

Aus der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Veränderungen der Mitralklappenannulusgeometrie nach
transkatheter Aortenklappenersatz in der 3D Echokardiographie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dustin Greve
aus Lüdenscheid

Datum der Promotion: 18.09.2020

Vorwort

Die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Ergebnisse wurden vorab zur Veröffentlichung eingereicht im *Journal of Cardiac Surgery*.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildungsverzeichnis | 5 |
| Tabellenverzeichnis | 5 |
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| Zusammenfassung | 7 |
| Abstract | 9 |
| 1 Einleitung | 10 |
| 1.1 Anatomie der Aortenklappe | 10 |
| 1.2 Aortenklappenstenose | 11 |
| 1.3 Aortenklappenersatz | 13 |
| 1.4 Transkatheter Aortenklappenersatz (TAVI) | 15 |
| 1.5 Anatomie der Mitralklappe | 17 |
| 1.6 Topographie von Aorten- und Mitralklappe in der Ventilebene | 18 |
| 1.7 Mitralklappeninsuffizienz | 19 |
| 1.8 Bildgebung von Aortenklappe und Mitralklappe | 21 |
| 1.9 Hintergrund der Studie | 22 |
| 2 Fragestellung | 23 |
| 3 Methoden | 24 |
| 3.1 Studienkohorte | 24 |
| 3.2 TAVI-Prozedur und echokardiographische Untersuchung | 25 |
| 3.3 Rekonstruktion und Vermessung des Mitralklappenannulus | 27 |
| 3.4 Datenerhebung | 29 |
| 3.5 Statistische Analyse | 30 |
| Transformation der Rohdaten | 30 |
| Datenanalyse | 32 |
| Subgruppen | 32 |
| 3.6 Literaturrecherche und elektronische Datenverarbeitung | 32 |
| 3.7 Rechtliches | 33 |
| 4 Ergebnisse | 34 |
| 4.1 Studienkohorte | 34 |
| 4.2 Parameter der Mitralklappenannulusgeometrie | 36 |
| 4.3 Subgruppenanalyse | 40 |

| | |
|---|----|
| Balloonexpandierte vs. selbstexpandierende Aortenklappenprothesen | 40 |
| Oversizing | 42 |
| Weitere Subgruppen | 43 |
| 4.4 Einfluss auf die Mitralklappenfunktion | 44 |
| 5 Diskussion | 46 |
| 5.1 Studienkohorte | 46 |
| 5.2 Veränderungen der Mitralklappenannulusgeometrie nach TAVI | 46 |
| 5.3 Subgruppen | 49 |
| 5.4 Einfluss auf die Funktion der Mitralklappe | 50 |
| 5.5 Einschränkungen | 51 |
| 5.6 Zusammenfassung und Ausblick | 51 |
| Literaturverzeichnis | 52 |
| Eidesstattliche Versicherung | 60 |
| Lebenslauf | 61 |
| Danksagung | 62 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|---------------|---|----|
| Abbildung 1: | Semilunarklappen der Aorta | 11 |
| Abbildung 2: | Herzskelett mit Herzklappen | 19 |
| Abbildung 3: | Screeningprozess | 25 |
| Abbildung 4: | Transösophageale Echokardiographie der Mitralklappe | 26 |
| Abbildung 5: | Rekonstruktion des Mitralklappenannulus in TOMTEC ImageArena | 28 |
| Abbildung 6: | Transformation der Messdaten | 31 |
| Abbildung 7: | Ausgewählte Parameter der Mitralklappenannulusgeometrie vor und nach TAVI im Verlauf des Herzzyklus | 38 |
| Abbildung 8: | Mitralklappenannulus einer 76-jährigen Patientin vor und nach Implantation einer Edwards Sapien 3 Prothese (23 mm) | 39 |
| Abbildung 9: | Einfluss von ballonexpandierten und selbstexpandierenden Prothesen auf die Veränderung ausgewählter Parameter der Mitralklappenannulusgeometrie nach TAVI | 42 |
| Abbildung 10: | Echokardiographischer Grad der Mitralinsuffizienz vor und nach TAVI visualisiert als individuelle Linie für jeden Studienpatienten | 45 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|------------|--|----|
| Tabelle 1: | Charakteristika der Studienpopulation | 35 |
| Tabelle 2: | Messwerte verschiedener Parameter der Mitralklappenannulusgeometrie vor und nach TAVI getrennt für Systole und Diastole | 37 |
| Tabelle 3: | Postprozedurale Differenzen verschiedener Parameter der Mitralklappenannulusgeometrie verglichen für ballonexpandierte und selbstexpandierende Klappen | 41 |
| Tabelle 4: | Postprozedurale Differenzen verschiedener Parameter der Mitralklappenannulusgeometrie verglichen für das Vorliegen von Oversizing | 43 |
| Tabelle 5: | Grad der Mitralinsuffizienz vor und nach TAVI | 44 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|---|
| ALPM-Diameter | Durchmesser des Mitralklappenannulus von anterolateral nach posteromedial |
| AP-Diameter | Durchmesser des Mitralklappenannulus von anterior nach posterior |
| BMI | body mass index |
| CT | Computertomographie |
| EACTS | European Association for Cardio-Thoracic Surgery |
| EKG | Elektrokardiographie |
| ESC | European Society of Cardiology |
| EuroSCORE | European System for Cardiac Operative Risk Evaluation |
| IQTIG | Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen |
| LVEDD | left ventricular enddiastolic diameter |
| LVEF | left ventricular ejection fraction |
| MI | Mitralinsuffizienz |
| MR | mitral regurgitation |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NYHA | New York Heart Association Functional Classification |
| TA | transapikal |
| TAVI | transcatheter aortic valve implantation |
| TEE | transösophageale Echokardiographie |
| TF | transfemoral |
| TMVI | transcatheter mitral valve implantation |
| TTE | transthorakale Echokardiographie |
| vs. | versus |

Zusammenfassung

Hintergrund: In bisherigen Studien wurden Veränderungen der Mitralklappenannulusgeometrie nach konventionell chirurgischem Aortenklappenersatz beschrieben. Das Ziel dieser Studie war es, anhand von dreidimensionaler Echokardiographie den Einfluss einer transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) auf die Geometrie und Funktion der Mitralklappe zu untersuchen.

Methoden: Vierundachtzig Studienpatienten unterzogen sich einer TAVI Prozedur. 52.1% der Patienten (n=44) erhielten eine ballonexpandierte Klappe, während 47.9% (n=40) mit einer selbstexpandierenden Klappe versorgt wurden. Bei allen Patienten wurde unmittelbar vor und nach der TAVI-Prozedur eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt. Hierbei wurden 3D-Volumendatensätze der Mitralklappe über 4-6 Herzzyklen generiert, sodass anhand dieser hochauflösenden Aufnahmen der Mitralklappenannulus digital rekonstruiert und vermessen werden konnte. Mit der Software "TOMTEC ImageArena" (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleißheim, Germany) wurde eine assistierte, semiautomatische Messung relevanter Parameter der Mitralklappenannulusgeometrie durchgeführt.

Ergebnisse: Während der Systole zeigte sich der anterior-posterior (ap) Diameter nach der TAVI-Prozedur signifikant reduziert ($3.42 \pm 0.50 \text{ cm}$ vs. $3.24 \pm 0.52 \text{ cm}$; $p < 0.05$). Der Sphericity Index (0.91 ± 0.07 vs. 0.88 ± 0.08 ; $p < 0,05$) und die Tenting Area ($1.59 \pm 0.69 \text{ cm}^2$ vs. $1.22 \pm 0.61 \text{ cm}^2$; $p < 0.001$) waren ebenfalls reduziert. Die Fläche des Mitralklappenannulus zeigte sich nach der TAVI-Prozedur signifikant kleiner ($10.80 \pm 2.83 \text{ cm}^2$ vs. $9.94 \pm 2.64 \text{ cm}^2$; $p < 0.05$). Der Winkel zwischen Aorten- und Mitralklappenannulus war weniger steil nach der Prozedur ($128.91 \pm 14.11^\circ$ vs. $137.27 \pm 14.46^\circ$ $p < 0.001$). Diese Beobachtungen treffen ebenfalls für die Diastole zu. Patienten, die mit einer ballonexpandierten Prothese versorgt wurden, zeigten systolisch eine signifikant größere Reduktion des AP-Diameters im Vergleich mit selbstexpandierenden Prothesen (-0.25 cm vs. -0.11 cm , $p < 0.05$). Die Reduktion der annulären Fläche war sowohl systolisch, als auch diastolisch größer in der ballonexpandierten Gruppe (-1.2 ± 1.59 vs. -0.22 ± 1.41 ; $p < 0.05$). Bei vorbestehender Mitralinsuffizienz (MI) verbesserte sich diese nach TAVI oder blieb unverändert. Eine Verschlechterung der MI wurde bei keinem Patienten beobachtet.

Zusammenfassung: Diese Studie zeigt, dass TAVI-Prozeduren einen signifikanten Einfluss auf die Anatomie und Morphologie der Mitralklappe haben. Die Wahl der implantierten Prothese (ballonexpandiert vs. selbstexpandierend) beeinflusst die beobachteten Effekte. Die Ergebnisse könnten relevant für die Planung zukünftiger Prozeduren sein, bedürfen jedoch hinsichtlich der klinischen Relevanz einer Validierung anhand einer größeren Patientenkohorte.

Abstract

Background: Changes in mitral valve geometry are described after conventional surgical aortic valve replacement. Aim of this study was to evaluate the impact of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) on mitral valve geometry and function using 3D-volumetric echocardiographic assessment.

Methods: Eighty-four patients underwent TAVI procedure. 52.1% of patients (n=44) received a balloon expandable valve, while 47.9% (n=40) were implanted with a self-expandable valve. All patients underwent 3D-Volumetric transesophageal echocardiography (TOE) assessment of the mitral valve before and immediately after TAVI. Through 4-6 cardiac cycles high-resolution images were generated to reconstruct and measure the mitral annulus. A dedicated software TOMTEC ImageArena (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleißheim, Germany) was used for assisted semi-automatic measurement of relevant parameters to assess anatomy and morphology of the mitral valve annulus.

Results: During systole, anterior-posterior (ap) diameter was significantly reduced after the procedure ($3.42 \pm 0.50 \text{ cm}$ vs. $3.24 \pm 0.52 \text{ cm}$; $p < 0.05$). Sphericity index was reduced (0.91 ± 0.07 vs. 0.88 ± 0.08 ; $p < 0.05$) as well as the tenting area ($1.59 \pm 0.69 \text{ cm}^2$ vs. $1.22 \pm 0.61 \text{ cm}^2$; $p < 0.001$). Area of the mitral annulus was smaller after TAVI ($10.80 \pm 2.83 \text{ cm}^2$ vs. $9.94 \pm 2.64 \text{ cm}^2$; $p < 0.05$). The angle between aortic and mitral annulus was less steep after the procedures ($128.91 \pm 14.11^\circ$ vs. $137.27 \pm 14.46^\circ$ $p < 0.001$). These findings were similar during diastole. Patients who received a balloon expandable valve showed a significantly larger reduction in ap-diameter when compared to those implanted with a self expandable valve (-0.25 cm vs. -0.11 cm , $p < 0.05$) in systole, but not in diastole. The reduction of the annular area was higher in the balloon expandable group (-1.2 ± 1.59 vs. -0.22 ± 1.41 ; $p < 0.05$) for both, systole and diastole. Grade of mitral regurgitation (MR) did either improve or remained stable after TAVI, but did not worsen in any patient.

Conclusion: This study demonstrates that TAVI procedures significantly impact mitral valve anatomy and morphology. The choice of prosthesis (balloon- vs. selfexpandable) impacts such changes. Such findings may be relevant for planning of procedures and need to be validated in larger cohorts to determine its clinical implications.

1 Einleitung

1.1 Anatomie der Aortenklappe

Die Aortenklappe (lat. Valva Aortae) befindet sich zwischen linkem Ventrikel und Aorta und verhindert funktionell einen diastolischen Rückfluss des Blutes ins Herz. Als Taschenklappe besteht die Aortenklappe im Normalfall aus drei halbmondförmigen Taschen. Diese werden entsprechend ihrer Lagebeziehung zu den Koronararterien als linkskoronar (Valvula semilunaris sinistra), rechtskoronar (Valvula semilunaris dextra) und akoronar (Valvula semilunaris posterior) bezeichnet [1]. Die Ansätze der Valvulae an der Aortenwurzel werden als Kommissur bezeichnet. Die Dimensionen der einzelnen Klappentaschen sind oft nicht symmetrisch und weisen interindividuell erhebliche Unterschiede auf [2]. Bei 0,46 - 1,37% der Bevölkerung ist die Aortenklappe bikuspid angelegt und stellt damit die häufigste angeborene Anomalie des Herzens dar [3]. Die Wand der Aortenwurzel ist im Bereich der Aufhängung der Valvulae leicht nach außen vorgewölbt. Diese Bereiche werden als Sinus aortae bezeichnet und führen so zur Vergrößerung des Querschnitts der Aortenwurzel [4]. Innerhalb der Sinus befinden sich die Ostien der Koronararterien. Histologisch besteht die Aortenklappe aus avaskulären Bindegewebsschichten, die oberflächlich mit Endothel ausgekleidet sind [1]. Als Aortenannulus wird die Ebene der tiefsten Punkte der Taschen der Aortenklappe bezeichnet. Die Einheit aus Aortenwurzel und Sinus unterliegt dynamischen Bewegungen während des Herzzyklus und ist für die Kompetenz der Aortenklappe ebenfalls von großer funktioneller Bedeutung [5][6]. Am freien Rand der Valvulae befindet sich mittig ein bindegewebiger Knoten (Nodus valvulae semilunaris) der umgeben ist von einem Bindegewebsrand (Lunula valvulae semilunaris). Nodus und Lunula treffen sich beim Klappenschluss im Zentrum des Ostiums und sorgen für eine suffiziente Koaptation der Klappensegel [1].

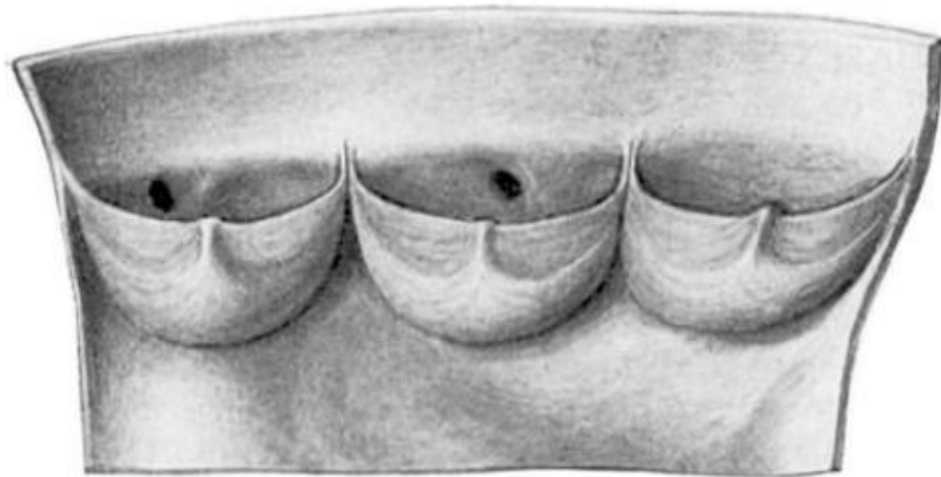


Abbildung 1: Semilunarklappen der Aorta. Die Aorta ist der Länge nach ausgebreitet. Die Koronarostien, sowie die Noduli und Lunulae sind ersichtlich. Tandler, Anatomie des Herzens, 1913 (modifiziert) [7]

1.2 Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose stellt in Europa und Nordamerika das häufigste behandlungsbedürftige Herzklappenvitium dar[8][9][10]. Nach Pathophysiologie lassen sich als wesentliche Formen der Aortenklappenstenose die kalzifizierte Aortenklappenstenose, die rheumatische Aortenklappenstenose, sowie wie Stenose bei bikuspidaler Aortenklappe einteilen, wobei erstere in Deutschland die mit Abstand häufigste Form ist.

Die Prävalenz der kalzifizierten Aortenklappenstenose bei über 65-jährigen wird mit 2-7% angegeben und steigt mit zunehmendem Alter weiter an [11][9]. Dabei korreliert die Schwere der Kalzifizierung mit einer erhöhten Mortalität [12]. Ätiologisch beruht die kalzifizierte Aortenklappenstenose auf den bekannten Risikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose. Zu diesen zählen Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, Hypercholesterinämie, sowie genetische Prädisposition. Über viele Jahre hinweg kommt es hierbei unter Beteiligung von Entzündungsprozessen [13] zu einer Sklerosierung und Kalzifizierung der Klappensegel, die letztlich zu luminaler Einengung und eingeschränkter Beweglichkeit der Taschen führt. Bei bikuspidal angelegten Aortenklappen besteht aufgrund der höheren mechanischen Belastung der Taschen ein erhöhtes Risiko für die

Entwicklung einer Aortenklappenstenose. Das Erkrankungsalter liegt in diesem Fall im Mittel im Vergleich zu Patienten mit trikuspid konfigurierter Klappe im Mittel etwa 20 Jahre früher [3]. Während das rheumatische Fieber in Entwicklungsländern weiterhin die häufigste Ursache für Herzerkrankungen bei Kindern darstellt, ist die rheumatische Aortenklappenstenose durch die hohe Verfügbarkeit antibiotischer Therapie und die damit einhergehende verschwindend geringe Inzidenz von rheumatischem Fieber in den westlichen Industrienationen sehr selten geworden [14].

