten werden dargestellt als Mittelwert ± SD, ausgenommen Untersuchungszeitpunkt angegeben als Median			
‡ p < 0,05 versus Edwards SAPIEN 23 mm			
# p < 0,05 versus Core Valve 29 mm			

Tabelle 13 zeigt die echokardiographischen Charakteristika nach Implantation der Core Valve-Prothese 26 mm. Im Verlauf des Kontrolljahres ist ein Anstieg der LVEF von $56,1 \pm 12,8$ % auf $61,3 \pm 10,9$ % ($p = 0,03$) zu beobachten. Wie bei den zuvor beschriebenen Klappentypen kam es auch hier zu einer signifikanten Abnahme der Herzfrequenz im Zeitraum zwischen der frühen und der späten Untersuchung ($72,8 \pm 7,1$ bpm vs. $64,3 \pm 11,9$ bpm, $p = 0,02$). Anfänglich zeigten zwölf Patienten eine leichte und drei Patienten eine mäßige AR. Zum späteren Zeitpunkt war bei keinem Patienten eine mäßige Regurgitation mehr nachweisbar, 14 Patienten wiesen eine leichte AR auf, die restlichen zehn Patienten waren nicht betroffen.

Tabelle 13 Echokardiographische Charakteristika der CoreValve 26 mm Aortenklappenprothese			
N	24		p-Wert
Untersuchung	Früh	Spät	
LVEF, %	56,1 ± 12,8	61,3 ± 10,9	0,03
HF, 1/min	72,8 ± 7,1	64,3 ± 11,9	0,02
SV, ml	64,9 ± 16,4	66,8 ± 16,5	0,37
SVI, ml/m ²	38,0 ± 9,6	39,7 ± 10,5	0,351
AR, n (%) keine	9 (37,5)	10 (41,7)	0,21
leichte	12 (50)	14 (58,3)	
mäßige	3 (12,5)	0 (0)	
schwere	0 (0)	0 (0)	

4.5 CoreValve 29 mm Aortenklappenprothese

Eine CoreValve-Prothese 29 mm haben insgesamt 31 Patienten erhalten. Die Kontrollen fanden im Median 7 ± 29 Tage bzw. 366 ± 105 Tage nach Implantation statt. Im Laufe des Kontrolljahres kam es interessanterweise zu einem signifikanten Anstieg der EOA von $1,94 \pm 0,47 \text{ cm}^2$ auf $2,11 \pm 0,42 \text{ cm}^2$ ($p = 0,027$) und des $\text{EOA}_{\text{Index}}$ ($1,07 \pm 0,28 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ vs. $1,12 \pm 0,23 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $p = 0,048$). Die restlichen in Tabelle 14 und 15 dargestellten Parameter stellen sich als stabil dar.

Tabelle 14: Dopplerhämodynamik und EOA der Core Valve 29 mm Aortenklappenprothese			
N	31		p-Wert
Untersuchung	Früh	spät	
Zeit nach Implantation, d	7 ± 29	366 ± 105	
v _{max} , m/s	1,8 ± 0,5 [‡]	1,9 ± 0,5	0,918
dP _{max} , mmHg	14,4 ± 7,8 [‡]	14,8 ± 7,4 [‡]	0,952
dP _{mean} , mmHg	8,3 ± 4,3 [‡]	8,3 ± 3,8	0,873
EOA, cm ²	1,94 ± 0,47	2,11 ± 0,42 [‡]	0,027
EOA _{Index} , cm ² /m ²	1,07 ± 0,28	1,12 ± 0,23	0,048
DVI	0,53 ± 0,13 [§]	0,54 ± 0,08 [§]	0,684
AT	86,0 ± 16,9	82,3 ± 13,8	0,607
Die Daten werden dargestellt als mean ± SD, ausgenommen Untersuchungszeitpunkt dargestellt als Mittelwert			
‡ p < 0,05 versus Edwards SAPIEN 23 mm			
§ p < 0,05 versus Core Valve 26 mm			

Tabelle 15: Echokardiographische Charakteristika der CoreValve 29 mm Aortenklappenprothese			
n	31		p-Wert
Untersuchung	Früh	spät	
LVEF, %	54,1 ± 13,6	52,9 ± 16,2	0,162
HF, 1/min	70,8 ± 14,1	71,1 ± 10,8	0,934
SV, ml	76,6 ± 23,9	80,9 ± 26,1	0,915
SVI, ml/m ²	41,8 ± 11,4	42,4 ± 12,3	0,978
AR, n (%) keine	14 (45,2)	8 (25,8)	0,2
leichte	9 (29)	14 (45,2)	
mäßige	7 (22,6)	8 (25,8)	
schwere	1 (3,2)	1 (3,2)	

4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt wurden in diese Studie 75 Patienten eingeschlossen, bei denen eine perkutane Aortenklappenprothese implantiert wurde. Die Baseline-Daten, die im Median 35 ± 44 Tage vor der Implantation erhoben wurden, sind dargestellt in Tabelle 6 und 7. Die mediane Zeit zwischen der Aortenklappenimplantation und der frühen Nachuntersuchung betrug 7 ± 25 Tage. Die späte Nachuntersuchung fand im Median 378 ± 157 Tage nach der Implantation statt.

Verglichen mit der Baseline-Untersuchung kam es nach der Aortenklappenimplantation bei allen Patienten zu einer signifikanten Verringerung der Maximalgeschwindigkeit v_{\max} (vor TAVI: $3,9 \pm 0,8$ m/s vs. früh: $1,87 \pm 0,43$ m/s), dem mittleren systolischen Druckgradienten (vor TAVI: $42,6 \pm 18,5$ mmHg vs. früh: $8,5 \pm 3,7$ mmHg) und einer Vergrößerung der EOA (vor TAVI: $0,75 \pm 0,29$ cm² vs. früh: $1,88 \pm 0,52$ cm²). Außerdem haben sich die LVEF (vor TAVI: $52,2 \% \pm 14,0$ % vs. früh: $54,9 \% \pm 12,5$ %, $p = -0,023$), und der SVI (vor TAVI: $37,5 \pm 10,9$ ml/m² vs. früh: $40,5 \pm 11,0$ ml/m², $p = -0,046$) nach einer Woche signifikant verbessert und sind über die Zeit bis zur späten Untersuchung stabil geblieben.

Alle relevanten Prothesenparameter blieben zwischen der frühen und der späten Untersuchung unverändert: Die Maximalgeschwindigkeit (siehe Abbildung 22), der mittlere Druckgradient (siehe Abbildung 23), der Doppler Velocity Index und die Akzelerationszeit.

