

Aus dem Rehabilitationszentrum für Innere Medizin „Klinik am See“ und
der Fakultät für Gesundheitswissenschaften Brandenburg
der Universität Potsdam

DISSERTATION

Bedeutung von Parametern der Gebrechlichkeit für die Ein-Jahres-Mortalität nach
kathetergestützter Aortenklappenkorrektur (TAVI)

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mihai Chiorean

aus Iași – Rumänien

Datum der Promotion: 17.09.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen der folgenden wissenschaftlichen Publikation veröffentlicht:

Eichler S, Salzwedel A, Harnath A, Butter C, Wegscheider K, Chiorean M, Völler H, Reibis R. Nutrition and mobility predict all-cause mortality in patients 12 months after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol.* 2017 Nov 21;(107):304–11. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1183-1>.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------|
| Vorwort..... | I |
| Abbildungsverzeichnis..... | V |
| Tabellenverzeichnis..... | V |
| Abkürzungsverzeichnis..... | VI |
| Abstract | VIII |
| Abstract | X |
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1. Aortenklappenstenose..... | 1 |
| 1.1.1. Epidemiologie | 1 |
| 1.1.2. Pathophysiologie und natürlicher Verlauf..... | 1 |
| 1.1.3. Diagnostik | 3 |
| 1.1.4. Klinische Symptomatik und Stadieneinteilung | 4 |
| 1.1.5. Therapie..... | 5 |
| 1.1.5.1. Einschätzung des perioperativen Mortalitätsrisikos..... | 5 |
| 1.1.5.2. Operativer Aortenklappenersatz..... | 6 |
| 1.1.5.3. Kathetergestützter Aortenklappenersatz | 7 |
| 1.1.5.4. Operative vs. Kathetergestützte Therapie | 8 |
| 1.1.6. Standardisierte klinische Endpunkte | 10 |
| 1.2. Gebrechlichkeit..... | 11 |
| 1.2.1. Pathophysiologie..... | 12 |
| 1.2.2. Einschätzung der Gebrechlichkeit..... | 13 |
| 1.2.2.1. Phänotyp-Modell nach Fried..... | 13 |
| 1.2.2.2. Defizitakkumulation nach Rockwood und Mitnitski | 14 |
| 1.2.2.3. Multidimensionaler Ansatz nach Gobbens | 15 |
| 1.2.2.4. Gebrechlichkeit und TAVI. Frailty-Index nach Stortecky und Schönenberger | 15 |

| | | |
|----------|---|----|
| 1.2.3. | Lebensqualität nach TAVI..... | 16 |
| 1.3. | Zielsetzung..... | 17 |
| 2. | Material und Methodik..... | 18 |
| 2.1. | Design..... | 18 |
| 2.2. | Datenerhebung..... | 19 |
| 2.2.1. | Funktionale körperliche Leistungsfähigkeit: 6-Minuten-Gehtest..... | 20 |
| 2.2.2. | Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Short Form 12..... | 20 |
| 2.2.3. | Emotionaler Status: Hospital Anxiety and Depression Score (HADS)..... | 21 |
| 2.2.4. | Gebrechlichkeit: Frailty-Index nach Stortecky und Schoenenberger..... | 22 |
| 2.2.4.1. | Mini-Mental-State-Examination (MMSE)..... | 23 |
| 2.2.4.2. | Mini-Nutritional-Assessment-Short-Form (MNA-SF)..... | 24 |
| 2.2.4.3. | Activities of Daily Living (ADL) – Barthel-Index..... | 25 |
| 2.2.4.4. | Instrumental Activities of Daily Living (IADL)..... | 26 |
| 2.2.4.5. | Timed-Up-and-Go-Test (TUG)..... | 27 |
| 2.2.4.6. | Subjektive Mobilitätseinschränkung..... | 28 |
| 2.2.4.7. | Berechnung des Frailty-Index..... | 28 |
| 2.3. | Statistische Auswertung..... | 29 |
| 3. | Ergebnisse..... | 30 |
| 3.1. | Ausgangsdaten..... | 30 |
| 3.1.1. | Peri-/postprozedurale Daten..... | 30 |
| 3.1.2. | Patientencharakteristika..... | 32 |
| 3.1.3. | Echokardiographische Daten..... | 35 |
| 3.1.4. | Klinische Assessments..... | 35 |
| 3.2. | Ergebnisse nach zwölf Monaten..... | 37 |
| 3.3. | Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI..... | 41 |
| 4. | Diskussion..... | 45 |
| 4.1. | Patientencharakteristika..... | 45 |