Klinisch manifestiert sich die Aortenklappenstenose meist erst in mittel- bis hochgradigen Stadien. Die Aortenklappenstenose führt über eine Nachlasterrhöhung des linken Ventrikels langfristig zur linksventrikulären Hypertrophie und klinisch zu Zeichen der Linksherzinsuffizienz. Die Aortenklappenstenose kann sich daher klinisch in Luftnot, verminderter kardiopulmonaler Belastbarkeit, Schwindel, Synkopen, oder kardialer Dekompensation manifestieren. Die Ausprägung der klinischen Symptomatik ist hierbei Abhängig vom Ausmaß der Reduktion der Klappenöffnungsfläche.

In der Auskultation zeigt sich charakteristisch ein spindelförmiges Systolikum mit Ausstrahlung in die Carotiden und Punctum maximum über dem zweiten Interkostalraum rechts parasternal. Die Diagnose wird bei klinischem Verdacht zunächst durch transthorakale Echokardiographie gesichert [15]. Bei unzureichender Darstellbarkeit im TTE kann die Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie erforderlich werden. In seltenen Fällen, in denen sich die Druckgradienten über nichtinvasive Methoden nicht valide bestimmen lassen, bleibt die direkte Messung via Linksherzkatheter eine Option. Echokardiographisch spricht man von einer Aortenklappenstenose, wenn die Klappenöffnungsfläche geringer ist als $2,5 \text{ cm}^2$. Die Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose erfolgt entsprechend der aktuellen Leitlinien anhand echokardiographischer Kriterien in drei Schweregrade. Hierzu werden die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe im CW-Doppler, der mittlere systolische Druckgradient zwischen linksventrikulärem Ausflusstrakt und Aorta, sowie die berechnete Aortenklappenöffnungsfläche herangezogen [16]. Sind die Messwerte für Flussgeschwindigkeit und Druckgradient bei Vorliegen einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz trotz vorliegender hochgradiger Aortenklappenstenose nur moderat erhöht spricht man von einer „Low-Flow/Low-Gradient“-Aortenklappenstenose.

Vitien der Aortenklappe mit führender Insuffizienz sind im Vergleich zur Stenose relativ selten werden akut meist nach bakterieller Endokarditis, sowie chronisch in Folge aneurysmatischer Erweiterungen der Aortenwurzel und bikuspidaler Aortenklappen beobachtet.

1.3 Aortenklappenersatz

Da für die hochgradige Aortenklappenstenose keine spezifische medikamentöse Therapie verfügbar ist werden symptomatische Patienten einer chirurgischen bzw. interventionellen Therapie zugeführt. Nach Angaben des IQTIG erfolgte im Jahr 2017 in Deutschland in insgesamt 28763 Fällen die Implantation einer künstlichen Aortenklappenprothese [17]. Von diesen erfolgten 9011 durch eine konventionell chirurgische Operation.

Der konventionelle operative Zugang für einen chirurgischen Aortenklappenersatz ist die mediane Sternotomie [18]. Anschließend erfolgt der Anschluss an die extrakorporale Zirkulation und die Etablierung des kardioplegen Herzstillstands. Der Zugang zur Aortenklappe wird über eine quere Aortotomie geschaffen, es erfolgt die Resektion der nativen Aortenklappensegel und anschließend die Implantation der Herzklappenprothese, welche im Bereich des Annulus durch Nähte fixiert wird. Nach Verschluss der Aortotomie und Freigabe der aortalen Perfusion erfolgt der Thoraxverschluss durch Drahtcerclagen. Als minimalinvasive Alternative zum konventionellen Zugang der medianen Sternotomie ist heute, bei geeigneten Anatomischen Gegebenheiten des Patienten und isolierter Aortenklappenoperation, eine obere Hemisternotomie [19] oder eine rechtslaterale Minithorakotomie [20] möglich. Minimalinvasive Zugangswege erhöhen im Vergleich zur medianen Sternotomie die postoperative Thoraxstabilität, senken die perioperative Mortalität und verkürzen für den Patienten die Dauer der Hospitalisation [19]. Die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine ist jedoch auch bei minimalinvasivem Zugang weiterhin erforderlich. Für komplexere Eingriffe und Kombinationseingriffe stellt die mediane Sternotomie weiterhin den operativen Standardzugang dar. Die Sterblichkeit im Krankenhaus nach konventionell chirurgischem isoliertem Aortenklappenersatz wird durch das IQTIG für das Jahr 2017 mit 2,08% angegeben. Besonders für Patienten mit niedrigem perioperativem

Risiko können bei konventionell chirurgischem Aortenklappenersatz hervorragende Ergebnisse erreicht werden [21]. Die 1-Jahres-Mortalitätsrate liegt in Deutschland bei 6,7%.

Zur Verfügung stehen bei konventionellem Aortenklappenersatz mechanische und biologische Klappenprothesen. Mechanische Klappenprothesen sind heute in der Regel Doppelflügelprothesen und bieten prinzipiell den Vorteil einer uneingeschränkten Haltbarkeit. Bei der Gefahr von Klappenthrombosen bzw. thromboembolischen Ereignissen ist jedoch eine konsequente lebenslange orale Antikoagulation durch Coumarine erforderlich. Das thromboembolische Ereignisrisiko nach mechanischem Aortenklappenersatz wird angegeben mit 18,9% auf 10 Jahre bei einem Risiko für schwere Blutungsereignisse von 37.0% [22]. Dennoch sind mechanische Prothesen zur Vermeidung der Notwendigkeit mehrfacher Reoperation das Verfahren der Wahl bei jüngeren Patienten. Bei Patienten ab 65 Jahren werden biologische Aortenklappenprothesen bevorzugt. In der klinischen Verwendung am häufigsten sind gerüstgestützte Bioprothesen vom Schwein oder aus Rinderperikard. Verfügbar sind außerdem stentfreie Prothesen zum Ersatz der Aortenwurzel. Im Gegensatz zu mechanischen Klappenprothesen sind biologische Prothesen nicht verschleißfrei. In einer aktuellen Metaanalyse wird die mediane Zeit bis zur strukturellen Degeneration der biologischen Aortenklappenprothesen mit 17,3 Jahren angegeben [23]. Für eine orale Antikoagulation durch Coumarine besteht keine Notwendigkeit. Die Festlegung auf mechanische oder biologische Prothesen bei Patienten unter 65 Jahren bleibt weiterhin eine Frage der individuellen Abwägung [24]. Eine einheitliche Leitlinienempfehlung mit klarer Altersgrenze liegt hierzu bislang nicht vor. Die Implantationszahlen für mechanische Prothesen zeigen sich im Verhältnis zu biologischen Prothesen über die vergangenen Jahre stetig rückläufig [25].

1.4 Transkatheter Aortenklappenersatz (TAVI)

2002 gelang erstmalig die kathetergestützte Implantation einer Aortenklappenprothese im Menschen [26]. Folgende Studien führten 2007 zur Erteilung einer CE-Kennzeichnung für erste verfügbare Prothesenmodelle [27]. Seither hat sich der transkatheter Aortenklappenersatz (TAVI) zu einem etablierten Standardverfahren für Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und hohem kalkuliertem perioperativem Risiko entwickelt [28,29]. Seit Markteinführung nehmen die Implantationszahlen von TAVI Prothesen stetig zu. Im Jahr 2013 wurden erstmalig mehr Prothesen im TAVI-Verfahren implantiert als konventionell chirurgisch. Im Jahr 2017 wurden nach Zahlen des IQTIG in Deutschland 19752 Aortenklappenprothesen kathetergestützt implantiert. Damit sind TAVI-Prozeduren in Deutschland erstmals mehr als doppelt so häufig durchgeführt worden als konventionell chirurgische Operationen. Dies ist unter anderem dadurch bedingt, dass durch das TAVI-Verfahren nun auch Patienten behandelt werden können, die für konventionelle Verfahren als inoperabel galten oder bei denen ein hohes kalkuliertes Risiko vorlag, bei einer konventionellen Operation zu versterben.

Bei TAVI wird eine biologische Herzklappenprothese über einen Katheter bis in die Aortenwurzel vorgebracht und dort entfaltet. Die native Aortenklappe wird dabei an die Wand der Aortenwurzel gepresst. Die Entfaltung der Klappenprothese erfolgt je nach Modell und Hersteller entweder über eine Ballondilatation oder über einen selbstexpandierenden Mechanismus. Die in Deutschland heute mit 90,9% am häufigsten verwendeten Zugangswege sind endovaskulär, beispielsweise transfemorale oder transaxilläre. Bei hochgradig verkalkten oder kleinlumigen peripheren Gefäßen besteht außerdem die Möglichkeit eines transapikalen Zugangs über eine linksseitige anterolaterale Minithorakotomie. Ebenfalls ist eine direkte transaortale Punktion nach partieller Sternotomie möglich. Die Implantation der Klappe erfolgt unter angiographischer Kontrolle. Im Gegensatz zur konventionellen Operation ist der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine nicht erforderlich. Um die Auswurfleistung des Herzens für den Moment der Klappenexpansion zu verringern kann eine hochfrequente Stimulation über einen externen Schrittmacher (sog. "rapid pacing") erfolgen. Die Bestimmung der Implantatgröße erfolgt softwareunterstützt anhand des präoperativen CT. Als "Oversizing" bezeichnet man die Auswahl eines im Vergleich zur gemessenen

Aortenwurzel größeren Implantats. Die 1-Jahres-Mortalitätsrate nach TAVI beläuft sich in Deutschland auf 20,7% für endovaskulär und 28% für transapikal behandelte Patienten, unterscheidet sich jedoch unter Betrachtung von Subgruppen gleichen perioperativen Risikos nicht im Vergleich zu konventionell chirurgischem Aortenklappenersatz [21].

Die Indikation zum TAVI soll in Abwägung des individuellen Risikos und der technischen Durchführbarkeit der Prozeduren im interdisziplinären Herzteam gestellt werden [30]. Bislang waren kathetergestützte Verfahren älteren Patienten mit hohem perioperativem Risiko vorbehalten. Entsprechend neuer Studienergebnisse für Patienten mit intermediärem Risiko (PARTNER II [31] bzw. SURTAVI [32]) stellt TAVI in der aktuellen ESC/EACTS Leitlinie nun das favorisierte Verfahren bei über 75-jährigen Patienten mit EuroSCORE I von nunmehr bereits 10 % dar [8]. Jüngst erschienen mit der Evolut-Low-Risk-Studie [29] für selbstexpandierende Prothesen und der PARTNER3-Studie [28] für ballonexpandierbare Prothesen zwei herstellerfinanzierte randomisierte Studien für Patientengruppen mit niedrigem Operationsrisiko. In beiden Studien wird eine Nicht-Unterlegenheit des TAVI Verfahrens im Vergleich zur chirurgischen Therapie postuliert. Obwohl es für diese Patientengruppe keine Langzeitergebnisse gibt ist daher zukünftig von einer weiteren Ausweitung der TAVI-Indikation auszugehen.

Nachuntersuchungen über 5 Jahre zeigen für kathetergestützt implantierte Prothesen bereits mit konventionellen Prothesen vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Haltbarkeit [33]. Technisch bedingte Aspekte beim TAVI-Verfahren wie das "Crimping" auf den Katheter, sowie eventuelle Nachdilatationen könnten einen Einfluss auf die Langzeithaltbarkeit haben. Auswertungen längerer Untersuchungszeiträume stehen diesbezüglich für TAVI noch aus.

Weiter besteht die Möglichkeit der Implantation einer TAVI-Prothese in eine zuvor implantierte biologische Aortenklappenprothese im sog. "Valve-in-Valve" Verfahren. Erste Studien belegen die Sicherheit des Verfahrens für Patienten mit zu hohem Risiko für eine chirurgische Reoperation [34]. Diese Option könnte in Zukunft ebenfalls relevant für eine Ausweitung der TAVI-Indikation auf jüngere Patientengruppen werden.

1.5 Anatomie der Mitralklappe

Die Mitralklappe (lat. Valva atrioventricularis sinistra) befindet sich zwischen linkem Atrium und linkem Ventrikel. Der Klappenschluss verhindert einen systolischen Auswurf des Ventrikels zurück in Richtung der Lunge. Als Segelklappe besteht die Mitralklappe aus zwei Segeln, die an ihren freien Rändern über Sehnenfäden (lat. Chordae tendinae) und Mm. papillares in der Ventrikelwand verankert sind [35]. Die Chordae verhindern ein systolisches Durchschlagen der Klappensegel in Richtung des Atriums [1]. Die Sehnenfäden werden entsprechend ihres Verlaufs in 3 Unterformen unterteilt. Primäre Chordae inserieren direkt am freien Segelrand, sekundäre Chordae inserieren an der zum Ventrikel gelegenen Unterseite des Klappensegels und tertiäre Chordae ziehen von der freien Ventrikelwand zu annulusnahen Anteilen des posterioren Segels [36].

Die beiden Segel der Mitralklappe sind asymmetrisch konfiguriert. Während das posteriore Segel das schmalere ist und an der hinteren und seitlichen Zirkumferenz des Annulus entspringt kommt das anteriore Klappensegel vom zur Aortenklappe gelegenen Annulusanteil und nimmt in Aufsicht den Großteil des atrioventrikulären Ostiums ein [37]. Klinisch wird das anteriore Segel von der anterolateralen Kommissur kommend in drei Segmente A1 bis A3, das posteriore Segel in P1 bis P3 aufgeteilt [38]. Die Mitralklappensegel werden durch den systolischen intraventrikulären Druckanstieg sowie die Kontraktion der Papillarmuskeln gespannt und legen sich flächig aneinander. Es entsteht so eine Koaptationsfläche, deren Größe erheblich die Kompetenz der Mitralklappe beeinflusst. Die Dimensionen des Mitralklappenannulus beeinflussen die Koaptation der Klappensegel und sind daher auch von pathologischer Relevanz. Als Ergebnis zahlreicher anatomischer und echokardiographischer Studien wird heute eine dreidimensionale non-planare Sattelform des Mitralklappenannulus angenommen. Diese ist gekennzeichnet durch eine posteriore Erhebung an der Insertionsfläche des posterioren Mitralklappensegels und einer anterioren Erhebung, durch die der Mitralklappenannulus im Bereich der linken und der akoronaren Tasche direkt mit dem Aortenannulus in Kontakt steht [39]. Die non-planare Form sorgt für eine Reduktion der mechanischen Belastung für die Mitralklappensegel [40]. Der Mitralklappenannulus ist durch den Herzzyklus hinweg beweglich. Die räumlichen und zeitlichen Veränderungen des Mitralklappenannulus sind hochkomplex und relevant für die Funktion der

Mitralklappe [41]. Häufig führt eine Dilatation des Annulus zu einer Insuffizienz der Mitralklappe. In zweidimensionaler Projektion wird die Fläche des Mitralklappenannulus für gesunde Patienten zwischen 7 und 10 cm² und zwischen 11 und 20 cm² für Fälle von linksventrikulärer Dilatation und funktioneller Mitralinsuffizienz angegeben [42].

1.6 Topographie von Aorten- und Mitralklappe in der Ventilebene

Als Ventilebene wird die gedachte Ebene bezeichnet, in der alle Herzklappen lokalisiert sind. Passive Bewegungen der Ventilebene unterstützen über einen Sog die diastolische Füllung des Herzens (sog. Ventilebenenmechanismus) [43]. Aorten- und Mitralklappe liegen hierbei nicht exakt in derselben geometrischen Ebene, sondern stehen in einem Winkel zueinander. Die Bindegewebsschichten innerhalb der Ventilebene bilden das Herzskelett. Zu ihnen zählen Faserringe, die die Herzklappen umfassen (Anuli fibrosi) und bindegewebige Dreiecke (Trigonum fibrosum dextrum und sinistrum), die diese miteinander verbinden [44]. Das Herzskelett bewirkt eine elektrische Isolation zwischen Atrien und Ventrikeln und bietet eine mechanische Struktur zur Aufhängung der Herzklappen. Durch das Herzskelett verläuft als wichtige Struktur des Reizleitungssystems das His-Bündel oder der Atrioventrikularknoten (AV-Knoten). Aufgrund der Nähe zum Aortenannulus besteht bei Operationen die Gefahr der Entstehung von Erregungsleitungsstörungen. Beispielsweise wird in der Literatur die Häufigkeit eines drittgradigen AV-Blocks nach chirurgischem Aortenklappenersatz zwischen 3 und 6,5% angegeben [45]. Für TAVI-Prozeduren zeigt sich in Metaanalysen ein deutlich häufigeres Auftreten von Schrittmacherpflichtigkeit im Vergleich zu chirurgischem Aortenklappenersatz [46].

Die größte Dicke und Rigidität weist das Herzskelett im Bereich der Aortenwurzel auf [44]. Über das Trigonum fibrosum sinistrum ergibt sich eine mechanische Kopplung des anterioren Mitralklappenannulus mit dem Aortenannulus, welche die Dynamik von Aorten- und Mitralklappenannulus beeinflusst [36][47]. Dies führt zu einer Synchronisierung der aorto-mitralen Dynamik, die die Bedingungen für Füllung und Auswurf des linken Ventrikels optimiert [47,48].