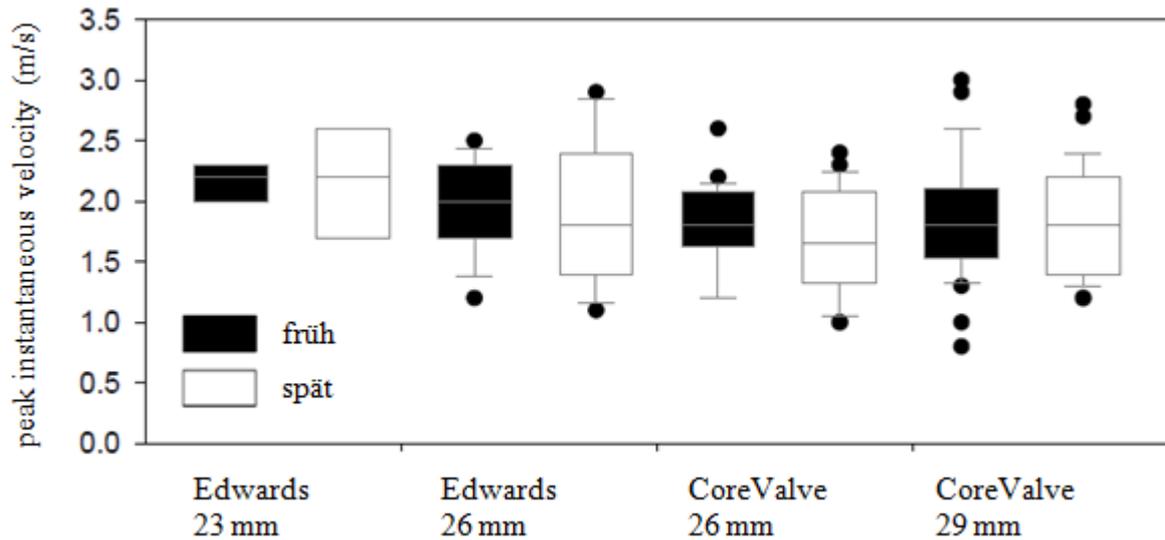


Abbildung 22: Maximalgeschwindigkeit (v_{\max}) nach TAVI

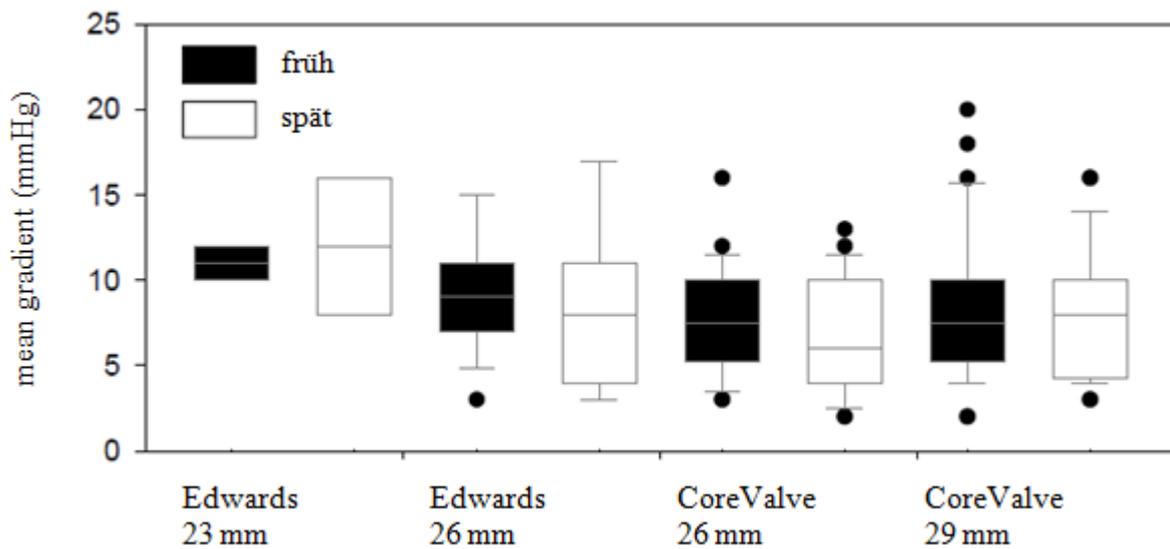


Abbildung 23: Mittlerer Druckgradient (dp_{mean}) nach TAVI

Hochgerechnet auf alle Patienten konnten wir einen signifikanten Anstieg der EOA ($1,88 \pm 0,52 \text{ cm}^2$ vs. $2,0 \pm 0,51 \text{ cm}^2$, $p = 0,024$) (siehe Abbildung 24) und des $\text{EOA}_{\text{Index}}$ ($1,06 \pm 0,32 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ vs. $1,11 \pm 0,31$, $p = < 0,05$) (siehe Abbildung 25) beobachten. Diese Entwicklung, die bei allen Klappenprothesen zu verzeichnen ist, zeigt sich am stärksten ausgeprägt und signifikant bei der CoreValve-Klappenprothese der Größe 29 mm: EOA (früh: $1,94 \pm 0,47 \text{ cm}^2$ vs spät: $2,11 \pm 0,42 \text{ cm}^2$, $p = 0,027$) und $\text{EOA}_{\text{Index}}$ (früh: $1,07 \pm 0,28 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ vs. spät: $1,12 \pm 0,23 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $p = 0,048$).