| | |
|---|----|
| 4.2. Peri-/postprozedurale Komplikationen..... | 46 |
| 4.3. Überlebende vs. Verstorbene | 47 |
| 4.4. Klinische Parameter der Gebrechlichkeit..... | 47 |
| 4.5. Ernährungsstatus und Mobilität als Risikofaktoren für TAVI-Patienten und - Patientinnen | 53 |
| 5. Limitationen..... | 56 |
| 6. Zusammenfassung..... | 57 |
| 7. Literaturverzeichnis | 61 |
| 8. Eidesstattliche Versicherung..... | 72 |
| 9. Lebenslauf | 74 |
| 10. Publikationsliste | 75 |
| 11. Danksagung..... | 76 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Entwicklung von TAVI und isoliertem Aortenklappenersatz seit 2009 | 8 |
| Abbildung 2: CONSORT Flussdiagramm zum Einschluss der Patienten | 18 |
| Abbildung 3: Patientencharakteristika (n = 344) | 30 |
| Abbildung 4: Peri- und postprozedurale Ergebnisse – Komplikationen | 31 |
| Abbildung 5: Peri- und postprozedurale Ergebnisse – Gesamtmortalität | 31 |
| Abbildung 6: Patientencharakteristika für die untersuchte Kohorte (n = 333)..... | 33 |
| Abbildung 7: Modelle der implantierten Aortenklappenprothesen | 33 |
| Abbildung 8: Patientencharakteristika – univariate Analyse | 38 |
| Abbildung 9: Patientencharakteristika – univariate Analyse | 38 |
| Abbildung 10: Mortalität in Abhängigkeit vom Frailty-Index | 41 |
| Abbildung 11: Multivariates Modell, adjustiert für Frailty-Index, Diabetes und euroSCORE | 42 |
| Abbildung 12: Multivariates Modell, adjustiert für die einzelnen Komponenten des Frailty-Index..... | 42 |
| Abbildung 13: Multivariates Modell, adjustiert für Frailty-Index und seine einzelnen Komponenten | 43 |
| Abbildung 14: Signifikante Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI | 44 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Echokardiographische Parameter für die Graduierung der AS nach (8) und (11) | 3 |
| Tabelle 2: Stadien der AS nach (8) | 4 |
| Tabelle 3: Standardisierte klinische Endpunkte für die TAVI nach (46) | 10 |
| Tabelle 4: Einschätzung der Gebrechlichkeit nach Fried et al. (54) | 14 |
| Tabelle 5: CSHA-Frailty-Skala nach Rockwood et al. (60) | 15 |
| Tabelle 6: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) nach (75)..... | 22 |
| Tabelle 7: Mini-Mental-State-Examination nach (77) | 23 |
| Tabelle 8: Mini Nutritional Assessment (MNA) nach (61) | 25 |
| Tabelle 9: Barthel-Index nach (81) | 26 |
| Tabelle 10: Instrumental Activities of Daily Living – IADL nach (82)..... | 27 |
| Tabelle 11: Frailty-Index nach (61)..... | 28 |
| Tabelle 12: Peri- und postprozedurale Ergebnisse (n = 344) | 32 |
| Tabelle 13: Patientencharakteristika und postprozedurale Parameter (n = 333)..... | 34 |
| Tabelle 14: Echokardiographische Daten für die untersuchte Kohorte (n = 333) | 35 |
| Tabelle 15: Klinische Assessments für die untersuchte Kohorte (n = 333)..... | 36 |
| Tabelle 16: Patientencharakteristika – univariate Analyse..... | 37 |
| Tabelle 17: Echokardiographische Daten – univariate Analyse..... | 39 |
| Tabelle 18: Klinische Assessments – univariate Analyse | 40 |

Abkürzungsverzeichnis

- ACC – American College of Cardiology
- ACVB – Aorto-Coronarer-Venen-Bypass (Operation)
- ADL – Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index)
- AHA – American Heart Association
- AKE – Aortenklappenersatz (chirurgischer Eingriff)
- AÖF – Aortenöffnungsfläche
- AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen
- AS – Aortenklappenstenose
- AVA – Aortenöffnungsfläche (*engl.* aortic valve area)
- AVAi – auf die Körperoberfläche bezogene Aortenklappenöffnungsfläche
- BMI – Körpermasseindex (*engl.* Body Mass Index)
- CHS – Cardiovascular Health Study
- CI – Konfidenzintervall
- COPD – chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- CSHA – Canadian Study of Health and Aging
- EACTS – European Association for Cardio-Thoracic Surgery
- EOA – effektive Klappenöffnungsfläche
- ESC – European Society of Cardiology
- euroSCORE – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
- EWGSOP – Konsensus der Europäischen Arbeitsgruppe für Sarkopenie älterer Menschen
- FDA – Food and Drug Administration
- FRANCE2 – French Aortic National CoreValve and Edwards Register
- GARY – German Aortic Valve Registry
- GOA – geometrische Klappenöffnungsfläche
- HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale
- HRQoL – gesundheitsbezogene Lebensqualität (*engl.* Health-Related Quality of Life)
- IADL – instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens
- IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
- IVS – Interventrikularseptum
- KHK – koronare Herzkrankheit