Abbildung 2: Herzskelett mit Herzklappen, Tandler, Systematische Anatomie 3. Bd. 1926 (modifiziert) [37]

1.7 Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz stellt nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste behandlungsbedürftige Klappenvitium mit einer Prävalenz von 1 - 2,5% der Bevölkerung dar [49][9]. Man unterscheidet primäre Insuffizienzen, bei denen eine strukturelle Schädigung des Klappenapparats vorliegt, von sekundären (bzw. funktionellen) Insuffizienzen. Ätiologisch ist der Großteil der Mitralklappeninsuffizienzen durch einen Mitralklappenprolaps bedingt [8]. Die meisten Mitralklappenprolapse entstehen im Rahmen einer myxomatösen Degeneration der Klappensegel. Ein asymmetrischer Prolaps eines Segels kann durch Ruptur eines Papillarmuskels oder Sehnenfadens entstehen und wird als "Flail Leaflet" bezeichnet. Weitere Ursachen für eine primäre Mitralklappeninsuffizienz stellen rheumatische Mitralklappenerkrankungen, koronare Herzerkrankung, infektiöse Endokarditis, Marfan-Syndrom und andere Bindegewebserkrankungen dar [50]. Sekundäre Mitralklappeninsuffizienzen können auf dem Boden einer linksventrikulären Dilatation und einem in Folge stärkeren "tenting" der

Klappensegel oder durch Dilatation des Mitralklappenannulus entstehen [51]. Die gesteigerte Volumenbelastung des linken Vorhofs kann bei hochgradiger Mitralsuffizienz zu pulmonalvenöser Hypertonie, Dyspnoe und im Falle von Sehnenfadenabrissen oder Endokarditis auch zu akuten Verläufen mit Entwicklung eines Lungenödems führen [52].

Die Diagnose wird in erster Linie anhand der transthorakalen Echokardiographie gestellt. Entsprechend der aktuellen ESC/EACTS Leitlinie erfolgt die Evaluation einer Mitralsuffizienz anhand verschiedener echokardiographischer Kriterien. Hierzu können beispielsweise qualitative Kriterien wie die direkte Darstellung von Prolaps oder Koaptationsdefekt und der Nachweis eines Regurgitationsjets im Farbdoppler, als auch quantitative Kriterien wie Regurgitationsfläche und Regurgitationsvolumen herangezogen werden [8].

Die Behandlungsoptionen unterscheiden sich erheblich abhängig von Ätiologie und Pathomechanismus der Mitralsuffizienz. Im Vordergrund stehen neben der medikamentösen Therapie einer Herzinsuffizienz verschiedene chirurgische Verfahren. Den Goldstandard stellt nach Leitlinienempfehlung weiterhin bei technischer Durchführbarkeit die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion dar [8]. Rekonstruktion und Klappenersatz sind heute sowohl über eine konventionelle mediane Sternotomie, als auch minimal invasiv über eine anterolaterale Minithorakotomie durchführbar.

Für Hochrisikopatienten haben sich in den vergangenen Jahren interventionelle Therapieformen entwickelt. Als kathetergestützte Adaptation der chirurgischen Edge-to-Edge-Technik, in der eine Mitralklappe mit "Doppelöffnung" geschaffen wird, hat sich das MitraClip-Verfahren als sichere Therapieoption mit niedriger Komplikationsrate etabliert [53]. Sowohl verschiedene Verfahren zur katheterbasierten Mitralklappenannuloplastie, als auch über einen Katheter implantierbare Klappenprothesen (TMVI) befinden sich derzeit in der frühen klinischen Testung [54].

1.8 Bildgebung von Aortenklappe und Mitralklappe

Das Standardverfahren zur Untersuchung aller Herzklappen ist die Echokardiographie [8]. Neben der detaillierten Beurteilung der Klappenmorphologie erlaubt die Echokardiographie allen voran funktionelle Untersuchungen der Herzklappen. Aorten- und Mitralklappe lassen sich in der Regel durch ein transthorakales Schallfenster ausreichend darstellen. Für dezidierte Fragestellungen oder bei schlechten Schallbedingungen erzielt eine transösophageale Echokardiographie oft eine bessere Darstellung. Auch intraprozedural kommt das TEE bei zahlreichen Klappeneingriffen und Interventionen zum Einsatz. Durch stetige technische Weiterentwicklungen ist es bei der Echokardiographie heute möglich, dreidimensionale dynamische Aufnahmen der Herzklappen zu generieren. In der 3D-Echokardiographie lassen sich Größe und Form von Regurgitationsjets verlässlicher quantifizieren als in konventioneller zweidimensionaler Technik [55]. Ferner können falsche Messungen durch nicht standardisierte schräge Schnittebenen sicherer vermieden werden. Es besteht die Möglichkeit zur computergestützten Aufarbeitung des in der Echokardiographie gewonnenen Bildmaterials. Hierbei kann der Mitralklappenannulus anhand von echokardiographisch gewonnenen Volumendatensätzen digital rekonstruiert und hinsichtlich seiner komplexen Anatomie und Dynamik vermessen werden.

Für Untersuchungen der Herzklappen stehen außerdem verschiedene Verfahren der Schnittbildgebung zur Verfügung. Aufgrund von Verbesserungen der räumlichen und zeitlichen Auflösung und dem Erfolg katheterbasierter Klappeninterventionen hat sich die Computertomographie (CT) zu einem relevanten Verfahren für die Planung und Evaluation von Klappenprozeduren entwickelt [56]. Die CT ist eine Standarduntersuchung für Patienten, bei denen ein transkatheter Aortenklappenersatz geplant ist [8]. Anhand des präinterventionellen CT wird sowohl die Größe der zu implantierenden Prothese ermittelt, als auch das Ausmaß der Kalzifizierung der Aortenklappe eingeschätzt. Als Kontrastmitteluntersuchung dient das CT ebenfalls der Evaluation der peripheren Zugangsgefäße vor TAVI. Auch zur Beurteilung der Mitralklappe kann eine CT-Untersuchung vor interventioneller Annuloplastie oder TMVI zur Planung der Prozeduren erforderlich werden [42]. MRT-Untersuchungen des Herzens dagegen spielen in der Standarddiagnostik von Herzklappenerkrankungen keine große

Rolle. Einige Studien empfehlen, aufgrund der im Vergleich zur Echokardiographie besseren Reproduzierbarkeit, den Einsatz von kardialem MRT zur Quantifizierung einer Mitralinsuffizienz [57]. Aufgrund der ungünstigen Kosteneffizienz und der fehlenden Evidenz zum prognostischen Wert von MRT Parametern kommt dieses Verfahren nur in echokardiographisch schwer beurteilbaren Fällen zum Einsatz.

1.9 Hintergrund der Studie

Transkatheter Aortenklappenersatz (TAVI) ist heute ein Standardverfahren zur Therapie der hochgradigen Aortenklappenstenose bei Patienten mit hohem oder mittlerem kalkuliertem perioperativem Risiko. Die Prävalenz der Mitralinsuffizienz bei Patienten über 75 Jahren wird mit 7,1% angegeben [9]. Daher ergibt sich bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose die Koinzidenz einer relevanten Mitralinsuffizienz [58,59]. Nach TAVI zeigen Metaanalysen eine allgemeine Verbesserung einer vorbeschriebenen Mitralinsuffizienz [60,61]. Etablierte Erklärungsansätze für diese Beobachtung sind die Nachlastsenkung unmittelbar nach Aortenklappenersatz, sowie langfristige positive Effekte von reversem Remodelling [62]. Aufgrund der in Kap. 1.6 beschriebenen unmittelbaren Nähe des Aortenannulus zum Mitralklappenannulus und deren dynamischer Interaktion wäre nach TAVI ebenfalls eine mechanische Interaktion über den aorto-mitralen Übergang als Einflussfaktor für die Mitralklappenfunktion denkbar. Veränderungen der Mitralklappenannulusgeometrie korrelieren mit der Koaptationsfläche der Mitralklappensegel und folglich mit der Funktion der Mitralklappe [63]. Eine veränderte Mitralklappenannulusgeometrie könnte daher die Veränderung des Grades einer vorbeschriebenen Mitralinsuffizienz nach TAVI erklären [62]. Vorausgegangene Studien konnten einen derartigen Effekt für den konventionell chirurgischen Aortenklappenersatz bestätigen [64,65]. Studien für TAVI-Patienten zeigen diesbezüglich jedoch widersprüchliche Ergebnisse [66,67].

2 Fragestellung

Durch die hohe räumliche und zeitliche Auflösung der aktuell verfügbaren Technik der Echokardiographie ist heute eine detaillierte Darstellung und dynamische Vermessung der Mitralklappenannulusgeometrie über den gesamten Herzzyklus hinweg möglich. Über die Veränderungen der Anatomie und die Beweglichkeit des Annulus gibt es nur wenige detaillierte Kenntnisse. Räumliche und zeitliche Veränderungen am Mitralklappenannulus nach TAVI könnten einen Einfluss auf die Mitralklappenfunktion haben. Eine unbehandelte Mitralklappeninsuffizienz zeigt sich nach isoliertem Aortenklappenersatz in bisherigen Studien in der Tendenz gebessert. Die genauen Ursächlichen Faktoren hierfür blieben bislang unbekannt.

Fragestellung dieser retrospektiven Studie war daher, ob sich in der 3D-Echokardiographie ein relevanter Einfluss von TAVI-Prozeduren auf die Mitralklappenannulusgeometrie nachweisen lässt. Derartige Erkenntnisse könnten zum allgemeinen Verständnis der Zusammenhänge von Dimension und Beweglichkeit des Mitralklappenannulus mit der Funktion der Mitralklappe beitragen. Ebenfalls könnten etwaige Einflüsse relevant für die Planung zukünftiger Prozeduren sein.

Davon ausgehend ergeben sich folgende **Hypothesen** für die durchgeführte Studie:

1. Die Anatomie und Morphologie des Mitralklappenannulus sowie dessen Beweglichkeit während unterschiedlicher Phasen des Herzzyklus verändern sich durch eine TAVI-Prozedur.
2. Die Stärke des Einflusses auf die Mitralklappenannulusgeometrie unterscheidet sich bei ballonexpandierten und selbstexpandierenden TAVI-Prothesen.
3. Die Stärke des Einflusses auf die Mitralklappenannulusgeometrie ist größer bei Oversizing des Implantats.
4. Es gibt eine relevante Veränderung der Kompetenz der Mitralklappe nach transkatheter Aortenklappenersatz.

3 Methoden

3.1 Studienkohorte

Im Zeitraum von Mai 2015 bis Juni 2017 wurde im Deutschen Herzzentrum Berlin bei 404 Patienten eine elektive TAVI-Prozedur durchgeführt. Alle Patienten wurden in die TAVI Datenbank des Deutschen Herzzentrums Berlin aufgenommen und hinsichtlich der Auswertbarkeit für diese Studie gescreent. Die Datenextraktion und Bildanalyse erfolgten nach Studieneinschluss retrospektiv.

Als **Einschlusskriterien** wurden definiert:

- Beim Studienpatienten wurde im Beobachtungszeitraum eine TAVI-Prozedur im Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführt.
- Es liegen Volumendatensätze aus der 3D-TEE Bildgebung der Mitralklappe vor und nach Prothesenimplantation in ausreichender Bildqualität vor.
- Alle gängigen Prothesenmodelle und Zugangswege qualifizieren für einen Studieneinschluss.

Als **Ausschlusskriterien** wurden definiert:

- Vorausgegangene Operationen oder Interventionen an der Aortenklappe
- Vorausgegangene Operationen oder Interventionen an der Mitralklappe

In Folge mussten 14 Patienten aufgrund vorausgegangener Prozeduren ausgeschlossen werden. Zusätzlich mussten 239 Patienten aufgrund von fehlenden prä- oder postoperativen Daten der transösophagealen 3D-Echokardiographie oder unzureichender Bildqualität ausgeschlossen werden. 66 Patienten wurden unter Analgosedierung mit Lokalanästhesie behandelt und wurden aufgrund der fehlenden TEE Untersuchung ausgeschlossen. Es konnten 84 Patienten in die Studie eingeschlossen werden (siehe Abb. 1).

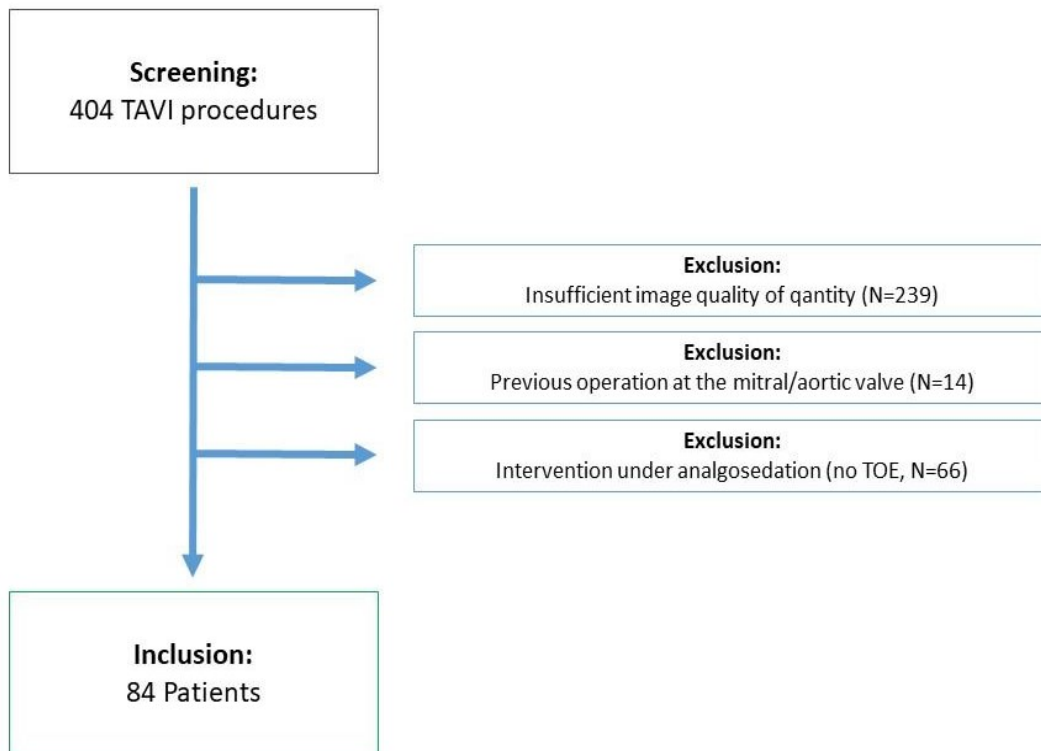


Abbildung 3: Screeningprozess, TOE: Transesophageal Echocardiography

3.2 TAVI-Prozedur und echokardiographische Untersuchung

Die TAVI-Prozeduren wurden entsprechend des üblichen Procederes gemeinsam durch die kardiologische und die herzchirurgische Abteilung des Deutschen Herzzentrums Berlin durchgeführt. Die Bestimmung der Implantatgröße erfolgte mit Hilfe der Software 3mensio Structural Heart™ (3mensio Medical Imaging, Bilthoven, Niederlande) anhand des präoperativen CT. Bei allen Studienpatienten erfolgte die Prozedur in Allgemeinanästhesie. Im Rahmen der TAVI-Prozedur wird in unserem Zentrum zur präinterventionellen Einschätzung des Aortenannulus sowie zur postinterventionellen Kontrolle der Prothesenfunktion standardmäßig eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Neben der Untersuchung der Aortenklappe wurde entsprechend des TEE Protokolls auch eine Evaluation der Mitralklappe durchgeführt. Über 4-6 Herzzyklen hinweg wurden hochauflösende Volumendatensätze der Mitralklappe mit im Mittel 19 Bildern pro Herzzyklus generiert. Für unsere Studie wurde die Bildgebung der Mitralklappe sowohl vor, als auch nach Implantation der Aortenklappenprothese durchgeführt. Die präinterventionellen Aufnahmen wurden zu

Anfang der Prozedur vor jeglicher Manipulation am Herzen aufgenommen. Die postinterventionelle Untersuchung der Mitralklappe wurde durchgeführt, nachdem die finale Position der Aortenklappenprothese bestätigt wurde und der Patient sich in einer stabilen hämodynamischen Situation befand. Das entstandene Bildmaterial wurde zunächst lokal auf dem Ultraschallgerät gespeichert. Alle 3D-TEE Untersuchungen wurden durch einen erfahrenen Anästhesisten mit hoher Expertise für TEE durchgeführt. Es kamen entweder ein Phillips EPIQ 7 (Philips Health System, Bothell, WA, USA) oder ein GE Vivid E9 (GE Healthcare, Wauwatosa, WI, USA) Ultraschallsystem zum Einsatz, das mit 3D-fähigen Ultraschallsonden ausgestattet war.