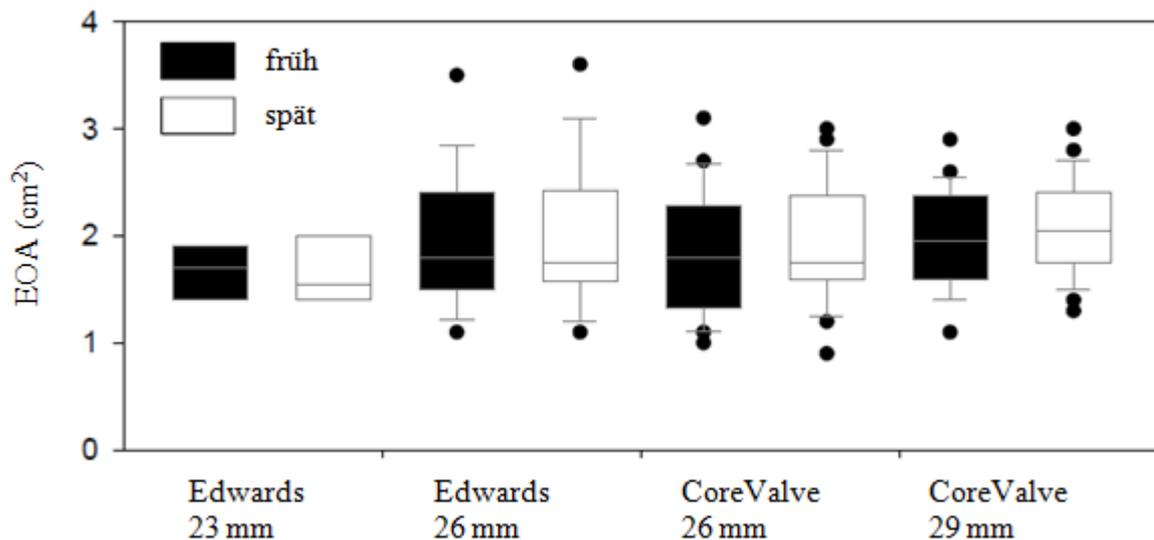


Abbildung 24: EOA nach TAVI

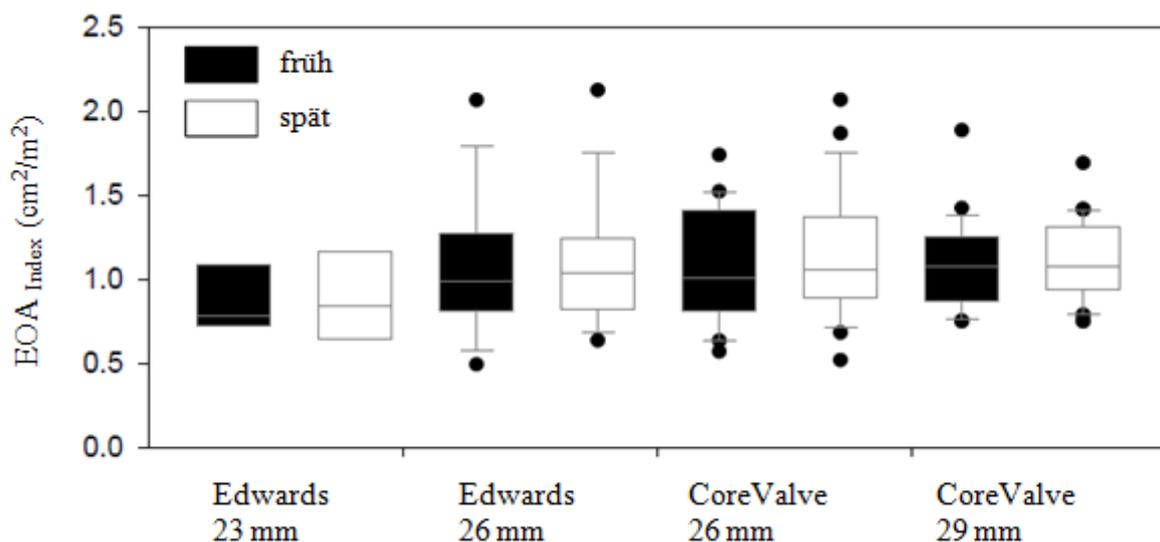


Abbildung 25: $\text{EOA}_{\text{Index}}$ nach TAVI

Die Inzidenz von schwerem PPM ($EOA_{\text{Index}} < 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) mit postoperativ schlechterer Prognose war in unserer Studie sehr gering ausgeprägt und kommt bei vier Patienten, das entspricht 5,3 %, vor (1).

In Tabelle 16 sind die hämodynamischen Parameter aller Klappenprothesen zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 16: Dopplerhämodynamik und EOA aller Aortenklappenprothesen			
n	75		p-Wert
Untersuchung	Früh	spät	
Zeit nach Implantation, d	7 ± 25	378 ± 157	
v_{max} , m/s	1,87 ± 0,43	1,82 ± 0,48	> 0,05
dP_{max} , mmHg	14,6 ± 6,6	14,2 ± 7,7	> 0,05
dP_{mean} , mmHg	8,5 ± 3,7	8,1 ± 4,2	> 0,05
EOA, cm^2	1,88 ± 0,52	2,0 ± 0,51	< 0,024
EOA_{Index} , cm^2/m^2	1,06 ± 0,32	1,11 ± 0,31	< 0,05
DVI	0,57 ± 0,14	0,57 ± 0,12	> 0,05
AT	82,6 ± 15,0	82,3 ± 13,3	> 0,05
Die Daten werden dargestellt als Mittelwert ± SD, ausgenommen Untersuchungszeitpunkt als Median			

Die in Tabelle 17 dargestellten Charakteristika zeigen sich zwischen der frühen und der späten Kontrolle als stabil, allein bei der Herzfrequenz ist ein signifikanter Abfall von $73,2 \pm 12,7 \text{ bpm}$ auf $67,6 \pm 11,3 \text{ bpm}$ zu verzeichnen.

Tabelle 17: Echokardiographische Charakteristika aller Klappenprothesen			
n	75		p-Wert
Untersuchung	Früh	spät	
LVEF, %	54,9 ± 12,5	56,5 ± 13,6	
HF, l/min	73,2 ± 12,7	67,6 ± 11,3	< 0,05
SV, ml	72,0 ± 20,6	75,4 ± 22,2	0,4
SVI, ml/m ²	40,5 ± 11,0	41,7 ± 11,4	0,45
AR, n (%) keine	31 (41,3)	21 (28)	0,2
leichte	29 (38,7)	40 (53,4)	
mäßige	14 (18,7)	13 (17,3)	
schwere	1 (1,3)	1 (1,31)	

5. Diskussion

Diese Arbeit ist nach unserem Wissen die erste, die eine intra-individuelle Nachbeobachtung von interventionell implantierten Aortenklappenprothesen über mindestens ein Jahr durchgeführt hat. Dafür wurden 75 Patienten untersucht, die eine von zwei neuen transkutan implantierbaren Klappenprothesen von Edwards SAPIEN oder Core Valve implantiert bekommen haben.