KSK – körperliche Summenskala (siehe SF-12)
LDL – Low Density Lipoprotein
LV – linker Ventrikel
LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH – linksventrikuläre Hypertrophie
LVOT – linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVPW – linksventrikuläre posteriore Wand
MMSE – Mini-Mental State Examination
MNA – Mini Nutritional Assessment
MNA-SF – Kurzform des MNA
MOB – subjektive Mobilitätseinschränkung (siehe Fraily-Index)
MSCT – Mehrschicht-Spiral-Computertomographie
NOTION – The Nordic Aortic Valve Intervention Trial
NYHA - New York Heart Association Score
OR – Odds Ratio
PARTNER – Placement of AoRTic TraNscathetER Valve Trial
pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit
PSK – psychische Summenskala (siehe SF-12)
QOLS – Quality of Life Scale
RR – Blutdruck
SD – Standard Deviation
SF-12 / SF-36 – Fragebogen Short Form 12 bzw. 36
STACCATO – trial of transapical transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in operable elderly patients with aortic stenosis
STS-PROM – Society of Thoracic Surgeons-Predicted Risk of Mortality
TAVI – kathetergestützte Aortenklappenimplantation
TIA – transitorische ischämische Attacke
TTE – transthorakale Echokardiographie
TUG – Timed-Up-and-Go-Test
VARC – The Valve Academic Research Consortium
 V_{\max} – maximale Flussgeschwindigkeit
6MWT – 6-Minuten-Gehtest (*engl.* 6 Minute Walk Test)
 ΔP_{mean} – mittlerer Druckgradient

Abstract

Hintergrund: Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, präinterventionelle Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation (TAVI) zu identifizieren.

Methode: Zwischen Oktober 2013 und Juli 2015 wurden insgesamt 344 Patienten (Durchschnittsalter 80.9 ± 5.0 Jahre, 44.5 % männlich) mit schwerer Aortenklappenstenose bzw. kombiniertem Aortenklappenvitium, die somit eine Indikation zur elektiven kathetergestützter Aortenklappenkorrektur vorwiesen, in eine prospektive multizentrische Kohortenstudie eingeschlossen. Präinterventionell wurden soziodemografische Parameter, echokardiografische Daten sowie Komorbiditäten dokumentiert. Zur Quantifizierung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden der Fragebogen Short Form 12 sowie der Frailty-Index herangezogen. Der Frailty-Index umfasst die Mini-Mental State Examination (MMSE), Kurzform des Mini Nutritional Assessment (MNA-SF), Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL), Timed-Up-and-Go-Test (TUG) und eine subjektive Mobilitätseinschränkung. Zudem unterzogen sich die Patienten einem 6-Minuten-Gehtest. Periinterventionelle Komplikationen wurden gemäß den VARC-2-Kriterien dokumentiert. Der Gesundheitszustand wurde 12 Monate nach der TAVI telefonisch erfasst. Die Prädiktoren für die Gesamtmortalität wurden anhand einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse identifiziert.

Ergebnisse: Periinterventionell überlebten 333 Patienten (Gesamtmortalität im Krankenhaus 3,2 %; $n = 11$). Während der Nachbeobachtungszeit von $381,0 \pm 41,9$ Tagen starben 46 Patienten (13,8 %). Die Verstorbenen waren älter ($82,3 \pm 5,0$ vs. $80,6 \pm 5,1$ Jahre; $p = 0,035$), bei ihnen lagen mehr Komorbiditäten vor ($2,6 \pm 1,3$ vs. $2,1 \pm 1,3$; $p = 0,026$) und sie litten häufiger an Diabetes mellitus (60,9 vs. 44,6 %; $p = 0,040$). Während der gesamte Frailty-Index keine prädiktive Kapazität aufweist, liegt bei den einzelnen Komponenten – insbesondere beim Ernährungsstatus (OR 0,85, CI 0,72 – 1,00; $p = 0,046$) und der Mobilitätsfähigkeit der Patienten (OR 4,54, CI 1,40 – 14,75; $p = 0,012$) – eine eigenständige Bedeutung für die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI vor. Ebenso ist zu beobachten, dass Diabetes mellitus (OR 2,28, CI 1,12 – 4,62; $p = 0,023$) und

euroSCORE (OR 1,04, CI 1,02 – 1,07; p = 0,001) mit einem höheren Sterblichkeitsrisiko verbunden sind.

Schlussfolgerungen: Neben dem euroSCORE und Diabetes mellitus liegt insbesondere beim Ernährungsstatus und der Mobilitätsfähigkeit der Patienten eine eigenständige Bedeutung für die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI vor. Diese Faktoren sollten daher sowohl bei der präinterventionellen Beratung als auch in der Entwicklung spezifischer Score-Systeme berücksichtigt werden.

Abstract

Background: The aim of the study was to determine pre-interventional predictors for all-cause mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) with a 12-month follow-up.

Methods: From October 2013 to July 2015, 344 patients (80.9 ± 5.0 years, 44.5% male) with severe aortic valve stenosis or combined aortic valve disease and thus an indication for elective TAVI were enrolled in a prospective multicenter cohort study. Sociodemographic parameters, echocardiographic data and comorbidities were documented prior to the intervention. To quantify physical performance and health-related quality of life, the Short Form 12 questionnaire and the Frailty-Index were assessed (score consisting of activities of daily living, cognition, nutrition and mobility). In addition, all patients performed a 6-minute walk test. Peri-interventional complications were documented according to the VARC-2 criteria. Vital status was assessed over telephone 12 months after TAVI. The predictors for all-cause mortality were identified using a multivariate logistic regression model.