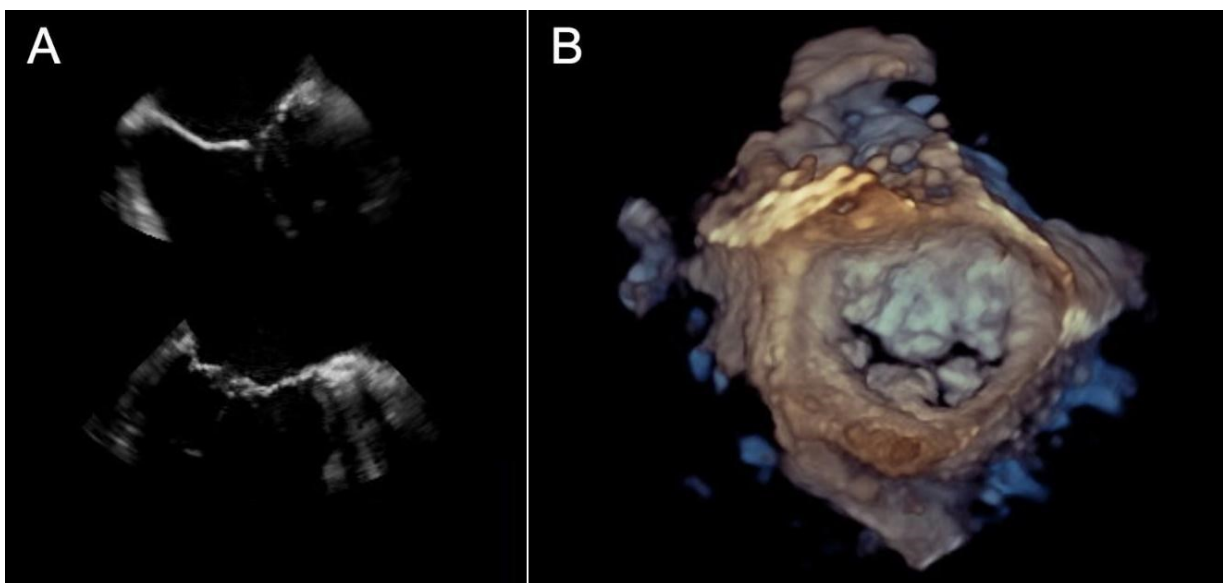


Abbildung 4: Transösophageale Echokardiographie der Mitralklappe. A: Zweidimensionale Schnittebenen der Mitralklappe. B: Mitralklappe in der transösophagealen 3D-Echokardiographie, Aufsicht vom Vorhof aus.

Zur Erfassung des prä- und postprozeduralen Grades einer potentiellen Mitralinsuffizienz wurden sowohl die intraprozeduralen TEE-Aufnahmen, als auch die TTE-Aufnahmen aus dem weiteren stationären Verlauf bewertet und als “keine”, “mild”, “moderat” oder “hochgradig” (0-3) eingestuft. Die Graduierung der Mitralinsuffizienz erfolgte entsprechend aktuell gängiger Definitionen [15,68] durch den Untersucher und bei fehlender schriftlicher Befunddokumentation durch die Studienleiter.

3.3 Rekonstruktion und Vermessung des Mitralklappenannulus

Zur weiteren Verarbeitung wurden die intraoperativ gewonnenen Volumendatensätze auf einen zentralen Bildgebungsserver exportiert. Die anschließende digitale Rekonstruktion und Vermessung des Mitralklappenannulus erfolgte unter Verwendung der Software TOMTEC ImageArena (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleißheim, Deutschland). Diese verfügt über ein "4D-MV-Assessment" Werkzeug, mit dessen Hilfe anhand der intraoperativ gewonnenen 3D-Volumendatensätze eine assistierte und semiautomatische Rekonstruktion des Mitralklappenannulus erfolgte. Die Software erlaubt so die Messung einer Vielzahl von statischen und dynamischen Parametern der Mitralklappenannulusgeometrie über den gesamten Herzzyklus hinweg. Die zur Messung erforderlichen Landmarken wurden wie folgt festgelegt: Das Bildmaterial wurde zu einem mittelsystolischen Zeitpunkt in die lange Achse eingestellt. Durch vier Landmarken auf dem Mitralklappenannulus wurden manuell die Grenzen nach anterior, posterior, anterolateral und posteromedial festgelegt. Folgende Schritte waren die Festlegung der Ausrichtung zur Aortenwurzel, sowie des Koaptationspunktes der Mitralklappensegel.

Alle Untersuchungen in TOMTEC ImageArena wurden durch einen einzelnen Untersucher durchgeführt. Frühere Studien attestieren der verwendeten Methode der Bildanalyse eine hohe Reproduzierbarkeit sowohl hinsichtlich einer Intra- als auch Interobserver Varianz [69]. Das "4D-MV-Assessment" dient nach Herstellervorgaben einer systolischen Untersuchung. Die Software wurde manuell so eingestellt, dass die gewünschten Parameter sowohl systolisch, als auch diastolisch untersuchbar waren. In Folge mussten einige diastolische Parameter verworfen werden, da sie ohne kaudale Begrenzung durch die geschlossenen Mitralklappensegel nicht valide messbar sind.

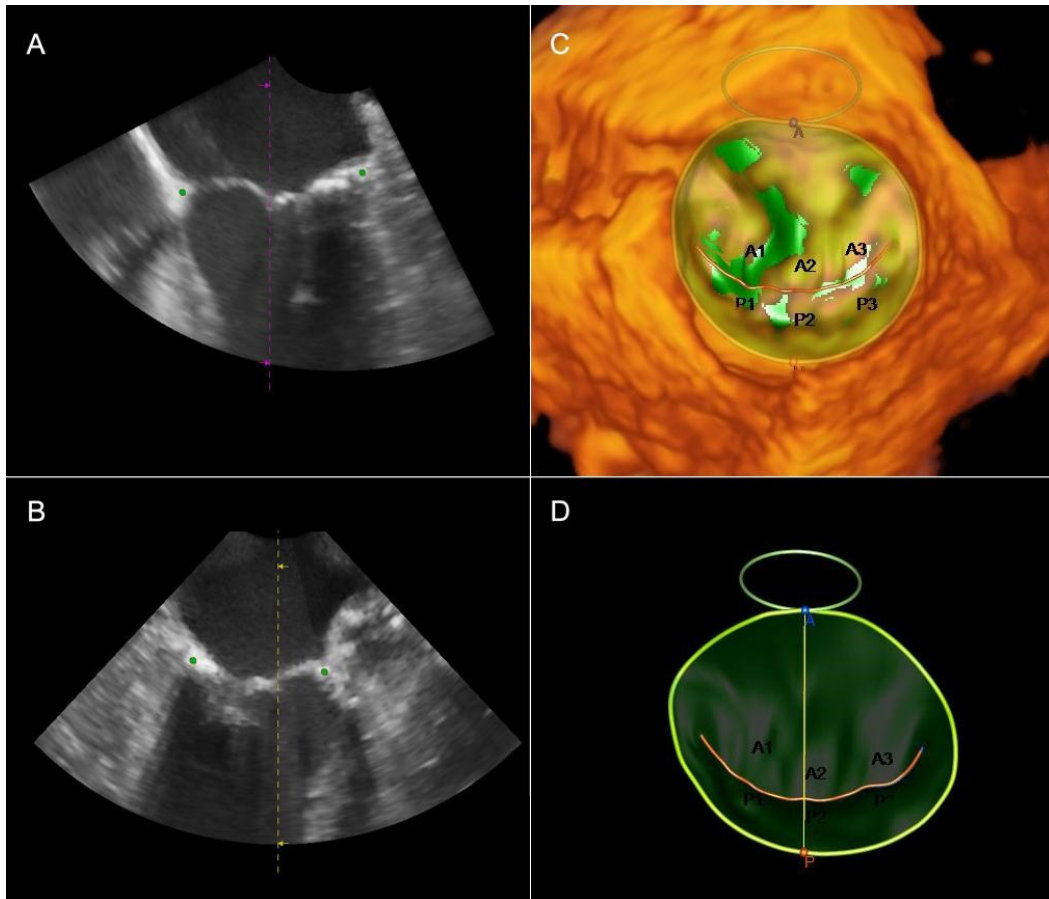


Abbildung 5: Rekonstruktion des Mitralklappenannulus in TOMTEC ImageArena. A und B: Manuelles Festlegen von Landmarken auf dem Mitralklappenannulus. C: Digitale Rekonstruktion des Mitralklappenannulus mit Darstellung des 3D-TEE. D: Digitales Rekonstruktionsergebnis des Mitralklappenannulus mit eingezeichnetem AP-Diameter.

Zur Wahrung einer einheitlichen Nomenklatur werden im Folgenden die etablierten englischen Bezeichnungen der jeweiligen gemessenen Parameter verwendet. Es wurden folgende 16 Parameter der Mitralklappenannulusgeometrie für die weitere Analyse ausgewählt:

- AP Diameter (cm)
- ALPM Diameter (cm)
- Annulus area 2D (cm²)
- Annulus area 3D (cm²)
- Circumference (cm)
- Comissural diameter (cm)
- Annular height (cm)

- Sphericity-index
- Aorto-Mitral Angle (°)
- Annular displacement (mm)
- Displacement velocity (mm/s)
- Nonplanar angle (°)
- Posterior leaflet angle (°)
- Tenting area (cm²)
- Tenting height (cm)
- Tenting volume (cm³)

3.4 Datenerhebung

Eine Vielzahl von Basisdaten wird standardmäßig in der internen TAVI-Datenbank des Deutschen Herzzentrums Berlin erfasst. Das Einpflegen neuer Daten in die Datenbank obliegt dem Operateur. Anhand ausgewählter Parameter aus der internen TAVI-Datenbank, den Operationsberichten und der übrigen klinischen Dokumentation wurde eine Studiendatenbank in Microsoft® Excel erstellt. Die Studiendatenbank ist hinsichtlich der Patientenidentität anonymisiert. In der Studiendatenbank erfasst wurden unter anderem Daten aus den Bereichen:

- Stammdaten
- Biometrie
- Zugangsweg der TAVI-Prozedur
- Implantierte Prothese und Prothesengröße
- Nebenerkrankungen
- Kalkulation des operativen Risikos
- präoperative Echokardiographie
- Kenngrößen aus dem Planungs-CT
- Funktion der Mitralklappe
- Parameter der Mitralklappenannulusgeometrie

3.5 Statistische Analyse

Transformation der Rohdaten

Die Rohdaten wurden zur weiteren Analyse aus TOMTEC ImageArena exportiert. Aufgrund unterschiedlicher Herzfrequenzen und Aufnahmemodalitäten ergaben sich im Einzelfall für prä- und postoperative Messungen stark variierende Anzahlen von Bildwerten pro Herzzyklus. Um eine Vergleichbarkeit der Messerwerte für jeden Zeitpunkt im Herzzyklus sicherzustellen wurden die Daten wie folgt transformiert: Die exportierten Messdaten bestehen aus zwei Variablen pro gemessenem Parameter; x gibt die Zeit in Millisekunden vom Beginn des Herzzyklus an, y den gemessenen Wert. Die Zeitachse x wurde auf einen Dezimalbereich von null bis eins skaliert (Abbildung 6), sodass $x=0$ dem Beginn und $x=1$ dem Ende der Systole entspricht. Dieselbe Transformation erfolgte für diastolische Parameter. Der Beginn der Systole wurde durch den QRS-Komplex als EKG-Triggerpunkt definiert. Der Beginn der Diastole wurde anhand von myokardialer Relaxation und den sich öffnenden Mitralklappensegeln im echokardiographischen Bildmaterial identifiziert. Diese nun hinsichtlich der Zeitachse standardisierten Messwerte wurden via kubischen Spline auf 80 zwischen $x=0$ und $x=1$ gleichmäßig verteilte Punkte interpoliert. Dieser Ansatz resultiert in einer Vielzahl interpolierter und vergleichbarer Messwerte für jeden beliebigen Zeitpunkt im Herzzyklus.

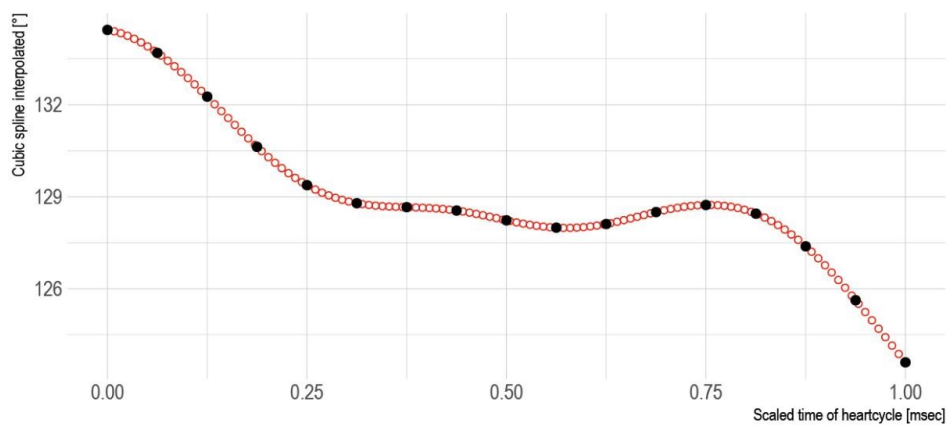
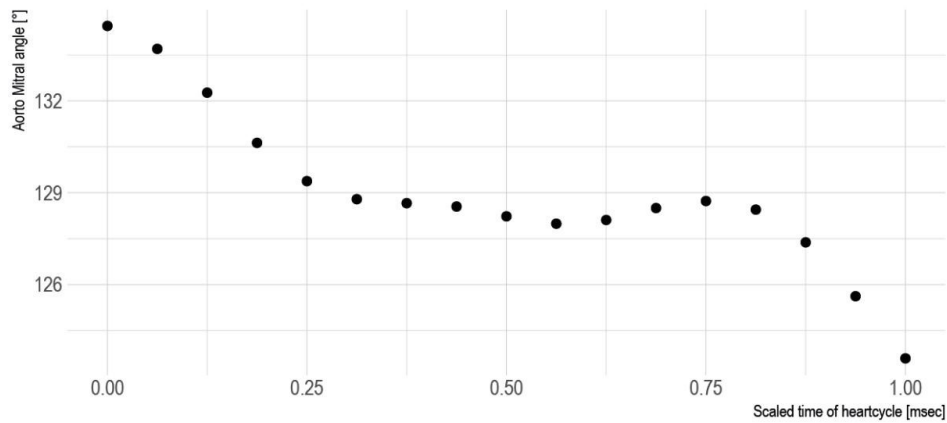
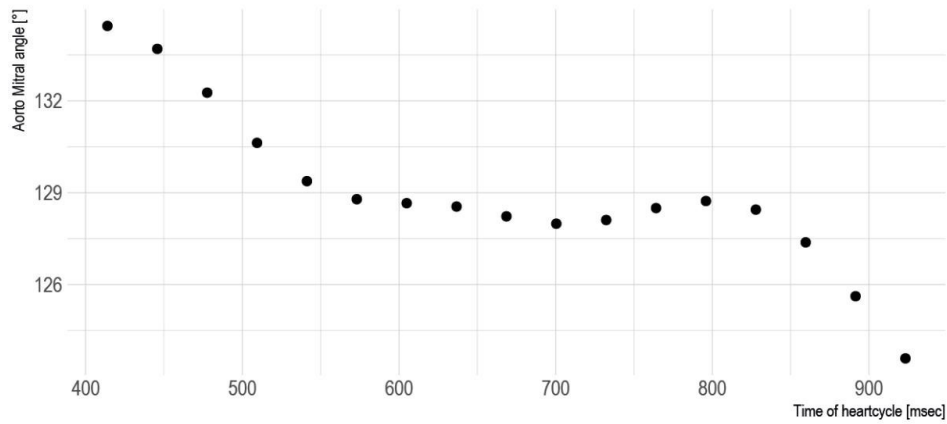


Abbildung 6: Transformation der Messdaten. Skalierung der Rohdaten mit variierenden Bildzahlen in eine standardisierte Zeitlinie und Interpolation durch einen kubischen Spline. Oben: Rohdaten einer exemplarischen Variable (hier aorto-mitraler Winkel) mit Zeitachse vom Ultraschallsystem. Mitte: Selber Datensatz nach Skalierung der Zeitachse. Unten: Interpolation via kubischen Spline über 80 gleichmäßig über den Herzzyklus verteilte Punkte.

Datenanalyse

Zunächst erfolgte die statistische Analyse für die 16 erhobenen Parameter vor und nach TAVI anhand der Gesamtkohorte. Die Analyse wurde separat für Systole, Diastole sowie für den gesamten Herzzyklus durchgeführt. Werte für kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Mittelwerte von kontinuierlichen Variablen für gepaarte Gruppen wurden mittels t-Test verglichen. Bei einem p-Wert von unter 0.05 wurden Ergebnisse als signifikant gewertet.