Die Hauptergebnisse dieser Arbeit sind wie folgt zusammenzufassen:

Erstens, Edwards SAPIEN- und Core Valve-Prothesen haben sehr gute hämodynamische Eigenschaften und Öffnungsflächen unmittelbar und über mindestens ein Jahr nach Implantation. Im Vergleich zu chirurgisch implantierten biologischen Aortenklappenprothesen (1), (47), zeigen diese TAVI-Prothesen tendenziell niedrigere mittlere Gradienten und maximale Geschwindigkeiten. Zusätzlich ist die kalkulierte Öffnungsfläche dieser neuen Klappenprothesen vergleichbar mit den chirurgisch implantierten Klappen.

Zweitens, die Prävalenz von PPM, eine bedeutsame Komplikation von herzchirurgischen Prothesen mit Auswirkungen auf die Gesamtmortalität und Morbidität kam in der vorliegenden Kohorte nur selten vor (5,3%). Diese Inzidenz ist etwa halb so häufig wie es bei chirurgisch implantierten Aortenklappenprothesen zu erwarten ist (40).

Drittens, es zeigt sich eine signifikante Abnahme der Mitralklappeninsuffizienz.

5.1 Hämodynamik

Für eine adäquate Interpretation der Dopplerdaten in dem Zeit-Intervall zwischen den unmittelbar post-interventionellen Messungen und den Untersuchungen nach einem Jahr ist die exakte Beurteilung der linksventrikulären Hämodynamik essentiell. Hier muss nicht nur die LVEF, sondern vor allem das Schlagvolumen berücksichtigt werden (48), (49). Denn die Bestimmung der LVEF alleine reicht nicht aus, um eine sog. „paradoxical low-flow“ Situation auszuschließen. Die paradoxical-low-flow, low-gradient-Situation zeichnet sich durch eine erhaltene LVEF bei reduziertem SVI aus. Die LVEF gibt lediglich das Verhältnis des Schlagvolumens zum enddiastolischen Volumen an. Dieses Volumen ist aber gerade bei kleinen hypertrophierten Ventrikeln, wie es häufig ist bei Patienten mit AS, gering, so dass das absolute Schlagvolumen reduziert sein kann, obwohl das Verhältnis -also die LVEF -noch normal ist (50). Die Bestimmung des Schlagvolumens ist für die Beurteilung der flussabhängigen Gradienten sehr wichtig.

In unserer Studie kam es zu einem Anstieg des SVI unmittelbar nach der TAVI-Prozedur, danach blieb der SVI über ein Jahr in einem normalen, physiologischen Bereich ($SVI > 40 \text{ ml/m}^2$) stabil. Interessanterweise kam es nach TAVI zu einer signifikanten Abnahme der Herzfrequenz bei im Verlauf unverändertem SVI (HF früh $73,2 \pm 12,7 \text{ bpm}$, HF spät $67,6 \pm 11,3 \text{ bpm}$, $p < 0,05$). Trotzdem ist ein Vergleich der Hämodynamik der Patienten in unserer Studie möglich.

Während der Klappenimplantation wird die meist stark verkalkte und destruierte Aortenklappe während der Ballon-Valvuloplastie in die Wand gedrückt. Die native Klappe wird beim TAVI im Gegensatz zum chirurgischen Vorgehen nicht entfernt und bleibt in situ. Obwohl die native Klappe bei TAVI nicht entfernt wird, zeigen unsere Daten, dass neue Typen von Klappenprothesen eine sehr gute Hämodynamik aufweisen. Offensichtlich ist das Prinzip des

Nicht-Entfernen der kalzifizierten, nativen Aortenklappe aus hämodynamischer Sicht akzeptabel.

Andere Publikationen zu interventionell implantierten Klappen zeigen eine Abnahme der EOA von ca. $0,06 \text{ cm}^2$ pro Jahr und einen jährlichen Anstieg der Gradienten um ca. $3,8 \%$ (51). Ähnliche Veränderungen zeigen auch die chirurgisch implantierten Klappenprothesen mit einem jährlichen Anstieg der Gradienten um $0,6 \text{ mmHg}$ pro Jahr (52). Im Gegensatz zu diesen Daten konnten wir zeigen, dass es bei unseren Patienten weder zu einer Zunahme der Gradienten noch einer Abnahme der EOA nach einem Jahr kam, sondern interessanterweise zu einer Zunahme der EOA von ca. $0,12 \text{ cm}^2$ pro Jahr 12 Monate nach TAVI im Vergleich zur initialen Messung direkt nach TAVI. Dies ist nicht leicht zu erklären, wir vermuten dabei auch keine reelle Zunahme der Klappenöffnungsfläche.

Wie bereits beschrieben, kann es bei der Berechnung der EOA durch den überproportionalen Einfluss des LVOT-Diameters leicht zu fehlerhaften Ergebnissen kommen. Im Rahmen dieser Studie wurde deswegen patientenindividuell für alle Berechnungen der EOA der LVOT-Diameter verwendet, der mittels TEE vor TAVI gemessen wurde. Damit sollten Abweichungen der Öffnungsfläche allein aufgrund der Messvariation des LVOT-Diameters ausgeschlossen werden.

Insbesondere unter diesem Gesichtspunkt ist die beschriebene Zunahme der EOA im Verlauf der Nachbetrachtung eher als eine Art „Pseudozunahme“ zu werten, die sich aus dem als konstant angenommenen LVOT ergibt. Wahrscheinlich kommt es nach TAVI zu einer Verkleinerung des LVOT, beispielsweise durch die Stentmaschen an sich bzw. deren Epithelialisierung oder Formveränderung des LVOT, die aufgrund der Form der CoreValve-Prothese in diesen Fällen besonders ausgeprägt ist. Wenn der eigentliche LVOT also kleiner ist als der, den wir in der Berechnung für die EOA verwendet haben, führt dies in der Kontinuitätsgleichung zu einer „Pseudozunahme“ der EOA.

Die Dopplergradienten, Akzelerationszeiten und der DVI bleiben über den Untersuchungszeitraum konstant. Das dimensionslose DVI klammert den LVOT-Diameter als eine potentielle Fehlerquelle bei der Bestimmung der Funktion von Aortenklappenprothesen aus (9). Diese Tatsache unterstützt unsere Annahme, dass die Zunahme der EOA eher rein rechnerisch zustande kommt und in der Realität nicht existiert. Der DVI erscheint daher bei TAVI Patienten der geeignetere Parameter zur Beurteilung der Prothesenfunktion zu sein.