Results: At discharge, 333 patients were alive (in-hospital mortality 3.2%; $n = 11$). During a follow-up of 381.0 ± 41.9 days, 46 patients (13.8%) died. The non-survivors were older (82.3 ± 5.0 vs. 80.6 ± 5.1 years; $p = 0.035$), had a higher number of comorbidities (2.6 ± 1.3 vs. $2.1 \pm 1, 3$; $p = 0.026$) and suffered more from diabetes mellitus (60.9 vs. 44.6%; $p = 0.040$). While the global Frailty Index had no predictive power, its individual components, particularly nutrition (OR 0,85, CI 0,72 – 1,00; $p = 0,046$) and mobility (OR 4,54, CI 1,40 – 14,75; $p = 0,012$) had a prognostic impact. Diabetes mellitus (OR 2,28, CI 1,12 – 4,62; $p = 0,023$) and euroSCORE (OR 1,04, CI 1,02 – 1,07; $p = 0,001$) were also associated with a higher risk of all-cause mortality.

Conclusions: Besides euroSCORE and diabetes mellitus, nutrition status and mobility of the patients offered prognostic information for 1-year all-cause mortality after TAVI and should therefore be considered for both pre-interventional counseling and the creation of contemporary TAVI risk scores.

1. Einleitung

1.1. Aortenklappenstenose

1.1.1. Epidemiologie

Aufgrund der in den letzten Dekaden angestiegenen Lebenserwartung handelt es sich bei der degenerativen, kalzifizierten Aortenklappenstenose (AS) aktuell um die dritthäufigste kardiovaskuläre Krankheit in der westlichen Welt (1). Dies stellt somit eine Herausforderung für das Gesundheitssystem im Allgemeinen sowie für betroffene Patienten dar, insbesondere in Anbetracht des oftmals protrahierten postoperativen Verlaufes.

Die Prävalenz der AS nimmt mit dem Alter exponentiell zu und liegt bei 65-jährigen bei 2 % bzw. bei 75-jährigen bei 12 % (2).

1.1.2. Pathophysiologie und natürlicher Verlauf

Die Entwicklungsphasen der AS wurden sowohl tierexperimentell als auch histopathologisch untersucht und sind durch eine aktive Entzündungsreaktion gekennzeichnet. Insofern wird AS heutzutage eher als aktive chronische Erkrankung und weniger als passiver degenerativer Prozess gesehen (3, 4).

Die Aortenklappe weist in der Regel drei Aortentaschen auf. Bei 2 % der Bevölkerung ist diese bicuspid angelegt. Histologisch bestehen die Aortentaschen aus drei Schichten: der kollagenreichen lamina fibrosa, der lamina spongiosa, die hauptsächlich aus Proteoglykanen besteht, und der elastinreichen lamina radialis. Zwischen den drei Schichten liegen die Interstitialzellen (*engl. valvular interstitial cell*) und wenige glatte Muskelzellen (*engl. smooth muscle cell*). Umgeben werden diese drei Schichten von Reihen aus Endothelzellen (*engl. valvular endothelial cell*), die je nach Orientierung als lamina arterialis (zur Aorta gerichtet) und lamina ventricularis (zum linksventrikulären Ausflusstrakt gerichtet) bezeichnet werden (5).

Die Pathogenese der AS verläuft schleichend und beginnt mit der Schädigung der Endothelzellen der lamina arterialis, was eine Verdickung der Aortentaschen zur Folge hat. Diese führt zu einer verminderten Beweglichkeit der Taschen und infolgedessen zu einer Aortenklappensklerose. In dieser Phase sind die Patienten asymptomatisch. Der Auslöser hierfür ist weiterhin unklar und es werden diesbezüglich eine sterile Entzündung durch zirkulierende LDL-Moleküle sowie eine unsterile, durch Bakterien ausgelöste Inflammation kontrovers diskutiert (3, 6).

Das nächste Stadium der AS ist die Deformation der Aortentaschen infolge der Infiltration durch Immunzellen und Lipidablagerungen. Dieser Prozess führt letztendlich zur Fibrose und Kalzifikation der Matrix mit konsekutiver Veränderung der biomechanischen Eigenschaften, fortschreitender Reduzierung der Aortenöffnungsfläche (AÖF) und Entstehung der AS (3). Hämodynamisch ist diese Phase durch eine linksventrikuläre Nachlasterrhöhung gekennzeichnet. Somit resultiert eine Druckbelastung des linken Ventrikels (LV) aufgrund der verminderten AÖF und des daher erhöhten transaortalen Druckgradienten. Die Druckbelastung wird zunächst durch die Vorlastreserve des LV kompensiert. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine adaptive, konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie (LVH). Zusammen mit der Erschöpfung der Vorlastreserve des LV kann die kontinuierliche Nachlasterrhöhung zu einer linksventrikulären Dilatation und einer abrupten klinischen sowie hämodynamischen Verschlechterung führen (7).

Als bedeutendstes Risiko für die Entstehung einer AS gilt das Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe (8–10). Das familiäre Vererbungsmuster könnte ebenfalls eine wichtige Rolle spielen. Außerdem werden bestimmte klinische Faktoren, die mit einer Atherosklerose assoziiert sind, in Betracht gezogen. Zu diesen Faktoren zählen ein höheres Alter, das männliche Geschlecht, Rauchen sowie das metabolische Syndrom (abdominelle Fettleibigkeit, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und Insulinresistenz bzw. gestörte Glukosetoleranz) (9).