Subgruppen

Es erfolgte eine Kovarianzanalyse hinsichtlich folgender Subgruppen innerhalb der Studienkohorte:

- ballonexpandierte Prothesen vs. selbstexpandierende Prothesen
- "Oversizing" der TAVI-Prothese von mehr vs. weniger als 10% bezogen auf den präoperativ im CT gemessenen Aortenannulus
- präoperativ relevante Mitralinsuffizienz vs. keine relevante Mitralinsuffizienz
- präoperative LVEF kleiner vs. größer als 30%
- präoperativer LVEDD kleiner vs. größer als 60 mm

3.6 Literaturrecherche und elektronische Datenverarbeitung

Zur Identifizierung geeigneter Literatur kam hauptsächlich die Datenbank PubMed zum Einsatz. Ebenfalls verwendet wurden die Suchmaschine Google, so wie gängige Werke aus der Lehrbuchsammlung der medizinischen Bibliothek der Charité. Die statistische Analyse wurde in R 3.4.2 (R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical computing 11) durchgeführt. Zur Vorbereitung, Transformation und Darstellung der Messdaten wurden zusätzlich die tidyverse packages [70] genutzt. Die Dissertation wurde verfasst mit der internetbasierten Textverarbeitungssoftware Google Docs. Als Literaturverwaltungssoftware wurde Paperpile verwendet.

3.7 Rechtliches

Die im Rahmen dieser Studie verwendeten Bilddaten sind klinische Standarduntersuchungsmethoden zur operativen Planung und postoperativen Verlaufskontrolle nach TAVI und stellen somit keine zusätzliche Belastung für den Patienten dar. Die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin erhebt keine Bedenken gegen die Veröffentlichung der aus dem Projekt erarbeiteten Ergebnisse (Antragsnummer: EA4/095/18).

4 Ergebnisse

4.1 Studienkohorte

Im Rahmen der Studie entstand eine Gesamtheit von 84 Fällen die in die Auswertung dieser Studie eingehen konnten. 35,7% der Studienpatienten sind weiblich. 52% der Studienkohorte wurden mit der ballonexpandierten Klappenprothese Edwards SAPIEN 3 versorgt. Bei allen übrigen Patienten kam ein selbstexpandierendes System zum Einsatz. Die Gruppe der selbstexpandierenden Klappen ist hinsichtlich des verwendeten Implantats heterogen. Implantierte selbstexpandierende Prothesen waren: Symetis ACURATE Neo™, Boston Scientific LOTUS™, St. Jude Medical Portico™, Corevalve Evolut™R, Biotronik BIOVALVE und Direct Flow Medical. Inc.

Bei 19% der Patienten war eine mindestens zweitgradige Mitralklappeninsuffizienz vorbeschrieben. Entsprechend der vorbekannten Komorbiditäten ergab sich mittels EuroSCORE I ein durchschnittliches operatives Risiko von 10.78%. Tabelle 1 gibt einen detaillierten Überblick über Komorbiditäten und Charakteristika der Studienpopulation.

Tabelle 1*Charakteristika der Studienpopulation*

| | |
|---------------------------------|---------------|
| N | 84 |
| female (N (%)) | 30 (35.7) |
| age (mean (sd)) | 79.00 (7.32) |
| BMI (mean (sd)) | 28.16 (6.13) |
| procedure (N (%)) | |
| TAVI TA | 20 (23.8) |
| TAVI TF | 62 (73.8) |
| TAVI transaortic | 1 (1.2) |
| TAVI transaxillary | 1 (1.2) |
| prosthesis (N (%)) | |
| self-expanding | 40 (48) |
| Biovalve | 2 (2) |
| Direct Flow | 1 (1) |
| EvolutR | 11 (13) |
| Lotus | 6 (7) |
| Portico | 8 (9) |
| Symetis | 12 (14) |
| balloon-expanding | 44 (52) |
| Sapien 3 | 44 (54) |
| comorbidities (N (%)) | |
| Peripheral artery disease | 24 (29) |
| COPD | 20 (24) |
| Diabetes | 21 (25) |
| Coronary Artery Disease | 34 (40) |
| NYHA | |
| I | 0 |
| II | 10 (12) |
| III | 48 (57) |
| IV | 7 (8) |
| N.N | 19 (23) |
| Atrial fibrillation | 23 (27) |
| echo characteristics | |
| LVEF (mean (sd)) | 49.24 (14.39) |
| LVEDD (mean (sd)) | 47.41 (8.08) |
| MR \geq 2 (N (%)) | 16 (19) |
| risk scores | |
| EuroSCORE I (mean (sd)) | 10.78 (3.73) |
| Logistic EuroSCORE (mean (sd)) | 18.08 (12.15) |
| EuroSCORE II (mean (sd)) | 8.23 (8.61) |
| STS Score mortality (mean (sd)) | 6.85 (7.12) |

4.2 Parameter der Mitralklappenannulusgeometrie

Die Auswertung erfolgte getrennt für Systole und Diastole anhand eines mittelsystolischen und mittdiastolischen Zeitpunktes. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der statistischen Auswertung für alle 84 Studienpatienten. Es konnten für verschiedene Parameter signifikante Veränderungen der Mitralklappenannulusgeometrie nach TAVI beobachtet werden.

Für die systolische Analyse zeigt sich der AP-Diameter nach TAVI signifikant reduziert (3.42 ± 0.50 cm vs. 3.24 ± 0.52 cm; $p=0.02$), während der ALPM-Diameter sich nicht signifikant verändert. Auch die Fläche des Mitralklappenannulus zeigt eine signifikante Reduktion (10.8 ± 2.83 cm² vs. 9.94 ± 2.64 cm²; $p=0.044$), jedoch nicht in der planaren Messvariante. Der Parameter Annular Height, der die maximale Ausprägung der dreidimensionalen Sattelform im anterioren Annulusanteil widerspiegelt, zeigt sich ebenfalls reduziert (0.79 ± 0.24 cm vs. 0.64 ± 0.19 cm; $p<0.001$). Der Winkel zwischen Aorten- und Mitralklappenannulus weist eine signifikante Vergrößerung um im Mittel $8,4^\circ$ auf ($128.8 \pm 14.09^\circ$ vs. $137.18 \pm 14.45^\circ$ $p<0.001$). Dies entspricht einer weniger steilen Ausrichtung beider Klappen zueinander nach TAVI. Für die dynamischen Parameter Annular displacement und Displacement velocity konnte keine signifikante Veränderung nach TAVI beobachtet werden. Die gemessenen Parameter für ein Tenting der Mitralklappensegel zeigten ebenfalls keine signifikante Veränderung.

Die Beobachtungen für die Diastole entsprechen in vielen Punkten der systolischen Analyse. Für den AP-Diameter zeigt sich auch diastolisch eine Reduktion (3.43 ± 0.48 cm vs. 3.22 ± 0.50 cm; $p=0.005$). Der ALPM-Diameter zeigt sich ebenfalls nicht signifikant verändert. Für die Messwerte der Annular area zeigen im Unterschied zur systolischen Analyse sowohl die planare, als auch die dreidimensionale Fläche eine signifikante Reduktion. Die Beobachtungen für Annular Height, Aorto-Mitral Angle und dynamische Parameter decken sich mit der systolischen Analyse. Messwerte für Tentingparameter der Mitralklappensegel sind diastolisch mit der verwendeten Methode nicht valide zu bestimmen und daher nicht angegeben.

Tabelle 2

Messwerte verschiedener Parameter der Mitralklappenannulusgeometrie vor und nach TAVI getrennt für Systole und Diastole.

| Parameter | Systole | | | Diastole | | |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|--------|-------------------|-------------------|--------|
| | Pre | Post | p-Wert | Pre | Post | p-Wert |
| ap Diameter (cm) | 3.42 (0.50) | 3.24 (0.52) | 0.020 | 3.43 (0.48) | 3.22 (0.50) | 0.005 |
| al-pm Diameter (cm) | 3.77 (0.48) | 3.66 (0.46) | 0.123 | 3.77 (0.47) | 3.65 (0.45) | 0.082 |
| Annulus area 2D (cm ²) | 10.44 (2.75) | 9.70 (2.60) | 0.075 | 10.47 (2.71) | 9.63 (2.50) | 0.039 |
| Annulus area 3D (cm ²) | 10.80 (2.83) | 9.94 (2.64) | 0.044 | 10.79 (2.78) | 9.85 (2.54) | 0.024 |
| Circumference (cm) | 11.97 (1.56) | 11.42 (1.49) | 0.021 | 11.94 (1.52) | 11.38 (1.44) | 0.015 |
| Comissural diameter (cm) | 3.71 (0.47) | 3.61 (0.46) | 0.134 | 3.72 (0.46) | 3.60 (0.44) | 0.109 |
| Annular height (cm) | 0.79 (0.24) | 0.64 (0.19) | <0.001 | 0.73 (0.23) | 0.61 (0.18) | <0.001 |
| Sphericity-index | 0.91 (0.07) | 0.88 (0.07) | 0.032 | 0.91 (0.07) | 0.88 (0.08) | 0.009 |
| Aorto-Mitral Angle (°) | 128.80 (14.09) | 137.18 (14.45) | <0.001 | 129.34 (13.63) | 134.57 (14.56) | 0.017 |
| Annular displacement (mm) | 2.71 (1.69) | 3.15 (1.87) | 0.110 | 2.11 (1.54) | 1.95 (1.43) | 0.479 |
| Displacement velocity (mm/s) | 17.53 (10.83) | 17.27 (9.32) | 0.867 | -4.87 (7.33) | -5.42 (13.09) | 0.734 |
| Nonplanar angle (°) | 149.19 (12.12) | 152.64 (12.32) | 0.069 | 151.93 (11.75) | 154.41 (11.34) | 0.165 |
| Posterior leaflet angle (°) | 32.47 (11.67) | 27.75 (9.78) | 0.005 | - | - | - |
| Tenting area (cm ²) | 1.59 (0.69) | 1.22 (0.61) | <0.001 | - | - | - |
| Tenting height (cm) | 6.96 (2.49) | 6.05 (2.46) | 0.019 | - | - | - |
| Tenting volume (cm ³) | 2.71 (1.56) | 1.99 (1.24) | 0.001 | - | - | - |

Anmerkungen. Die Werte sind angegeben als Mittelwert und Standardabweichung. Zeitpunkt der Berechnung jeweils mittsystolisch und mittdiastolisch.

Pre = Vor TAVI; Post = Nach TAVI

Abbildung 7 visualisiert den zeitlichen Verlauf ausgewählter Parameter über den gesamten Herzzyklus. Die Parameter weisen im Verlauf des Herzzyklus eine Dynamik auf. Die Effektgrößen der Veränderungen nach TAVI scheinen sich im Vergleich von Systole und Diastole nicht wesentlich zu unterscheiden. Einzig für den aorto-mitralen Winkel kann nach TAVI systolisch eine stärkere Veränderung als diastolisch beobachtet werden.

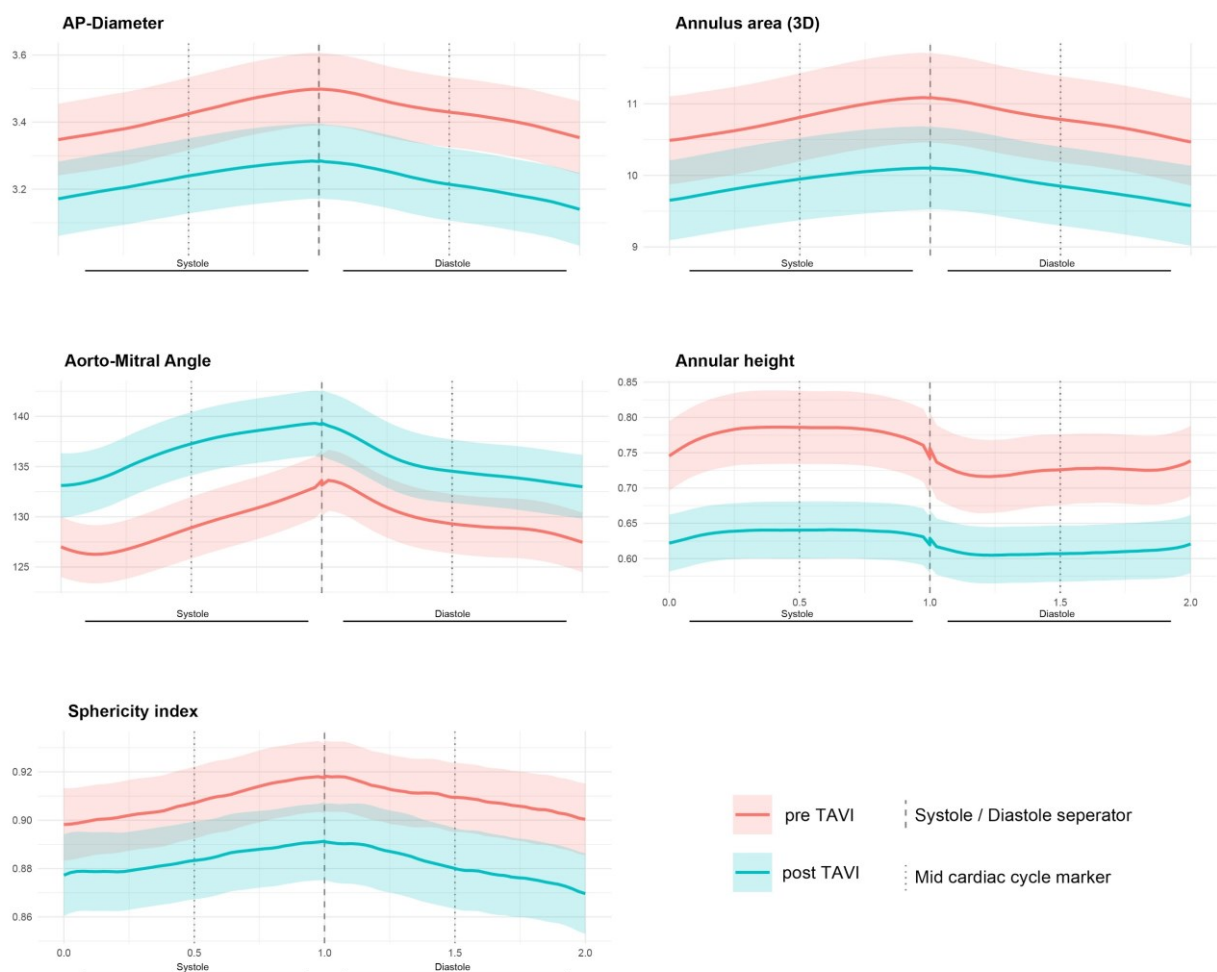


Abbildung 7: Ausgewählte Parameter der Mitralklappenannulusgeometrie vor und nach TAVI im Verlauf des Herzzyklus. Werte sind visualisiert als Mittelwerte (dünne Linie) und Standardabweichung (umgebender Bereich). Rote Kurven: vor TAVI; Blaue Kurven: nach TAVI

Bei Betrachtung des echokardiographischen Bildmaterials, sowie des digital rekonstruierten Mitralklappenannulus im prä- und postinterventionellen Vergleich lassen sich die statistischen Beobachtungen optisch nachvollziehen. Abbildung 8 zeigt exemplarisch die Rekonstruktionsergebnisse einer 76-jährigen Patientin vor und nach Implantation einer 23 mm Edwards Sapien 3 Prothese. Der anhand des präoperativen CT in der Planungssoftware gemessene Durchmesser der Aortenwurzel beträgt 23,1 mm. Ein Oversizing hat folglich nicht stattgefunden. Der Mitralklappenannulus weist nach TAVI eine deutliche Deformation auf. Der gemessene AP-Diameter verringerte sich in diesem Fall nach TAVI von mittelsystolisch 3,14 cm auf 2,71 cm. Eine vorbeschriebene erstgradige Mitralinsuffizienz zeigte sich zur Entlassung im Schweregrad unverändert.