Die Bestimmung dieser relevanten Parameter - EOA und DVI - zur Beurteilung der Prothesenfunktion basieren beide auf den Geschwindigkeiten, die im LVOT und im Bereich der Prothese gemessen werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt zur Bestimmung dieser Geschwindigkeiten ist die korrekte und vergleichbare Positionierung des pw-Dopplers. Es ist in der Arbeit von Shames et al. beschrieben worden, dass es zu Änderungen des pw-Doppler-Signals in Abhängigkeit zur Lokalisation des Sample Volumes in Bezug zur Klappenprothese kommt (53). Bei zu naher Positionierung des Sample Volumes am Stent kommt es zu einer Fluss-Akzeleration, was wiederum zu einer Überschätzung der EOA führen kann.

Das Ziel unserer Arbeit war der Vergleich der frühen und späten Hämodynamik nach TAVI; aus diesem Grunde haben wir das pw-Doppler Sample Volume stets an derselben Position angelegt. Dies erlaubte, die Verlaufsbeobachtungen unabhängig von den oben genannten Einschränkungen zu machen. Wir stimmen den Beobachtungen von Shames et al zu, dass eine exakte Bestimmung der pw-Doppler-Signale extrem wichtig ist.

In Zukunft muss für die Beurteilung der TAVI-Aortenklappenprothesen ein Konsens der echokardiografischen und kardiologischen Fachgesellschaften gefunden werden, um einheitliche Messalgorithmen und –definitionen zu finden.

5.2 Mitralklappeninsuffizienz

In dieser Studie konnte eine signifikante Abnahme der Mitralinsuffizienz nach einem Jahr im Vergleich zur unmittelbar post-interventionellen Echokardiografie dokumentiert werden. Bei 14 Patienten (= 18.7 %) kam es sogar zur kompletten Rückbildung der Mitralklappeninsuffizienz nach einem Jahr. Besonders ausgeprägt war dies bei Patienten, die eine CoreValve-Prothese erhalten haben. Diese Beobachtung steht den Daten von Giordana et al (54), De Chiara (55) und Tzikas (56) entgegen, die alle keine Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz nach CoreValve Implantation gefunden haben. Die meisten Studien haben jedoch die Mitralklappeninsuffizienz nach Edwards-Klappen-Implantation untersucht (54), (57), (58). Da wir keine Abnahme der linksventrikulären Diameter gefunden haben, gehen wir davon aus, dass die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz am ehesten als Folge der akuten Nachlastsenkung zu sehen ist.

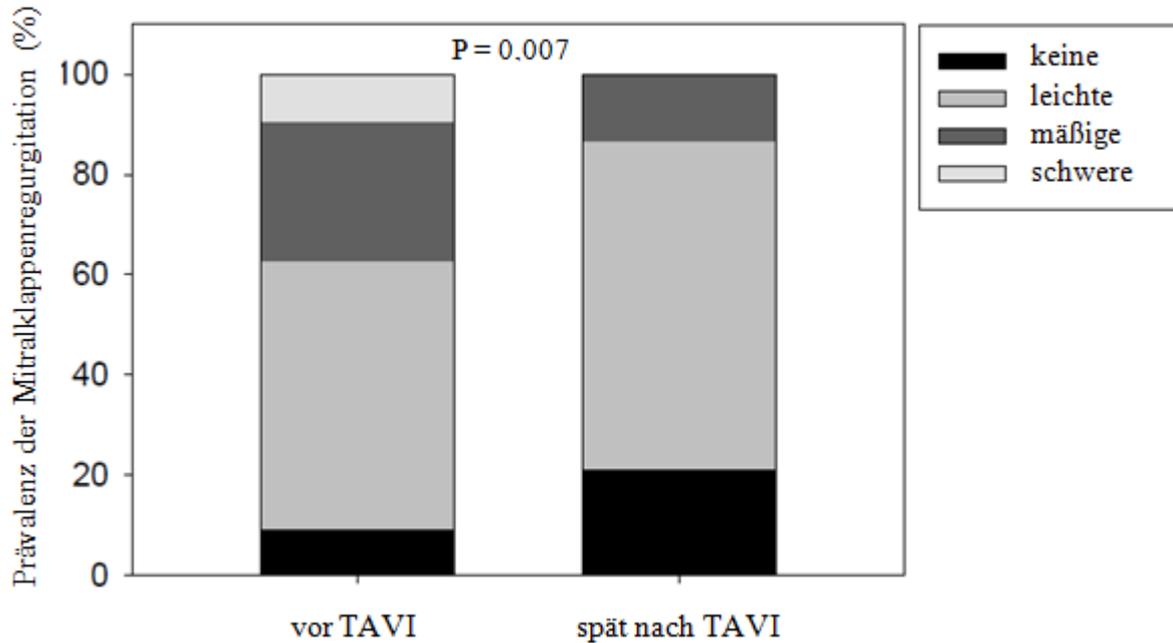


Abbildung 26: Prävalenz der Mitralklappenregurgitation vor und nach TAVI

5.3 Aortenklappeninsuffizienz

Neben der transvalvulären Insuffizienz von Bioprothesen kann es v.a. bei den TAVI-Aortenklappenprothesen zur paravalvulären Insuffizienz kommen. Wir haben nur einen Fall von schwerer paravalvulärer Aortenklappeninsuffizienz dokumentiert. Hier handelte es sich um eine CoreValve 29 mm - Prothese.

Die Graduierung der paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz ist schwierig, da der Jet oft exzentrisch verläuft und damit die klassischen Beurteilungsverfahren nicht validiert sind. Oft ist durch eine Kalzifizierung des Anulus, eine Malposition der Klappe oder eine zu geringe Größe der Prothese im Verhältnis zum Klappenring die Form des Regurgitationsjets auch halbmondförmig. In Zukunft könnte die Messung der Vena contracta mittels 3D-Echokardiografie durchgeführt werden. Dies wurde bereits in einer kürzlich veröffentlichten Studie durchgeführt (46). Eine Limitation unserer Studie ist auch, dass wir keine TEE oder 3D Echokardiografie im Verlauf durchgeführt haben, um die post-interventionelle Aorteninsuffizienz exakter zu quantifizieren. Die TEE hat eine bessere Sensitivität und Spezifität für die Diagnostik von Aorten- und Mitralklappeninsuffizienzen, v. a. bei Patienten, die eine schlechte Schallbarkeit von transthorakal aufweisen (1), (59). Wir haben in dieser Studie einen

integrativen Ansatz für die Beurteilung der Aortenklappeninsuffizienz verwendet, bei dem wir neben visuellen Kriterien auch quantitative Methoden eingesetzt haben: Im Falle einer holodiastolischen Flussumkehr in der thorakalen und abdominalen Aorta wurde von einer mindestens mittelgradigen Aortenklappeninsuffizienz ausgegangen (1).