Die Aortenklappenstenose als Folge der rheumatischen Herzkrankheit im Rahmen der unbehandelten Angina tonsillaris mit Streptokokken der Gruppe A ist in Entwicklungsländern eine häufigere Ursache als in Industrieländern. Infolge der besser werdenden medizinischen Versorgung und der steigenden Lebenserwartung wird aber die Prävalenz der degenerativen AS auch in Entwicklungsländer voraussichtlich zunehmen (6).

1.1.3. Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose wird üblicherweise während der klinischen Routineuntersuchung gestellt. Wegweisend sind das charakteristische Herzgeräusch (spindelförmiges Systolikum) sowie für LVH typische elektrokardiographische Zeichen. Zur Bestätigung der AS stehen mehrere Bildgebungsverfahren zur Verfügung.

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist der Goldstandard für die Initialdiagnose, die Graduierung und die Verlaufskontrollen der AS (11). Bei eingeschränkten Schallbedingungen steht die transösophageale Echokardiographie zur Verfügung (u. a. für die genaue Planimetrie der Aortenklappe) (12). Die Schweregradeinteilung der AS erfolgt anhand mehrerer Parameter, die in *Tabelle 1* dargestellt sind. Eine hochgradige AS besteht bei einer maximalen Flussgeschwindigkeit (V_{\max}) von mindestens 4,0 m/s, einem mittleren Druckgradienten (ΔP_{mean}) von mindestens 40,0 mmHg sowie einer ‚effektiven‘ Aortenöffnungsfläche (engl. EOA – effective orifice area = AVA – aortic valve area) von weniger als 1,0 cm² (8, 11).

| Schweregrad | leicht | moderat | schwer |
|---|-----------|-----------|--------|
| V_{\max} (m/s) | 2,0 – 2,9 | 3,0 – 3,9 | >4,0 |
| ΔP_{mean} (mmHg) | <20 | 20 – 39 | >40 |
| AVA (cm ²) | >1,5 | 1,5 – 1,0 | <1,0 |
| AVAi (cm ² /m ²) | >0,85 | 0,85–0,60 | <0,60 |

V_{\max} = maximale Flussgeschwindigkeit; ΔP_{mean} = mittlerer Druckgradient; AVA = EOA = effektive Aortenklappenöffnungsfläche; AVAi = auf die Körperoberfläche bezogene Aortenklappenöffnungsfläche.

Für die eher selten vorkommende Situation einer ‚low-flow-low-gradient‘-AS findet sich in den Leitlinien der AHA/ACC bzw. der ESC/EACTS die Empfehlung (Grad IIa, Evidenzgrad B), eine Low-dose-Dobutamin-Stressechokardiographie durchzuführen. Auf diese Weise kann bei einer Zunahme des Schlagvolumens (auch kontraktile Reserve) zwischen einer tatsächlichen AS und einer Pseudostenose bei Kardiomyopathie unterschieden werden (8, 11).

Aufgrund der besseren Auflösung liefert die Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT) eine präzise nichtinvasive anatomische Darstellung der Aortenklappe (GOA, engl. *geometric orifice area*), des Aortenrings sowie der gesamten Aorta bzw. der Herzkranzgefäße. Daher ist dieses Vorgehen unerlässlich für die Planung kathetergestützter Interventionen (7).

Eine invasive, hämodynamische Untersuchung wird in den entsprechenden Leitlinien erst dann empfohlen, wenn eine Diskrepanz zwischen dem klinischen Bild und den nichtinvasiv erhobenen Befunden vorliegt. Die wesentlichen Vorteile der Herzkatheteruntersuchung sind die direkte Messung des Druckgradienten und des Herzzeitvolumens sowie die Diagnostik und ggf. Therapie einer oftmals assoziierten Koronarerkrankung. Zur Abklärung einer ‚low-flow‘-Situation besteht außerdem die Möglichkeit, die invasive Untersuchung mittels Dobutamin-Test zu ergänzen (8, 11).

1.1.4. Klinische Symptomatik und Stadieneinteilung

Zur Optimierung des Managements von Patienten mit AS empfahl die AHA/ACC 2014 die Einteilung der Krankheit in vier Stadien (siehe *Tabelle 2*), bei denen sowohl klinische als auch echokardiographische Parameter berücksichtigt werden (8). In den Krankheitsstadien A und B geht es zunächst um die engmaschige echokardiographische Kontrolle sowie die Optimierung des kardiovaskulären Risikoprofils (z. B. durch antihypertensive Therapie). Liegt eine hochgradige AS vor, findet anhand der Symptomatik und der LV-Pumpfunktion eine Unterteilung in die Stadien C oder D statt (8, 9).