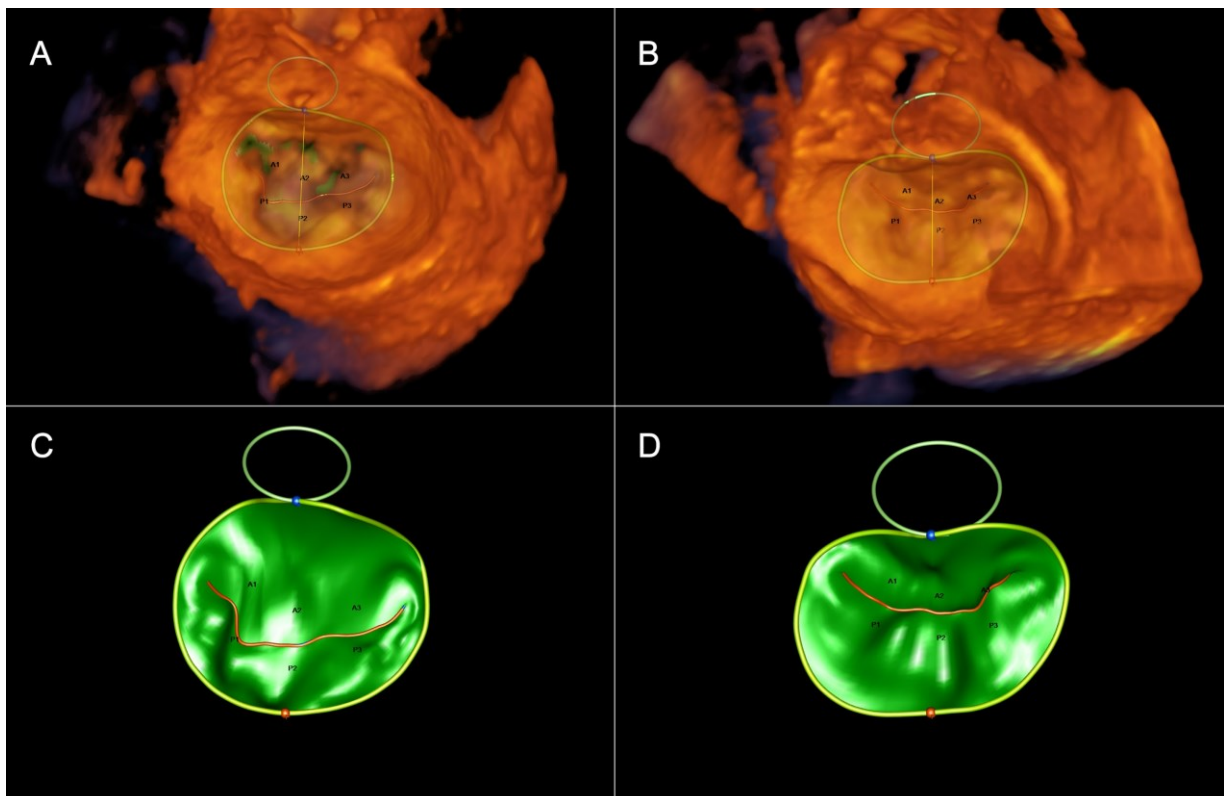


Abbildung 8: Mitralklappenannulus einer 76-jährigen Patientin vor und nach Implantation einer Edwards Sapien 3 Prothese (23 mm). Jeweils mittelsystolischer Zeitpunkt im Herzzyklus. A: Vor TAVI, eingezeichneter AP-Diameter; B: nach TAVI, eingezeichneter AP-Diameter; C: Vor TAVI; D: Nach TAVI

4.3 Subgruppenanalyse

Ballonexpandierte vs. selbstexpandierende Aortenklappenprothesen

Aus der Studienkohorte wurden Subgruppen anhand des Expansionsmodus der implantierten TAVI-Prothese gebildet. Es entstanden Gruppen von 44 ballonexpandierten Prothesen und 40 selbstexpandierenden Prothesen, die hinsichtlich der Größe der postprozeduralen Messwertdifferenzen verglichen wurden. Die Ergebnisse sind im Detail in Tabelle 3 aufgeführt und exemplarisch in Abbildung 9 visualisiert worden.

Bei der Patientengruppe, die mit einer ballonexpandierten Prothese versorgt wurde, kann eine größere Reduktion des AP-Diameters nach TAVI beobachtet werden (-0.25 ± 0.23 cm vs. -0.11 ± 0.31 cm, $p=0.04$). Allerdings zeigt sich dieser Effekt ausschließlich in der systolischen Analyse signifikant. Die Reduktion der annulären Fläche ist für planare und dreidimensionale Messung signifikant höher in der ballonexpandierten Gruppe (3D: -1.32 ± 1.68 cm² vs. -0.33 ± 1.46 cm²; $p=0.016$). Dieser Unterschied zeigt sich in der Diastole ebenfalls signifikant.

Tabelle 3

Postprozedurale Differenzen verschiedener Parameter der Mitralklappenannulusgeometrie verglichen für ballonexpandierte und selbstexpandierende Klappen.

| <i>Parameter</i> | <i>Systole</i> | | | <i>Diastole</i> | | |
|------------------------------------|----------------|---------------|---------------|-----------------|--------------|---------------|
| | <i>balloon</i> | <i>self</i> | <i>p-Wert</i> | <i>balloon</i> | <i>self</i> | <i>p-Wert</i> |
| ap Diameter (cm) | -0.25 (0.32) | -0.11 (0.31) | 0.040 | -0.27 (0.32) | -0.15 (0.34) | 0.108 |
| al-pm Diameter (cm) | -0.20 (0.29) | -0.01 (0.28) | 0.003 | -0.20 (0.28) | -0.03 (0.28) | 0.008 |
| Annulus area 2D (cm ²) | -1.20 (1.59) | -0.22 (1.41) | 0.004 | -1.23 (1.57) | -0.39 (1.46) | 0.013 |
| Annulus area 3D (cm ²) | -1.32 (1.68) | -0.33 (1.46) | 0.005 | -1.33 (1.66) | -0.47 (1.52) | 0.016 |
| Circumference (cm) | -0.79 (0.98) | -0.28 (0.87) | 0.014 | -0.77 (0.94) | -0.32 (0.90) | 0.029 |
| Comissural diameter (cm) | -0.18 (0.29) | -0.02 (0.29) | 0.011 | -0.18 (0.29) | -0.04 (0.30) | 0.029 |
| Annular height (cm) | -0.15 (0.22) | -0.14 (0.20) | 0.916 | -0.12 (0.23) | -0.12 (0.20) | 0.962 |
| Sphericity-index | -0.02 (0.07) | -0.03 (0.07) | 0.573 | -0.03 (0.07) | -0.03 (0.07) | 0.563 |
| Aorto-Mitral Angle (°) | 9.94 (18.15) | 6.53 (19.48) | 0.409 | 6.87 (18.32) | 3.36 (19.57) | 0.398 |
| Annular displacement (mm) | 0.50 (1.72) | 0.37 (1.67) | 0.731 | -0.11 (1.88) | -0.21 (1.10) | 0.767 |
| Displacement velocity (mm/s) | 1.01 (12.15) | -2.31 (11.06) | 0.197 | -1.52 (14.82) | 0.55 (11.87) | 0.486 |
| Nonplanar angle (°) | 1.66 (10.66) | 5.48 (10.24) | 0.099 | 0.77 (10.99) | 4.47 (9.50) | 0.105 |
| Posterior leaflet angle (°) | -4.95 (9.34) | -4.46 (7.75) | 0.797 | - | - | - |
| Tenting area (cm ²) | -0.46 (0.59) | -0.30 (0.44) | 0.155 | - | - | - |
| Tenting height (cm) | -1.19 (2.28) | -0.57 (1.53) | 0.156 | - | - | - |
| Tenting volume (cm ³) | -1.01 (1.26) | -0.35 (0.71) | 0.006 | - | - | - |

Anmerkungen. Die Werte entsprechen der Differenz von post- und präoperativem Messwert (Δ postoperativ-präoperativ) und sind angegeben als Mittelwert und Standardabweichung. Zeitpunkt der Messung jeweils mitsystolisch und mittdiastolisch.

balloon = Ballonexpandierte Prothese, self = Selbstexpandierende Prothese

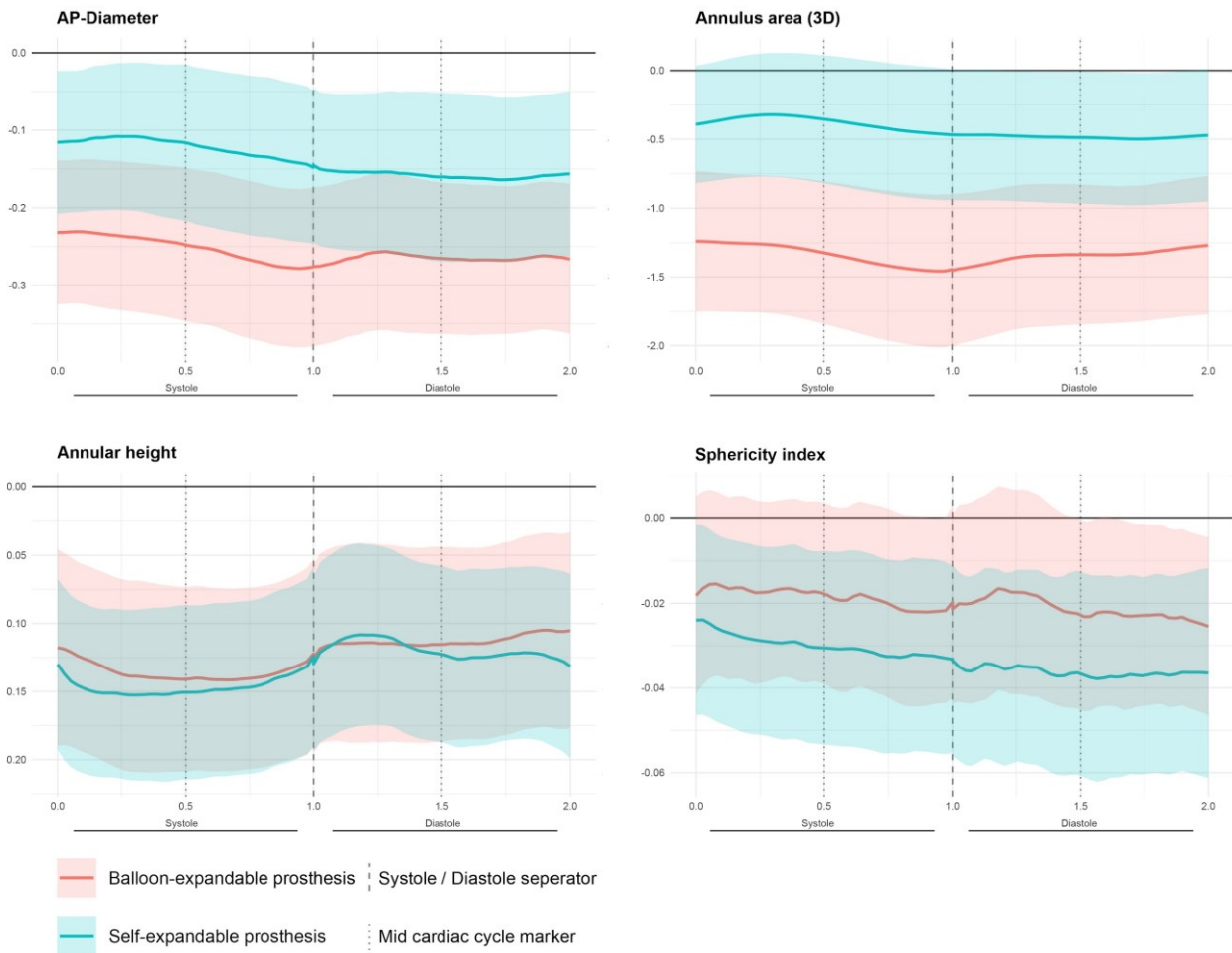


Abbildung 9: Einfluss von ballonexpandierten (rot) und selbstexpandierenden (blau) Prothesen auf die Veränderung ausgewählter Parameter der Mitralklappenannulusgeometrie nach TAVI. Die Werte entsprechen der Differenz von post- und präoperativem Messwert ($\Delta_{\text{postoperativ-präoperativ}}$) und sind angegeben als Mittelwert und Standardabweichung. Darstellung über den gesamten Herzzyklus.

Oversizing

Ein Oversizing wurde angenommen, wenn die vom Hersteller angegebene Größe der implantierten Prothese um mehr als 10% größer ist, als der anhand des präoperativen CT bestimmte Durchmesser der Aortenwurzel. Aufgrund nicht eruierbarer Dimensionsangaben in einigen Fällen gingen in die Analyse 78 Patienten ein, von denen in 24 Fällen ein Oversizing vorlag. Für Fälle mit oder ohne Oversizing konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer veränderten Mitralklappenannulusgeometrie beobachtet werden (Tabelle 4).

Tabelle 4

Postprozedurale Differenzen verschiedener Parameter der Mitralklappenannulusgeometrie verglichen für das Vorliegen von Oversizing.

| Parameter | Systole | | | Diastole | | |
|------------------------------------|---------------|--------------|--------|---------------|--------------|--------|
| | Ø | Oversizing | p-Wert | Ø | Oversizing | p-Wert |
| ap Diameter (cm) | -0.22 (0.35) | -0.13 (0.28) | 0.266 | -0.24 (0.35) | -0.17 (0.29) | 0.378 |
| al-pm Diameter (cm) | -0.14 (0.31) | -0.07 (0.27) | 0.353 | -0.16 (0.31) | -0.09 (0.27) | 0.342 |
| Annulus area 2D (cm ²) | -0.91 (1.72) | -0.49 (1.28) | 0.287 | -1.01 (1.70) | -0.60 (1.29) | 0.296 |
| Annulus area 3D (cm ²) | -1.04 (1.80) | -0.61 (1.32) | 0.295 | -1.11 (1.79) | -0.68 (1.33) | 0.292 |
| Circumference (cm) | -0.65 (1.03) | -0.42 (0.78) | 0.337 | -0.66 (1.01) | -0.42 (0.78) | 0.293 |
| Comissural diameter (cm) | -0.14 (0.30) | -0.07 (0.28) | 0.312 | -0.15 (0.31) | -0.07 (0.28) | 0.302 |
| Annular height (cm) | -0.15 (0.23) | -0.14 (0.17) | 0.812 | -0.15 (0.23) | -0.14 (0.17) | 0.812 |
| Sphericity-index | -0.03 (0.07) | -0.01 (0.07) | 0.538 | -0.03 (0.07) | -0.01 (0.07) | 0.538 |
| Aorto-Mitral Angle (°) | 9.42 (17.93) | 7.40 (18.85) | 0.652 | 6.42 (18.24) | 3.85 (18.97) | 0.572 |
| Annular displacement (mm) | 0.42 (1.52) | 0.66 (1.91) | 0.561 | -0.20 (1.76) | -0.21 (0.99) | 0.975 |
| Displacement velocity (mm/s) | -1.22 (12.38) | 0.99 (11.15) | 0.454 | -2.61 (12.22) | 3.93 (15.22) | 0.047 |
| Nonplanar angle (°) | 2.41 (10.85) | 5.23 (8.71) | 0.265 | 2.41 (10.85) | 5.23 (8.71) | 0.265 |
| Posterior leaflet angle (°) | -5.82 (9.35) | -3.31 (6.36) | 0.235 | - | - | - |
| Tenting area (cm ²) | -0.42 (0.55) | -0.35 (0.46) | 0.608 | - | - | - |
| Tenting height (cm) | -0.89 (2.01) | -0.92 (1.88) | 0.948 | - | - | - |
| Tenting volume (cm ³) | -0.83 (1.20) | -0.51 (0.86) | 0.270 | - | - | - |

Anmerkungen. Die Werte entsprechen der Differenz von post- und präoperativem Messwert (Δ postoperativ-präoperativ) und sind angegeben als Mittelwert und Standardabweichung. Zeitpunkt der Messung jeweils mittsystolisch und mittdiastolisch. Ø = kein Oversizing

Weitere Subgruppen

Im Rahmen der statistischen Auswertung erfolgte die explorative Analyse weiterer Subgruppen hinsichtlich potentiell unterschiedlicher Einflussgrößen auf die Mitralklappenannulusgeometrie. Hierzu wurden Subgruppen gebildet von Patienten mit oder ohne relevante Mitralinsuffizienz, LVEF höher oder geringer als 30%, sowie präoperativem LVEDD höher oder geringer als 60mm. Unterschiede innerhalb dieser Subgruppen erreichten keine statistische Signifikanz.

4.4 Einfluss auf die Mitralklappenfunktion

Die Dichtigkeit der Mitralklappe wurde intraprozedural vor Implantation der Prothese durch den untersuchenden Anästhesisten eingeschätzt und dokumentiert. Der Grad an postoperativer Mitralinsuffizienz wurde der transthorakalen Kontrollechokardiographie vor Entlassung bzw. Verlegung der Patienten entnommen. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Prävalenz der verschiedenen Grade von Mitralinsuffizienz in unserer Studienkohorte vor und nach TAVI-Prozedur.

Tabelle 5

Grad der Mitralinsuffizienz vor und nach TAVI

| <i>MI-Grad</i> | <i>vor TAVI</i> | <i>nach TAVI</i> |
|----------------|-----------------|------------------|
| 0 | 11 | 17 |
| 0 - I | 4 | 7 |
| I | 49 | 52 |
| I - II | 3 | 1 |
| II | 11 | 5 |
| II - III | 4 | 2 |
| III | 2 | 0 |

Anmerkungen. Angaben in absoluten Patientenzahlen.

Der Grad der Mitralinsuffizienz verringerte sich bei 21 Patienten (25%) und veränderte sich nicht in den übrigen 63 Fällen. Eine Verschlechterung oder eine neu aufgetretene Mitralinsuffizienz konnte in keinem Fall beobachtet werden. Abbildung 10 zeigt die Beobachteten Veränderungen der Mitralinsuffizienz aller Studienpatienten im individuellen Verlauf. Da für die Mitralinsuffizienz jeweils nur eine Einschätzung des Grades, jedoch nicht in allen Fällen vergleichbare quantitative Messwerte vorlagen, konnte keine Korrelation der beobachteten Veränderungen der Mitralklappenannulusgeometrie mit einer Verringerung einer Mitralinsuffizienz untersucht werden.