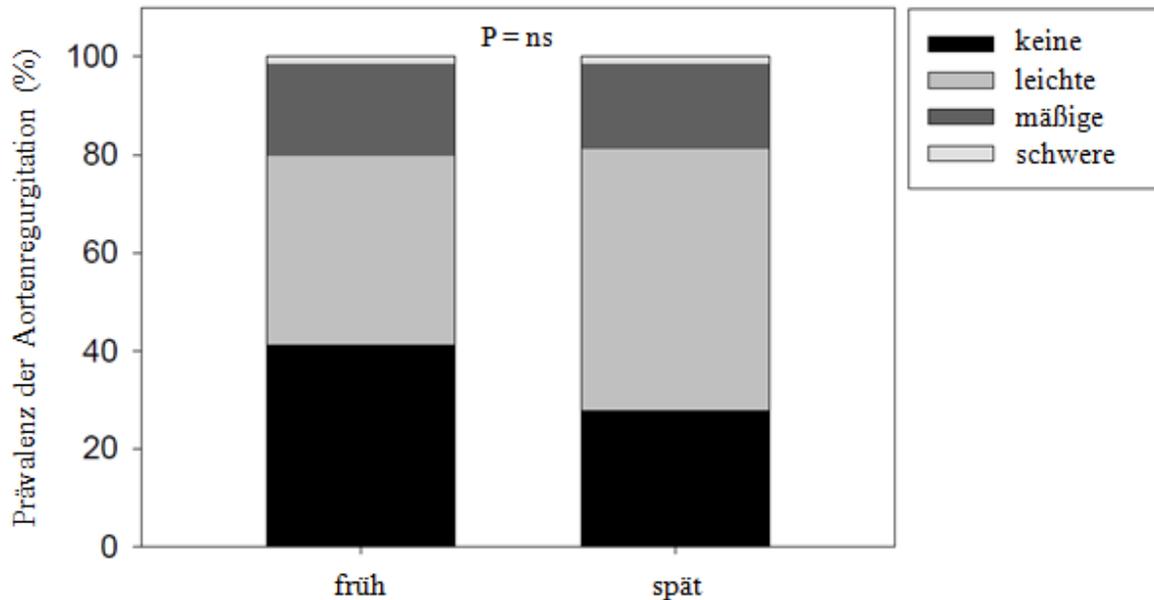


Abbildung 27: Prävalenz der Aortenklappenregurgitation nach TAVI

5.4 Limitationen dieser Studie

Zunächst ist anzumerken, dass in diese Arbeit nur Patienten eingeschlossen wurden, die nach einem Jahr noch am Leben waren. Hieraus lässt sich ein potentieller Selektions-Bias ableiten. Wir können nicht ausschließen, dass es bei den verstorbenen Patienten zu einer frühen Klappendegeneration gekommen ist. In unserer Kohorte sind 18 von 99 Patienten verstorben. Wir haben eine Analyse der Todesursachen dieser Patienten vorgenommen und konnten in den vorliegenden Daten keine Evidenz für eine valvuläre Problematik erkennen.

6. Zusammenfassung

Bei der AS handelt es sich um das häufigste therapiebedürftige Klappenitium der industrialisierten Länder der Welt. Durch TAVI bietet sich auch für inoperable oder Risiko-Patienten mit symptomatischer AS eine effektive Therapie. Dafür stehen aktuell v.a. zwei bioprothetische Aortenklappenprothesen zur Verfügung: die Edwards SAPIEN-Prothese und die CoreValve-Prothese. Diese neuen Typen von Klappenprothesen zeigen eine sehr gute Hämodynamik unmittelbar nach Implantation sowie anhaltend ein Jahr nach TAVI bei stabilen Klappenöffnungsflächen. Es kam nach einem Jahr zu keiner Abnahme der Klappenöffnungsfläche. Des Weiteren kam es zu einer anhaltenden Zunahme des Schlagvolumens und einer Abnahme der Mitralklappeninsuffizienz. Eine relevante Prävalenz oder Zunahme einer postinterventionellen Aortenklappeninsuffizienz war nicht zu verzeichnen. Außerdem war der Anteil von schwerem PPM geringer als bei SAVR zu erwarten wäre. Insgesamt gibt es keinen Anhalt für eine Degeneration der TAVI-Aortenklappenprothesen innerhalb der ersten zwölf Monate nach TAVI.

7. Literaturverzeichnis

1. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, Khandheria BK, Levine RA, Marx GR, Miller FA, Jr., Nakatani S, Quinones MA, Rakowski H, Rodriguez LL, Swaminathan M, Waggoner AD, Weissman NJ, Zabalgoitia M. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2009;22(9):975-1014; quiz 82-4. Epub 2009/09/08.
2. Michels G JN. *Notfallsonographie* 2014.
3. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal.* 2003;24(13):1231-43. Epub 2003/07/02.
4. 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. Journal of the American College of Cardiology.* 1997;29(3):630-4. Epub 1997/03/01.
5. Christen T LR, Trindade PT. Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen. *Schweiz Med Forum.* 2006;6:626-32.
6. Herold G. *Innere Medizin* 2012.
7. Palta S PA, Gill KS, Pai RG,. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation.* 2000;101: 2497-502.
8. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation.* 1997;95(9):2262-70. Epub 1997/05/06.
9. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M, American Society of E, European Association of E. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(1):1-23; quiz 101-2.
10. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung 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)]. *Giornale italiano di cardiologia* (2006). 2013;14(3):167-214. Epub 2013/03/12. Linee guida per il trattamento delle valvulopatie (versione 2012). Task Force congiunta per il Trattamento delle Valvulopatie della Società Europea di Cardiologia (ESC) e dell'Associazione Europea di Chirurgia Cardiotoracica (EACTS).
11. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, 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. 2008 focused