| Stadium | Klinische Beschreibung | Echokardiographische Kriterien | Symptome |
|---------|--|---|---|
| A | Risiko für AS | z. B. Aortenklappensklerose oder bikuspidale Aortenklappe; $V_{\max} < 2$ m/s | keine Symptome |
| B | Progressive AS | leichte oder mittelgradige AS: $V_{\max} < 4$ m/s und $\Delta P_{\text{mean}} < 40$ mmHg | keine Symptome |
| C | C1: Asymptomatische hochgradige AS mit erhaltener LVEF | <ul style="list-style-type: none"> hochgradige AS: $V_{\max} \geq 4$ m/s und $\Delta P_{\text{mean}} \geq 40$ mmHg meistens AÖF $\leq 1,0$ cm² erhaltene LVEF, diastolische LV-Dysfunktion und evtl. leichte LVH | keine Symptome; Belastungstest wird empfohlen |
| | C2: Asymptomatische hochgradige AS mit eingeschränkter LVEF | <ul style="list-style-type: none"> hochgradige AS: $V_{\max} \geq 4$ m/s, $\Delta P_{\text{mean}} \geq 40$ mmHg meistens AÖF $\leq 1,0$ cm² LVEF $< 50\%$ | keine Symptome |
| D | D1: Symptomatische hochgradige AS | <ul style="list-style-type: none"> hochgradige AS: $V_{\max} \geq 4$ m/s, $\Delta P_{\text{mean}} \geq 40$ mmHg meistens AÖF $\leq 1,0$ cm² | Belastungsdyspnoe |
| | D2: Symptomatische hochgradige AS mit ‚low-flow-low-gradient‘ | <ul style="list-style-type: none"> Dobutamin-Stressechokardiographie: $V_{\max} \geq 4$ m/s und AÖF $\leq 1,0$ cm² | Angina pectoris |
| | D3: symptomatische hochgradige AS mit ‚low-gradient‘ oder paradoxer ‚low-flow‘ | <ul style="list-style-type: none"> meistens AÖF $\leq 1,0$ cm² $V_{\max} < 4$ m/s, $\Delta P_{\text{mean}} < 40$ mmHg Schlagvolumenindex < 35 ml/m² bei normotensiven Patienten (RR < 140 mmHg systolisch) | Präsynkope oder Synkope |

V_{\max} = maximale Flussgeschwindigkeit; ΔP_{mean} = mittlerer Druckgradient; AÖF = Aortenklappenöffnungsfläche; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVH = linksventrikuläre Hypertrophie; RR = Blutdruck.

Die frühen Symptome der AS sind zunehmende Belastungsdyspnoe und Leistungsminderung. Im Rahmen dieser Beschwerden werden die Patienten üblicherweise kardiologisch vorgestellt und diagnostiziert. Die klassischen Symptome der AS wie Angina pectoris und Synkopen, die in fortgeschrittenen Stadien auftreten, werden somit immer seltener berichtet (9).

1.1.5. Therapie

Unbehandelt hat die hochgradige, symptomatische AS (Krankheitsstadium D) eine infauste Prognose mit einer 1-Jahres-Mortalität von ca. 40 % (13). Das ‚watchful-waiting-Prozedere‘ zeigte keinen Vorteil (14), sodass die Entscheidung zum Aortenklappenersatz am besten während der asymptomatischen Phase (Stadium C nach AHA/ACC) getroffen werden sollte (15).

1.1.5.1. *Einschätzung des perioperativen Mortalitätsrisikos*

Zur Beurteilung des Risikos einer Herzoperation werden die perioperative 30-Tage- bzw. die postoperative 1-Jahres-Mortalität abgeschätzt. Letztere kann mittels Score-Systemen bereits präoperativ berechnet und somit für die Therapieentscheidung und Beratung der Patienten und Patientinnen herangezogen werden.

Zu diesem Zweck wurde erstmals im Jahr 1995 der euroSCORE als einfaches, additives Risikomodell für die Erwachsenenherzchirurgie im europäischen Raum entwickelt. Aufgrund der einfachen Verwendung (insgesamt sind 17 Variablen zu beurteilen) fand er in Europa und auch weltweit schnell eine breite Akzeptanz. Als Folge der ständigen Weiterentwicklung der Medizintechnik und operativer Verfahren haben sich die Ergebnisse der Herzchirurgie seitdem erheblich verbessert, sodass heutzutage das mittels euroSCORE I beurteilte Risiko einer Herzoperation überschätzt wird. Aus diesem Grund wurde 2010 der euroSCORE II entwickelt und die Cut-off-Werte für die Bestimmung der Risikogruppen wurden auf 4 % und 9 % gesetzt (zur Unterscheidung zwischen niedrigem, intermediärem und hohem Risiko) (16). Bei einem Ergebnis im euroSCORE II von mehr als 20 % sollte eine Herzoperation aufgrund des hohen perioperativen Risikos vermieden werden (<http://euroscore.org>) (17).

Die nordamerikanische *Society of Thoracic Surgeons* (STS) richtete 1989 eine nationale Datenbank ein (18). Auf deren Basis wurde 2007 der STS-PROM (*Society of Thoracic Surgeons-Predicted Risk of Mortality*) entwickelt, der insgesamt 34 Variablen umfasst. Die Cut-off-Werte für die Risikogruppen wurden bei 4 % und 8 % (Hochrisiko bei >8 %) festgelegt. Ab >15 % sollte Abstand von einer Herzoperation genommen werden (<http://riskcalc.sts.org>) (19).