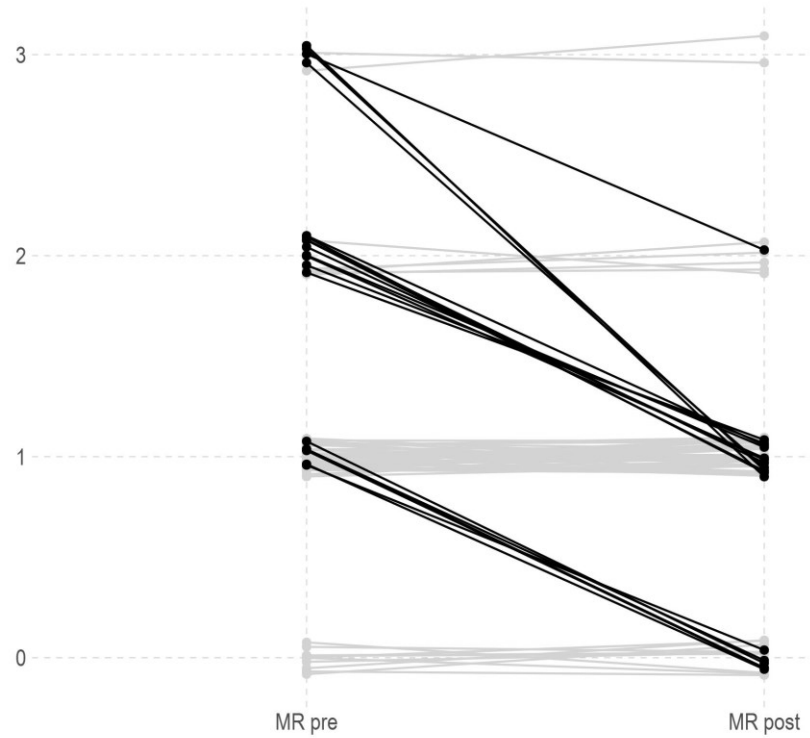


Abbildung 10: Echokardiographischer Grad der Mitralinsuffizienz vor (links) und nach (rechts) TAVI visualisiert als individuelle Linie für jeden Studienpatienten.

5 Diskussion

5.1 Studienkohorte

Das IQTIG gibt für die Gesamtheit der TAVI-Patienten in Deutschland einen Altersdurchschnitt von 81 Jahren und einen Anteil an weiblichen Patienten von 50,4% an[71]. In unserer Studienkohorte liegt der Altersdurchschnitt bei 79 Jahren bei einem Frauenanteil von 35,7%. Transapikale Zugangswege waren in unserer Studienkohorte häufiger als im gesamtdeutschen Durchschnitt (23,8% vs. 9,09%). Entsprechend eines mittleren EuroSCORE I von im Mittel 10,78% wies unsere Studie ein hohes kalkuliertes operatives Risiko auf. Verglichen mit der Gesamtheit der TAVI-Patienten in Deutschland stellt unsere Studienkohorte keine optimale repräsentative Stichprobe dar.

5.2 Veränderungen der Mitralklappenannulusgeometrie nach TAVI

In der durchgeführten Studie konnte anhand von 3D-Echokardiographie und softwareassistierter Rekonstruktion und Vermessung des Mitralklappenannulus gezeigt werden, dass TAVI-Prozeduren mit substantiellen Veränderungen der Mitralklappenannulusgeometrie einhergehen. Die Beobachtungen in der systolischen Analyse entsprechen einer allgemeinen Verringerung der annulären Dimensionen. Die durch eine TAVI-Prothese denkbaren direkten mechanischen Einflüsse finden vorwiegend am anterioren Anteil des Mitralklappenannulus statt. Eine Reduktion im AP-Diameter, nicht jedoch im ALPM-Diameter spricht für eine solche Änderung führend am anterioren Annulus. Der Parameter Sphericity Index stellt den Quotienten aus AP- und ALPM-Diameter dar und zeigt sich nach TAVI ebenfalls signifikant reduziert. Dies spricht ebenfalls für eine Deformierung des Mitralklappenannulus führend in der AP-Achse. Die nachgewiesene Verminderung von Fläche und Umfang des Annulus geht mit diesen Beobachtungen einher. Die beobachtete Reduktion im Parameter "Annular height" spricht für eine weniger ausgeprägte Sattelform des Mitralklappenannulus nach TAVI. Alle drei erhobenen Parameter für das Tenting der Mitralklappensegel, Volumen, Höhe und Fläche, zeigten sich nach TAVI signifikant verringert. Im Kontext der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz stellt Tenting einen wichtigen Faktor für die resultierende Minderung der Koaptationsfläche der Klappensegel dar. Ein reduziertes Tenting der

Mitralklappe könnte folglich ebenfalls eine funktionelle Relevanz für die Mitralklappe haben. Da die vertikale annuläre Verschieblichkeit in unserer Studie keine signifikante Veränderung aufwies (Annular Displacement und Displacement Velocity) ist nicht von einer Restriktion der dynamischen Beweglichkeit des Mitralklappenannulus nach TAVI auszugehen.

Im Gegensatz zu vorangegangenen Studien, in denen überwiegend systolische Effekte untersucht wurden, war es im Rahmen dieser Studie möglich, Messungen für jeden beliebigen Zeitpunkt im Herzzyklus durchzuführen. Für die diastolische Analyse entsprechen die Parameter, die nach TAVI signifikante Veränderungen aufweisen, den Parametern der systolischen Analyse. Die beobachteten Veränderungen des Mitralklappenannulus scheinen sich im Vergleich von Systole und Diastole nicht relevant zu unterscheiden. Erwartungsgemäß zeigen die verschiedenen erhobenen Parameter einen dynamischen Verlauf über den Herzzyklus hinweg.

Der optische Eindruck der Morphologie des Mitralklappenannulus nach TAVI entspricht in vielen Fällen den Beobachtungen der statistischen Analyse. Anhand von Abbildung 8 wurde dies exemplarisch demonstriert. Der Mitralklappenannulus weist im Fall der gezeigten Patientin eine Deformation vor allem des anterioren Annulusanteils auf. Ein Oversizing hat im gezeigten Fall nicht vorgelegen. Die vorbeschriebene Mitralinsuffizienz war nur mild ausgeprägt. Es ließ sich in der postoperativen Kontrolle keine Veränderung der Klappenfunktion beobachten.

Wir beobachteten nach TAVI eine Erhöhung des aorto-mitralen Winkels von durchschnittlich $8,4^\circ$. Dies entspricht einer weniger steilen Ausrichtung von Aorten- und Mitralklappe zueinander nach TAVI. In einer Studie von Mahmood et al. [62] zeigten sich vergleichbare Änderungen des aorto-mitralen Winkels für konventionell chirurgischen Aortenklappenersatz. Anlässlich der bekannten statistischen Korrelation eines steilen aorto-mitralen Winkels mit dem Auftreten einer LVOT-Obstruktion nach transkatheter Mitralklappenersatz führten Sanaani et al. ebenfalls Untersuchungen am Mitralklappenannulus nach TAVI durch [72]. Die in dieser Studie nach TAVI beobachteten Veränderungen des aorto-mitralen Winkels entsprechen unseren Ergebnissen und könnten hinsichtlich eines kombinierten Einsatzes von TAVI und TMVI relevant sein.

Vergangene Studien, die potentielle Auswirkungen von konventionell chirurgischem Aortenklappenersatz auf die Mitralklappe untersucht haben fanden ebenfalls signifikante Veränderungen am Mitralklappenannulus. In der bereits erwähnten single-center Kohortenstudie mit 35 Patienten zeigten Mahmood et al [62] eine signifikante Reduktion von annulärer Fläche, Umfang, AP-Diameter und ALPM-Diameter der Mitralklappe nach konventionell chirurgischem Aortenklappenersatz. Der am stärksten nach Aortenklappenersatz beeinflusste Parameter am Mitralklappenannulus ist in vorhergehenden Studien die Länge des anterioren Annulus [62,63]. Dies wird als Hinweis auf eine direkte mechanische Interaktion durch die Aortenklappenprothese gewertet. Während der ALPM-Diameter in unseren Untersuchungen keine signifikanten Veränderungen aufwies, entsprechen Beobachtungen für AP-Diameter, Annulusfläche und Umfang denen der bereits existierenden Studien. Eine Studie, die die Einflüsse von TAVI und konventionell chirurgischem Aortenklappenersatz auf die Mitralklappenannulusgeometrie vergleicht, bestätigt signifikante Veränderungen nur bei chirurgischem Aortenklappenersatz, jedoch nicht für TAVI [65]. In Folge wird TAVI im Vergleich zu chirurgischem Aortenklappenersatz hinsichtlich potentieller Einflüsse auf die Funktion der Mitralklappe als physiologischerer Ansatz diskutiert. Untersuchungen von Shibayama et al. ergaben, dass TAVI die Geometrie des Mitralklappenannulus nicht beeinflusst, jedoch das Tethering der Mitralklappensegel verbessert [64]. Im Gegensatz zu diesen beiden Studien konnten in unseren Untersuchungen signifikante Veränderungen des Mitralklappenannulus nach TAVI beobachtet werden.

5.3 Subgruppen

Der Berstdruck im Dilatationsballon erreicht laut Herstellerangabe bei Edwards Sapien 3 Prothesen ein Maximum von 7 atm (entsprechend 5320 mmHg). Bei selbstexpandierenden Prothesen kommt es in vielen Fällen zu einer inkompletten Expansion des Stentrahmens [73]. Eine inkomplette Stentexpansion ist damit erheblich unwahrscheinlicher bei ballonexpandierten Prothesen. Folglich könnte es zu einer stärkeren mechanischen Beeinflussung des aorto-mitralen Übergangs bei ballonexpandierten Prothesen kommen. In der durchgeführten Studie zeigten sich Veränderungen der Mitralklappenannulusgeometrie unterschiedlich ausgeprägt abhängig davon, ob eine ballonexpandierte oder eine selbstexpandierende Prothese implantiert wurde. Für ballonexpandierte Prothesen wurde hinsichtlich der Reduktion von AP-Diameter, Annulusfläche und Umfang ein signifikant größerer Effekt gezeigt als bei selbstexpandierenden Prothesen. Signifikante Unterschiede in der Veränderung der Sattelform (entsprechend Annular height) oder des aorto-mitralen Winkels liegen nicht vor. Für die diastolische Analyse konnte hinsichtlich des reduzierten AP-Diameters kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Subgruppen gezeigt werden. Die Beobachtungen für die Annulusfläche entsprechen jedoch den systolischen Ergebnissen.

Oversizing ist bei TAVI-Prozeduren eine wichtige Option zur Vermeidung einer paravalvulären Leckage [74]. Die Definition eines vorliegenden relevanten Oversizing ist in der wissenschaftlichen Diskussion nicht einheitlich. In unserer Studie wurde ein Oversizing anhand der gewählten Implantatgröße und Messungen am präoperativen CT festgemacht. In der Subgruppenanalyse konnte für die beobachteten Veränderungen am Mitralklappenannulus nach TAVI kein signifikanter Unterschied für Patienten beobachtet werden, bei denen ein Oversizing vorlag. Die entstandene Subgruppe umfasste jedoch nur 24 Patienten. Ein potentieller Einfluss eines vorliegenden Oversizings auf Veränderungen der Mitralklappenannulusgeometrie kann anhand unserer Daten nicht gezeigt werden, bleibt aber weiterhin vorstellbar.

5.4 Einfluss auf die Funktion der Mitralklappe

Von vielen der untersuchten Parameter, beispielsweise dem AP-Diameter, der annulären Fläche und verschiedenen Tenting-Parametern ist bekannt, dass eine Mitralinsuffizienz mit deren Vergrößerung einhergeht [75,76]. Veränderungen der genannten Parameter könnten die Koaptation der Mitralklappensegel beeinflussen. In einer Studie von Vergnat et al. konnte gezeigt werden, dass der Grad der Mitralinsuffizienz einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach TAVI-Prozeduren hat und sich bei der Mehrheit der Patienten nach TAVI verbessert [59]. Unsere Ergebnisse stimmen mit dieser Beobachtung überein, da auch in unserer Studienkohorte ein substantieller Anteil der Patienten (25%) nach TAVI eine Besserung der Mitralinsuffizienz zeigte. In einer Metaanalyse von Nombela-Franco et al. zeigte sich, dass die Reduktion des Schweregrades einer Mitralinsuffizienz nach TAVI-Prozeduren bei denjenigen Patienten ausgeprägter ist, die mit einer ballonexpandierten Prothese versorgt wurden [77]. In unserer Studie zeigten sich die Auswirkungen auf den Mitralklappenannulus relevanter in der Gruppe der ballonexpandierten Prothesen. Jedoch gelang für diese Subgruppe aufgrund der kleinen Patientenkohorte keine statistische Korrelation mit einer verbesserten Mitralklappenfunktion.

Die Dimensionen des Mitralklappenannulus zeigten sich in unserer Studie signifikant im AP-Diameter reduziert, jedoch nicht im ALPM-Diameter. Dies wäre ein Argument für eine mechanisch komprimierende Wirkung seitens der Aortenwurzel als möglichen Auslöser der beobachteten Veränderungen. Denkbar wäre dies durch eine direkte Interaktion des Stentrahmens der Aortenklappenprothese mit dem anterioren Anteil des Mitralklappenannulus. Ferner wird diese Hypothese durch die Tatsache gestützt, dass bei ballonexpandierten Prothesen ein signifikant größerer Einfluss auf die Mitralklappenannulusgeometrie beobachtet werden konnte.

Hämodynamische Einflüsse wie eine eliminierte Aortenklappenstenose und die damit einhergehende Nachlastsenkung spielen ebenfalls eine wichtige Rolle für die Verbesserung der Mitralklappenfunktion nach TAVI [78,79]. Dennoch konnten wir in dieser Studie weitere mögliche ursächliche Faktoren hierfür identifizieren. Diese bedürfen jedoch einer Validierung in einer größeren Patientenkohorte.

5.5 Einschränkungen

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine Kohortenstudie eines einzelnen Zentrums. Die entstandene Patientenkohorte ist mit 84 Patienten relativ klein. Die Datenanalyse erfolgte retrospektiv. TOMTEC Imaging Systems sieht das MV-ASSESSMENT Tool nur für systolische Analysen des Mitralklappenannulus vor. Wir führten ebenfalls eine diastolische Vermessung der annulären Dimensionen durch. Hierdurch wurde die Validität einiger diastolischer Parameter möglicherweise beeinflusst, weshalb diastolische Parameter, die unmittelbar anhand der geschlossenen Mitralklappensegel berechnet werden (tenting area, tenting volume, tenting height), verworfen wurden. Da die Messungen in dieser Studie ausschließlich unmittelbar vor und nach Implantation der TAVI-Prothese durchgeführt wurden kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass es sich bei den Beobachtungen nur um kurzfristige Effekte handelt. Langzeituntersuchungen wären diesbezüglich sinnvoll, würden aber den Rahmen dieser Studie sprengen.

5.6 Zusammenfassung und Ausblick

Diese Studie demonstriert, dass die Geometrie des Mitralklappenannulus substantielle Veränderungen nach transkatheter Aortenklappenersatz aufweist. Im Allgemeinen zeigt sich eine Reduktion der annulären Dimensionen. Die Veränderungen nach TAVI zeigen sich bei Verwendung ballonexpandierbarer Prothesen ausgeprägter als bei selbstexpandierenden Prothesen. Diese Beobachtungen könnten relevant für die Planung zukünftiger Prozeduren und die Auswahl von Prothesen sein. Der Grad der Mitralinsuffizienz blieb in den meisten Fällen unverändert, verbesserte sich jedoch in einem erheblichen Anteil der Patienten. Dies könnte sowohl den beobachteten geometrischen Veränderungen am Annulus, als auch dem bereits gesicherten Mechanismus der Nachlastsenkung zuzuschreiben sein. Um die klinische Relevanz dieser Ergebnisse weiter abschätzen zu können bedarf es weiteren Untersuchungen an einer größeren Patientenkohorte.

Literaturverzeichnis

1. Aumüller G, Aust G, Doll A. Duale Reihe Anatomie. Georg Thieme Verlag; 2010. 1236 S.
2. Silver MA, Roberts WC. Detailed anatomy of the normally functioning aortic valve in hearts of normal and increased weight. *Am J Cardiol*. 1. Februar 1985;55(4):454–61.
3. Wang L, Ming Wang L, Chen W, Chen X. Bicuspid Aortic Valve: A Review of its Genetics and Clinical Significance. *J Heart Valve Dis*. September 2016;25(5):568–73.
4. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus Lernatlas LernAtlas der Anatomie - Innere Organe. 2018.
5. Brewer RJ, Deck JD, Capati B, Nolan SP. The dynamic aortic root. Its role in aortic valve function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. September 1976;72(3):413–7.
6. Underwood MJ. The aortic root: structure, function, and surgical reconstruction [Internet]. Bd. 83, *Heart*. 2000. S. 376–80. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1136/heart.83.4.376>
7. Tandler J. Anatomie des Herzens. Fischer; 1913.
8. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, lung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Mas PT, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rev Esp Cardiol* . Februar 2018;71(2):110.
9. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 16. September 2006;368(9540):1005–11.
10. lung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol*. September 2014;30(9):962–70.
11. Vahanian A, lung B. The new ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease [Internet]. Bd. 105, *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2012. S. 465–7. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2012.09.001>
12. Clavel M-A, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal SR, Araoz PA, Michelena HI, Cueff C, Larose E, Miller JD, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. Impact of Aortic Valve Calcification, as Measured by MDCT, on Survival in Patients With Aortic Stenosis [Internet]. Bd. 64, *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. S. 1202–13. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.066>
13. Hulin A, Hego A, Lancellotti P, Oury C. Advances in Pathophysiology of Calcific Aortic Valve Disease Propose Novel Molecular Therapeutic Targets. *Front Cardiovasc Med*. 14. März 2018;5:21.
14. Sika-Paotonu D, Beaton A, Raghu A, Steer A, Carapetis J. Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, Herausgeber. : *Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health

Sciences Center; 2017.

15. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Others. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451–96.
16. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Jung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M, American Society of Echocardiography, European Association of Echocardiography. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*. Januar 2009;22(1):1–23; quiz 101–2.
17. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017, Aortenklappenchirurgie, isoliert (Konventionell chirurgisch). IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen; 2018 Jan.
18. Ziemer G, Haverich A. Herzchirurgie [Internet]. 2010. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-79713-5>
19. Bakir I, Casselman FP, Wellens F, Jeanmart H, De Geest R, Degrieck I, Van Praet F, Vermeulen Y, Vanermen H. Minimally invasive versus standard approach aortic valve replacement: a study in 506 patients. *Ann Thorac Surg*. Mai 2006;81(5):1599–604.
20. Ribeiro IB, Ruel M. Right Anterior Minithoracotomy for Aortic Valve Replacement: A Widely Applicable, Simple, and Stepwise Approach. *Innovations*. 14. Mai 2019;1556984519844745.
21. Mohr FW, Holzhey D, Möllmann H, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, Cremer J, Kuck K-H, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler G, Walther T, Beyersdorf F, Böhm M, Heusch G, Funkat A-K, Meinertz T, Neumann T, Papoutsis K, Schneider S, Welz A, Hamm CW, GARY Executive Board. The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13,680 patients with aortic valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. November 2014;46(5):808–16.
22. Kytö V, Myllykangas ME, Sipilä J, Niiranen TJ, Rautava P, Gunn J. Long-term outcomes with mechanical versus biological aortic valve prosthesis in patients >70 years [Internet]. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2019. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.04.012>
23. Etnel JRG, Huygens SA, Grashuis P, Pekbay B, Papageorgiou G, Roos Hesselink JW, Bogers AJJC, Takkenberg JJM. Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Nonelderly Adults: A Systematic Review, Meta-Analysis, Microsimulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. Februar 2019;12(2):e005481.
24. Borger P, Charles EJ, Smith ED, Mehaffey JH, Hawkins RB, Kron IL, Ailawadi G, Teman N. Determining Which Prosthetic to Use During Aortic Valve Replacement in Patients Aged Younger than 70 Years: A Systematic Review of the Literature. *Heart Surg Forum*. 28. Februar 2019;22(2):E070–81.
25. Tam DY, Rocha RV, Wijeyesundera HC, Austin PC, Dvir D, Fremes SE. Surgical valve selection in the era of transcatheter aortic valve replacement in the Society of Thoracic Surgeons Database [Internet]. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019.

Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.05.081>

26. 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*. 10. Dezember 2002;106(24):3006–8.
27. Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey. *Arch Cardiovasc Dis*. März 2012;105(3):146–52.
28. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR, PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2. Mai 2019;380(18):1695–705.
29. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O’Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL 3rd, Forrest JK, Tchétché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ, Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2. Mai 2019;380(18):1706–15.
30. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD, ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 10. Juni 2014;129(23):2440–92.
31. 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, PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 28. April 2016;374(17):1609–20.
32. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PWJC, Kappetein AP, SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 6. April 2017;376(14):1321–31.
33. Kataruka A, Otto CM. Valve durability after transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Dis*. November 2018;10(Suppl 30):S3629–36.
34. Nalluri N, Atti V, Munir AB, Karam B, Patel NJ, Kumar V, Vemula P, Edla S, Asti D, Paturu A, Gayam S, Spagnola J, Barsoum E, Maniatis GA, Tamburrino F, Kandov R, Lafferty J,

- Kliger C. Valve in valve transcatheter aortic valve implantation (ViV-TAVI) versus redo-Surgical aortic valve replacement (redo-SAVR): A systematic review and meta-analysis. *J Interv Cardiol.* Oktober 2018;31(5):661–71.
35. Moll K-J, Moll M. *Anatomie: Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog.* Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2006. 784 S.
 36. Silbiger JJ, Bazaz R. Contemporary insights into the functional anatomy of the mitral valve. *Am Heart J.* Dezember 2009;158(6):887–95.
 37. Tandler J. *Lehrbuch der systematischen Anatomie, 3. Band / Das Gefäß-System.* F. C. W. Vogel; 1926.
 38. Verma S, Mesana TG. Mitral-valve repair for mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 3. Dezember 2009;361(23):2261–9.
 39. Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ, Hagege AA, Harrigan P, Marshall JE, Weyman AE. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation.* September 1989;80(3):589–98.
 40. Salgo IS, Gorman JH 3rd, Gorman RC, Jackson BM, Bowen FW, Plappert T, St John Sutton MG, Edmunds LH Jr. Effect of annular shape on leaflet curvature in reducing mitral leaflet stress. *Circulation.* 6. August 2002;106(6):711–7.
 41. Lawrie GM. Structure, Function, And Dynamics Of The Mitral Annulus: Importance In Mitral Valve Repair For Myxomatous Mitral Valve Disease [Internet]. Bd. 6, *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal.* 2010. S. 8–14. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.14797/mdcj-6-1-8>
 42. Blanke P, Dvir D, Cheung A, Ye J, Levine RA, Precious B, Berger A, Stub D, Hague C, Murphy D, Thompson C, Munt B, Moss R, Boone R, Wood D, Pache G, Webb J, Leipsic J. A simplified D-shaped model of the mitral annulus to facilitate CT-based sizing before transcatheter mitral valve implantation. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* November 2014;8(6):459–67.
 43. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie.* Georg Thieme Verlag; 2018. 1024 S.
 44. Duplessis LA, Marchand P. THE ANATOMY OF THE MITRAL VALVE AND ITS ASSOCIATED STRUCTURES. *Thorax.* Mai 1964;19:221–7.
 45. Klapkowski A, Pawlaczyk R, Kempa M, Jagielak D, Brzeziński M, Rogowski J. Complete atrioventricular block after isolated aortic valve replacement. *Kardiol Pol.* 4. April 2016;74(9):985–93.
 46. Lloyd D, Luc JGY, Indja BE, Leung V, Wang N, Phan K. Transcatheter, sutureless and conventional aortic-valve replacement: a network meta-analysis of 16,432 patients. *J Thorac Dis.* Januar 2019;11(1):188–99.
 47. Veronesi F, Corsi C, Sugeng L, Mor-Avi V, Caiani EG, Weinert L, Lamberti C, Lang RM. A study of functional anatomy of aortic-mitral valve coupling using 3D matrix transesophageal

echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. Januar 2009;2(1):24–31.

48. Lansac E, Lim KH, Shomura Y, Goetz WA, Lim HS, Rice NT, Saber H, Duran CMG. Dynamic balance of the aortomitral junction [Internet]. Bd. 123, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2002. S. 911–8. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1067/mtc.2002.121286>
49. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1. Juli 1999;341(1):1–7.
50. Ancona R PSC. Mitral valve incompetence: epidemiology and causes. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2018;16(11). *E-Journal of Cardiology Practice* [Internet]. 16. Mai 2018;16(11). Verfügbar unter: <https://www.esccardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/Mitral-valve-incompetence-epidemiology-and-causes>
51. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck K-H, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologie*. 14. April 2013;7(2):76–90.
52. Herold G. *Innere Medizin: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und im Stichwortverzeichnis ; eine vorlesungsorientierte Darstellung*. 2019.
53. Vahanian A. Expert review: mitral valve disease. *E-Journal of Cardiology Practice* [Internet]. 23. Januar 2019;16(36). Verfügbar unter: <https://www.esccardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/Expert-review-mitral-valve-disease>
54. Maisano F, Alfieri O, Banai S, Buchbinder M, Colombo A, Falk V, Feldman T, Franzen O, Herrmann H, Kar S, Kuck K-H, Lutter G, Mack M, Nickenig G, Piazza N, Reisman M, Ruiz CE, Schofer J, Søndergaard L, Stone GW, Taramasso M, Thomas M, Vahanian A, Webb J, Windecker S, Leon MB. The future of transcatheter mitral valve interventions: competitive or complementary role of repair vs. replacement? *Eur Heart J*. 7. Juli 2015;36(26):1651–9.
55. Shanks M, Siebelink H-MJ, Delgado V, van de Veire NRL, Ng ACT, Sieders A, Schuijf JD, Lamb HJ, Ajmone Marsan N, Westenberg JJM, Kroft LJ, de Roos A, Bax JJ. Quantitative assessment of mitral regurgitation: comparison between three-dimensional transesophageal echocardiography and magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. November 2010;3(6):694–700.
56. Azok JT, Bolen MA, Lempel JK, Renapurkar RD. CT of Cardiac Valves. *Curr Radiol Rep*. 17. Mai 2015;3(5):1005.
57. Uretsky S, Argulian E, Narula J, Wolff SD. Use of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Assessing Mitral Regurgitation: Current Evidence. *J Am Coll Cardiol*. 6. Februar 2018;71(5):547–63.
58. Unger P, Dedobbeleer C, Van Camp G, Plein D, Cosyns B, Lancellotti P. Republished review:

- Mitral regurgitation in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. *Postgrad Med J*. 2011;87(1024):150–5.
59. Toggweiler S, Boone RH, Rodés-Cabau J, Humphries KH, Lee M, Nombela-Franco L, Bagur R, Willson AB, Binder RK, Gurvitch R, Grewal J, Moss R, Munt B, Thompson CR, Freeman M, Ye J, Cheung A, Dumont E, Wood DA, Webb JG. Transcatheter aortic valve replacement: outcomes of patients with moderate or severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 5. Juni 2012;59(23):2068–74.
 60. Mavromatis K, Thourani VH, Stebbins A, Vemulapalli S, Devireddy C, Guyton RA, Matsouaka R, Ghasemzadeh N, Block PC, Leshnowar BG, Stewart JP, Rumsfeld JS, Lerakis S, Babaliaros V. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis and Mitral Regurgitation. *Ann Thorac Surg*. Dezember 2017;104(6):1977–85.
 61. Barbanti M, Webb JG, Hahn RT, Feldman T, Boone RH, Smith CR, Kodali S, Zajarias A, Thompson CR, Green P, Babaliaros V, Makkar RR, Szeto WY, Douglas PS, McAndrew T, Hueter I, Miller DC, Leon MB, Placement of Aortic Transcatheter Valve Trial Investigators. Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on 2-year outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement: insight from the Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) Trial Cohort A. *Circulation*. 24. Dezember 2013;128(25):2776–84.
 62. Tassan-Mangina S, Metz D, Nazeyllas P, Torossian F, Pop C, Bertrand J, Baehrel B, Elaerts J. Factors determining early improvement in mitral regurgitation after aortic valve replacement for aortic valve stenosis: a transthoracic and transesophageal prospective study. *Clin Cardiol*. März 2003;26(3):127–31.
 63. Lin Q-S, Fang F, Yu C-M, Zhang Y-C, Hsiung MC, Salgo IS, Looi J-L, Wan S, Wong RHL, Underwood MJ, Sun J-P, Yin W-H, Wei J, Jin C-N, Tsai S-K, Ji L, Lee AP-W. Dynamic assessment of the changing geometry of the mitral apparatus in 3D could stratify abnormalities in functional mitral regurgitation and potentially guide therapy. *Int J Cardiol*. 20. Oktober 2014;176(3):878–84.
 64. Mahmood F, Warraich HJ, Gorman JH 3rd, Gorman RC, Chen T-H, Panzica P, Maslow A, Khabbaz K. Changes in mitral annular geometry after aortic valve replacement: a three-dimensional transesophageal echocardiographic study. *J Heart Valve Dis*. November 2012;21(6):696–701.
 65. Warraich HJ, Matyal R, Bergman R, Hess PE, Khabbaz K, Manning WJ, Mahmood F. Impact of aortic valve replacement for aortic stenosis on dynamic mitral annular motion and geometry. *Am J Cardiol*. 1. November 2013;112(9):1445–9.
 66. Shibayama K, Harada K, Berdejo J, Mihara H, Tanaka J, Gurudevan SV, Siegel R, Jilaihawi H, Makkar RR, Shiota T. Effect of transcatheter aortic valve replacement on the mitral valve apparatus and mitral regurgitation: real-time three-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging*. März 2014;7(2):344–51.
 67. Vergnat M, Levack MM, Jackson BM, Bavaria JE, Herrmann HC, Cheung AT, Weiss SJ, Gorman JH 3rd, Gorman RC. The effect of surgical and transcatheter aortic valve replacement on mitral annular anatomy. *Ann Thorac Surg*. Februar 2013;95(2):614–9.

68. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin J-L, Badano L, Zamorano JL, European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* Mai 2010;11(4):307–32.
69. Mihăilă S, Muraru D, Piasentini E, Miglioranza MH, Peluso D, Cucchini U, Iliceto S, Vinereanu D, Badano LP. Quantitative analysis of mitral annular geometry and function in healthy volunteers using transthoracic three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* August 2014;27(8):846–57.
70. Wickham H, Grolemund G. *R for Data Science: Import, Tidy, Transform, Visualize, and Model Data.* „O’Reilly Media, Inc.“; 2016. 520 S.
71. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017, Aortenklappenchirurgie, isoliert (Kathetergestützt). IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen; 2018 Jan.
72. Sanaani A, Harikrishnan P, Dutta T, Sharma M, Yandrapalli S, Kaple R, Ahmad H, Undemir C, Kearns A, Poniros A, Feng C, Rozenshtein A, Cohen M, Bennett J, Lansman S, Tang G. CHANGE IN AORTOMITRAL ANNULAR ANGLE AND ANTERIOR MITRAL VALVE LEAFLET LENGTH AFTER TRANSCATHETER AORTIC VALVE REPLACEMENT: IMPLICATIONS FOR TRANSCATHETER MITRAL VALVE REPLACEMENT? *J Am Coll Cardiol.* März 2017;69(11):1143.
73. Jilaihawi H, Chin D, Spyt T, Jeilan M, Vasa-Nicotera M, Mohamed N, Bence J, Logtens E, Kovac J. Comparison of complete versus incomplete stent frame expansion after transcatheter aortic valve implantation with Medtronic CoreValve bioprosthesis. *Am J Cardiol.* 15. Juni 2011;107(12):1830–7.
74. Blanke P, Willson AB, Webb JG, Achenbach S, Piazza N, Min JK, Pache G, Leipsic J. Oversizing in transcatheter aortic valve replacement, a commonly used term but a poorly understood one: dependency on definition and geometrical measurements. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* Januar 2014;8(1):67–76.
75. Khabbaz KR, Mahmood F, Shakil O, Warraich HJ, Gorman JH 3rd, Gorman RC, Matyal R, Panzica P, Hess PE. Dynamic 3-dimensional echocardiographic assessment of mitral annular geometry in patients with functional mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg.* Januar 2013;95(1):105–10.
76. Bartels K, Thiele RH, Phillips-Bute B, Glower DD, Swaminathan M, Kisslo J, Burkhard Mackensen G. Dynamic indices of mitral valve function using perioperative three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Februar 2014;28(1):18–24.
77. Nombela-Franco L, Eltchaninoff H, Zahn R, Testa L, Leon MB, Trillo-Nouche R, D’Onofrio A, D Onofrio A, Smith CR, Webb J, Bleiziffer S, De Chiara B, Gilard M, Tamburino C, Bedogni F, Barbanti M, Salizzoni S, García del Blanco B, Sabaté M, Moreo A, Fernández C, Ribeiro HB, Amat-Santos I, Urena M, Allende R, García E, Macaya C, Dumont E, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Clinical impact and evolution of mitral regurgitation following transcatheter aortic

valve replacement: a meta-analysis. *Heart*. September 2015;101(17):1395–405.

78. Itabashi Y, Shibayama K, Mihara H, Utsunomiya H, Berdejo J, Arsanjani R, Siegel R, Chakravarty T, Jilaihawi H, Makkar RR, Shiota T. Significant Reduction in Mitral Regurgitation Volume Is the Main Contributor for Increase in Systolic Forward Flow in Patients with Functional Mitral Regurgitation after Transcatheter Aortic Valve Replacement: Hemodynamic Analysis Using Echocardiography. *Echocardiography*. November 2015;32(11):1621–7.
79. Hekimian G, Detaint D, Messika-Zeitoun D, Attias D, Iung B, Himbert D, Brochet E, Vahanian A. Mitral Regurgitation in Patients Referred for Transcatheter Aortic Valve Implantation Using the Edwards Sapien Prosthesis: Mechanisms and Early Postprocedural Changes. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(2):160–5.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dustin Greve, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

“Veränderungen der Mitralklappenannulusgeometrie nach transkatheter Aortenklappenersatz in der 3D Echokardiographie”

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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) 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. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. med. Volkmar Falk, Ärztlicher Direktor des Deutschen Herzzentrums Berlin und Direktor der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, für die Ermöglichung dieses Promotionsvorhabens danken. Mein Dank gilt außerdem meinem direkten Betreuer Herrn PD Dr. med. Simon Sündermann. Nicht zuletzt aufgrund der guten Betreuung habe ich selbst eine herzchirurgische Facharztweiterbildung eingeschlagen. Ich bedanke mich bei Herrn Dr. med. Alexander Meyer für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Studienergebnisse. Ich danke Herrn PD Dr. med. Marian Kukucka für die gute Zusammenarbeit mit der anästhesiologischen Abteilung im DHZB.

Zuletzt, jedoch am meisten, möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht hat und mir jederzeit unterstützend zur Seite stand.