- update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(13):e1-142. Epub 2008/10/14.
12. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *The New England journal of medicine*. 2000;343(9):611-7. Epub 2000/08/31.
 13. Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Barwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mugge A, Schafers HJ, Flachskampf FA. [Aortic stenosis]. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2006;95(11):620-41. Epub 2006/10/24. Klappenvitien im Erwachsenenalter.
 14. Roques F, Nashef SA, Michel P. Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in the 1990s: lessons from the EuroSCORE pilot program. *The Journal of heart valve disease*. 2001;10(5):572-7; discussion 7-8. Epub 2001/10/18.
 15. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012;41(4):734-44; discussion 44-5. Epub 2012/03/02.
 16. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1960;40:744-62. Epub 1960/12/01.
 17. Conti V, Lick SD. Cardiac surgery in the elderly: indications and management options to optimize outcomes. *Clinics in geriatric medicine*. 2006;22(3):559-74. Epub 2006/07/25.
 18. Reinohl J, Kaier K, Reinecke H, Schmoor C, Frankenstein L, Vach W, Cribier A, Beyersdorf F, Bode C, Zehender M. Effect of Availability of Transcatheter Aortic-Valve Replacement on Clinical Practice. *The New England journal of medicine*. 2015;373(25):2438-47. Epub 2015/12/18.
 19. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: a European experience. *Current problems in cardiology*. 2007;32(11):609-61. Epub 2007/11/03.
 20. Meinertz T, Hamm C, Schlensak C, Fleck E, Cremer J, Stiller B, Schmaltz AA, Wegscheider K, Friede T, Heinemann M. *Deutscher Herzbericht 2016: 28. Bericht/Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland: Deutsche Herzstiftung; 2017.*
 21. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8. Epub 2002/12/11.
 22. Goncalves A, Solomon SD. Mitral regurgitation in transcatheter aortic valve replacement: the complexity of multivalvular disease. *Circulation*. 2013;128(19):2101-3. Epub 2013/10/04.
 23. Gaede L, Blumenstein J, Kim WK, Liebetrau C, Dorr O, Nef H, Hamm C, Elsasser A, Mollmann H. Trends in aortic valve replacement in Germany in 2015: transcatheter versus isolated surgical aortic valve repair. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2017;106(6):411-9. Epub 2017/01/13.
 24. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjogren J, Mas PT, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Revista española de cardiología (English ed)*. 2018;71(2):110. Epub 2018/02/10.
 25. Rodes-Cabau J. Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nature reviews Cardiology*. 2012;9(1):15-29. Epub 2011/11/16.

26. Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, Webb JG. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation*. 2006;114(6):591-6. Epub 2006/08/02.
27. Rodes-Cabau J, Gutierrez M, Bagur R, De Larocheiliere R, Doyle D, Cote M, Villeneuve J, Bertrand OF, Larose E, Manazzoni J, Pibarot P, Dumont E. Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(20):1988-99. Epub 2011/05/14.
28. Liang M, Devlin G, Pasupati S. The incidence of transcatheter aortic valve implantation-related heart block in self-expandable Medtronic CoreValve and balloon-expandable Edwards valves. *The Journal of invasive cardiology*. 2012;24(4):173-6. Epub 2012/04/06.
29. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009;119(7):1034-48. Epub 2009/02/25.
30. 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. *The New England journal of medicine*. 2010;363(17):1597-607. Epub 2010/10/22.
31. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2011;364(23):2187-98. Epub 2011/06/07.
32. Hamm CW, Mollmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler G, 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): in-hospital outcome. *European heart journal*. 2014;35(24):1588-98. Epub 2013/09/12.
33. Mohr FW, Holzhey D, Mollmann H, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler G, Walther T, Beyersdorf F, Bohm M, Heusch G, Funkat AK, Meinertz T, Neumann T, Papoutsis K, Schneider S, Welz A, Hamm CW. The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13 680 patients with aortic valve disease. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2014. Epub 2014/08/01.
34. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine*. 2016;374(17):1609-20. Epub 2016/04/05.
35. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Jr., Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *The New England journal of medicine*. 2014;370(19):1790-8. Epub 2014/04/01.
36. K.-H. Kuck HE, H.R. Figull, M. Haude, H. Katus, H. Möllmann, C.K. Naber, H. Schunkert, H. Thiele, C. Hamm. Qualitätskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI) - Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologe*. 2014.
37. Martinez-Selles M, Bramlage P, Thoenes M, Schymik G. Clinical significance of conduction disturbances after aortic valve intervention: current evidence. *Clinical research in cardiology : official*

journal of the German Cardiac Society. 2015;104(1):1-12. Epub 2014/07/06.

38. Sinning JM, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Adenauer V, Lema Cachiguango SJ, Scheer AC, Hausen S, Sedaghat A, Ghanem A, Muller C, Grube E, Nickenig G, Werner N. Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(13):1134-41. Epub 2012/03/24.

39. Wilkenshoff U, Kruck I. *Handbuch der Echokardiographie*. 5. ed: Thieme; 2011.

40. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RL, Pibarot P, Mack MJ, Takkenberg JJ, Bogers AJ, Kappetein AP. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *European heart journal*. 2012;33(12):1518-29. Epub 2012/03/13.

41. Nickenig G. *Praktische Echokardiographie - Herzfunktion* November 2015.

42. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 1989;2(5):358-67. Epub 1989/09/01.

43. Kunert M, Ulbricht LJ. *Praktische Echokardiographie: Lehrbuch und CD-ROM mit Video-Atlas* 2010.

44. Stahli BE, Gebhard C, Falk V, Corti R, Jenni R, Tanner FC. Regurgitation after Edwards SAPIEN valve implantation: truly paravalvular or 'supra-skirtal'? *European heart journal*. 2013;34(16):1214. Epub 2012/09/20.

45. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan KL, Goncalves A, Hahn RT, Keane MG, La Canna G, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Silvestry FE, Vanoverschelde JL, Gillam LD. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *European heart journal*. 2011;32(17):2189-214. Epub 2011/09/03.

46. Goncalves A, Almeria C, Marcos-Alberca P, Feltes G, Hernandez-Antolin R, Rodriguez E, Cardoso JC, Macaya C, Zamorano JL. Three-dimensional echocardiography in paravalvular aortic regurgitation assessment after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(1):47-55. Epub 2011/10/04.

47. Rosenhek R, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Normal values for Doppler echocardiographic assessment of heart valve prostheses. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(11):1116-27. Epub 2003/11/11

48. Ren JF, Chandrasekaran K, Mintz GS, Ross J, Pennock RS, Frankl WS. Effect of depressed left ventricular function on hemodynamics of normal St. Jude Medical prosthesis in the aortic valve position. *The American journal of cardiology*. 1990;65(15):1004-9. Epub 1990/04/15.

49. Baumgartner H, Khan S, DeRobertis M, Czer L, Maurer G. Effect of prosthetic aortic valve design on the Doppler-catheter gradient correlation: an in vitro study of normal St. Jude, Medtronic-Hall, Starr-Edwards and Hancock valves. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19(2):324-32. Epub 1992/02/01.

50. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007;115(22):2856-64. Epub 2007/05/30.

51. Gurvitch R, Wood DA, Tay EL, Leipsic J, Ye J, Lichtenstein SV, Thompson CR, Carere RG, Wijesinghe N, Nietlispach F, Boone RH, Lauck S, Cheung A, Webb JG. Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort.

Circulation. 2010;122(13):1319-27. Epub 2010/09/15.

52. Kulik A, Masters RG, Bedard P, Hendry PJ, Lam BK, Rubens FD, Mesana TG, Ruel M. Postoperative lipid-lowering therapy and bioprosthesis structural valve deterioration: justification for a randomised trial? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2010;37(1):139-44. Epub 2009/08/14.
53. Shames S, Koczo A, Hahn R, Jin Z, Picard MH, Gillam LD. Flow characteristics of the SAPIEN aortic valve: the importance of recognizing in-stent flow acceleration for the echocardiographic assessment of valve function. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(6):603-9. Epub 2012/03/20.
54. Giordana F, Capriolo M, Frea S, Marra WG, Giorgi M, Bergamasco L, Omede PL, Sheiban I, D'Amico M, Bovolo V, Salizzoni S, La Torre M, Rinaldi M, Marra S, Gaita F, Morello M. Impact of TAVI on mitral regurgitation: a prospective echocardiographic study. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2013;30(3):250-7. Epub 2012/11/30.
55. De Chiara B, Moreo A, De Marco F, Musca F, Oreglia J, Lobiati E, Bruschi G, Belli O, Mauri F, Klugmann S. Influence of CoreValve ReValving System implantation on mitral valve function: an echocardiographic study in selected patients. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2011;78(4):638-44. Epub 2011/08/02.
56. Tzikas A, Piazza N, van Dalen BM, Schultz C, Geleijnse ML, van Geuns RJ, Galema TW, Nuis RJ, Otten A, Gutierrez-Chico JL, Serruys PW, de Jaegere PP. Changes in mitral regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2010;75(1):43-9. Epub 2009/09/10.
57. Samim M, Stella PR, Agostoni P, Kluin J, Ramjankhan F, Sieswerda G, Budde R, der Linden M, Hillaert M, van Herwerden L, Doevendans PA, van Belle E. Transcatheter aortic implantation of the Edwards-SAPIEN bioprosthesis: insights on early benefit of TAVI on mitral regurgitation. *International journal of cardiology*. 2011;152(1):124-6. Epub 2011/08/16.
58. Osten MD, Feindel C, Greutmann M, Chamberlain K, Meineri M, Rubin B, Mezody M, Ivanov J, Butany J, Horlick EM. Transcatheter aortic valve implantation for high risk patients with severe aortic stenosis using the Edwards Sapien balloon-expandable bioprosthesis: a single centre study with immediate and medium-term outcomes. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2010;75(4):475-85. Epub 2009/11/26.
59. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11(4):307-32. Epub 2010/05/04.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Eyleen Borowsky, geb. Pflug, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Echokardiographische Langzeitbeurteilung der Funktion von perkutan implantierten Aortenklappenprothesen bei hochgradiger Aortenklappenstenose“

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) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultate (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

Eyleen Borowsky

9. Lebenslauf

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

10. Publikationsliste

Echocardiography.2014 Mar;31(3):302-10. doi: 10.1111/echo.12358

Long-Term Doppler Hemodynamics and Effective Orifice Areas of Edwards SAPIEN and Medtronic Core Valve Prostheses after TAVI

Spethmann S, Dreger H, Baldenhofer G, Pflug E, Sanad W, Stangl V, Baumann G, Grubitzsch H, Sander M, Stangl K, Laule M, Knebel F.

PMID:24111700

11. Posterpräsentation

Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2013:

Doppler hemodynamics and effective orifice areas of Edwards SAPIEN and Core Valve prostheses one year after TAVI

S. Spethmann, E. Pflug, H. Dreger, G. Baldenhofer, W. Sanad, V. Stangl, G. Baumann, K. Stangl, M. Laule, F. Knebel

Poster 709.Clin Res Cardiol 102, Suppl 1, April 2013

12. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Eyleen Borowsky, geb. Pflug, hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

S. Spethmann, E. Pflug, H. Dreger, G. Baldenhofer, W. Sanad, V. Stangl, G. Baumann, K. Stangl, M. Laule, F. Knebel

Long-Term Doppler Hemodynamics and Effective Orifice Areas of Edwards SAPIEN and Medtronic CoreValve Prostheses after TAVI.

Echocardiography.2014 Mar;31(3):302-10. doi: 10.1111/echo.12358, PMID:24111700

Beitrag im Einzelnen: - Datenanalyse und Dateninterpretation

- Ausarbeitung und Revision des Manuscriptes

Eyleen Borowsky, geb. Pflug, hatte folgenden Anteil an der folgenden Posterpräsentation:

Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2013:

S. Spethmann, E. Pflug, H. Dreger, G. Baldenhofer, W. Sanad, V. Stangl, G. Baumann, K. Stangl, M. Laule, F. Knebel

Doppler hemodynamics and effective orifice areas of Edwards SAPIEN and CoreValve prostheses one year after TAVI.

Poster 709.Clin Res Cardiol 102, Suppl 1, April 2013

Beitrag im Einzelnen: - Datenanalyse und Dateninterpretation

- Ausarbeitung und Revision des Posters

Datum

PD Dr. med. Sebastian Spethmann

Datum

Eyleen Borowsky

13. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Gert Baumann bzw. Herrn Prof. Karl Stangl, dem Leiter der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der Charité Berlin, dass ich unter seiner Leitung diese Studie durchführen konnte.

Ich danke meinem Betreuer, Herrn PD Dr. Sebastian Spethmann, für seine ausgezeichnete Betreuung und die ständige konstruktive Hilfs- und Diskussionsbereitschaft.

Außerdem danke ich Herrn Andreas Jäger dafür, dass er für mich die computertechnischen Voraussetzungen für die Erstellung dieser Arbeit geschaffen hat.

Ich bedanke mich bei meinem Ehemann, Fyrango Borowsky, und meiner Familie für ihre Unterstützung, die Geduld und Liebe.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Simone und Steffen Pflug. Sie stehen mir immer bedingungslos zur Seite und haben mich stets motiviert, meine Dissertation zu vollenden. Ihnen beiden möchte ich diese Arbeit widmen.

Danke!