1.1.5.2. Operativer Aortenklappenersatz

Aufgrund der exzellenten Kurz- und Langzeitergebnisse sowie der langjährigen Haltbarkeit der implantierten Prothesen und der niedrigen perioperativen Mortalität gilt die operative Therapie seit den frühen 1960er-Jahren als das Mittel der Wahl für die Behandlung der hochgradigen, symptomatischen AS (20).

Den Daten des Deutschen Aortenklappenregisters (GARY) zufolge liegt die Krankenhausmortalität nach isolierter chirurgischer Aortenklappenersatz (AKE) bei 2,3 % bzw. bei 4,5 % nach Kombinationseingriffen (AKE und ACVB) (21). Darüber hinaus weist die 1-Jahres-Mortalität mit ca. 7 % nach isoliertem AKE bzw. 11 % nach Kombinationseingriffen eine sehr gute Prognose auf (18, 20).

Die Indikation zum AKE besteht entsprechend den Leitlinien der ESC/EACTS und der AHA/ACC nur bei Patienten mit hochgradiger, asymptomatischer AS und eingeschränkter LVEF (Stadium C2) oder mit hochgradiger, symptomatischer AS (Stadium D1) bzw. bei Patienten mit hochgradiger AS, die sich einer operativen Myokardrevaskularisation, einer Operation der Aorta ascendens oder einer anderen Herzklappenoperation unterziehen müssen (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B/C – siehe *Tabelle 2*). Darüber hinaus sollte die operative Sanierung bei Erwachsenen im Krankheitsstadium C1 (asymptomatische, hochgradige AS) mit pathologischem Belastungstest bzw. im Stadium D2 oder D3 erwogen werden (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C) (8, 11).

Der Zugang zur Aortenklappe erfolgt üblicherweise anhand einer longitudinalen Sternotomie oder ‚minimal-invasiv‘ durch eine partielle Sternotomie bzw. durch eine rechtsseitige anterolaterale Minithorakotomie. Hinsichtlich des Prothesentyps wird grundsätzlich auf Grundlage der Komorbiditäten und des Patientenalters zwischen mechanischen und biologischen Modellen unterschieden (20).

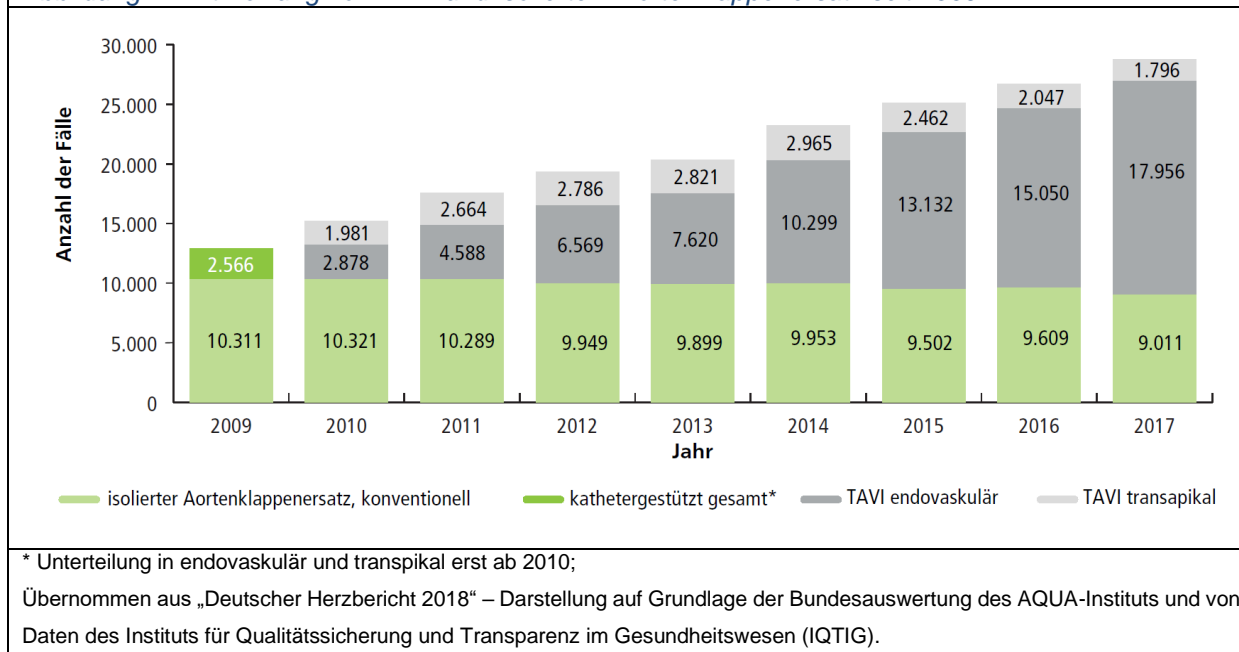
1.1.5.3. Kathetergestützter Aortenklappenersatz

Als erste katheterinterventionelle Aortenklappenbehandlung wurde 1983 eine Ballonvalvuloplastie durchgeführt (23). Interventionelle Implantationen von Aortenklappenprothesen bei Tiermodellen wurden seit Anfang der 90er-Jahre vorgenommen. 2002 gelang die erste perkutane Aortenklappenimplantation (TAVI) bei einem 57-jährigen Patienten mit symptomatischer hochgradiger AS (24). Anhand multizentrischer Register (z. B. FRANCE2 (25), GARY (26) u. a.) sowie zahlreicher prospektiver, randomisierter Studien (z. B. PARTNER (27), NOTION (28) u. a.) hat sich die kathetergestützte Technik in der letzten Dekade als zuverlässige Alternative zur AKE etabliert.

Die implantierbaren Aortenklappenprothesen bestehen aus Rinder- oder Schweineperikard und können hauptsächlich in ballonexpandierende (z. B. Sapien™ von Edwards Lifesciences) und selbstexpandierende Prothesen (z. B. CoreValve™ oder Engager™ von Medtronic) eingeteilt werden. Für die Implantation stehen zwei Zugangswege zur Verfügung: retrograd (über das arterielle System, z. B. A. femoralis/iliaca, A. axillaris/subclavia, A. carotis oder Aorta ascendens bzw. über das venöse System, z. B. V. cava) und antegrad (transapikal, via Apex cordis mittels Minithorakotomie) (27, 28). Der geeignete Zugangsweg und der zu wählende Klappentyp sowie die passende Klappengröße werden in der Regel anhand einer detaillierten dreidimensionalen Darstellung der anatomischen Gegebenheiten (z. B. oval geformter Anulus, vorbestehende periphere arterielle Verschlusskrankheit, Kalzifikationen sowie Kinking der Becken-Bein-Gefäße) mittels MSCT festgelegt (7, 29). Das Ziel bei der Entwicklung neuer Klappenprothesen ist es, neben der Reduktion des Katheterdiameters (aktuell bei 18 F, geeignet ab einem Gefäßdurchmesser größer 6 mm) eine besser zu kontrollierende Positionierung der Klappenprothese zu ermöglichen (31).

Seit 2004 erhebt das AQUA-Institut (Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen) Daten zu sämtlichen Aortenklappeninterventionen in Deutschland. Im Qualitätsreport des Jahres 2014 ist eine starke Zunahme an TAVI-Prozeduren (20-facher Anstieg seit 2008) dokumentiert. Die Zahl der interventionellen Aortenklappenimplantationen überstieg 2013 erstmals die der konventionell chirurgischen Eingriffe (siehe *Abbildung 1*).

Abbildung 1: Entwicklung von TAVI und isoliertem Aortenklappenersatz seit 2009



Ein Großteil dieses Zuwachses ist der Versorgung von Patienten mit deutlich erhöhtem Operationsrisiko (euroSCORE > 9 % bzw. STS-PROM > 8 %) geschuldet, die bisher oft einer konservativen Therapie zugeführt wurden. Demzufolge blieb die Zahl der chirurgisch implantierten Aortenklappenprothesen annähernd konstant (32).

1.1.5.4. Operative vs. Kathetergestützte Therapie

Nachdem die Indikation zum Aortenklappenersatz gestellt wurde, wird das weitere Prozedere – eine klassisch chirurgische oder eine perkutan kathetergestützte Intervention – anhand der Patientencharakteristika entschieden.

Neben den heutzutage selten auftretenden prozeduralen Komplikationen wie Anulusrupturen, Ventrikelperforationen und Klappendislokationen kam es bei der TAVI häufig zur paravalvulären Leckage, die mit einer erhöhten Langzeitmortalität assoziiert ist (32). Deren Inzidenz konnte mit Einführung der neuen Generation von TAVI-Prothesen (Prothesen mit flexibleren Einführungssystemen sowie zusätzlichen Abdichtungsmechanismen) wesentlich gesenkt werden (31, 32).

Ebenfalls konnte die Häufigkeit des Auftretens von Gefäßkomplikationen und Blutungen durch besondere Verschlussysteme (z. B. Perclose ProGlide™ oder StarClose™ von

Abbott) sowie die Verkleinerung des Einführungskatheters über die letzten Jahre deutlich reduziert werden (30, 32, 33).

Aufgrund der anatomischen Lage des Reizleitungssystems (der linke Tawara-Schenkel verläuft durch das intervalvuläre Trigonum in unmittelbarer Nähe der Aortenklappe) kommt es nach TAVI im Vergleich zum chirurgischen AKE deutlich häufiger zu einem Linksschenkelblock bzw. zu einer kompletten AV-Blockierung. Deshalb sind in Abhängigkeit vom Klappentyp nach einer TAVI in 15 % bis 30 % der Fälle Schrittmacherimplantationen zu verzeichnen (zumeist nach dem Einsatz von selbstexpandierbaren Prothesen) (34, 35). Die Langzeitprognose könnte dadurch aufgrund einer ventrikulären Asynchronie ungünstig beeinflusst werden (32).

Die nephrotoxischen und thromboembolischen Komplikationen nach TAVI stellten ursprünglich unabhängig vom Klappentyp oder dem Zugangsweg eine Herausforderung dar (38). Nichtsdestotrotz wurden Nierenversagen nach TAVI im Vergleich zum AKE seltener dokumentiert (33, 37). Dazu liegt die Schlaganfallrate bei einer (transfemorale) TAVI und einem AKE in den zuletzt publizierten Studien gleichwertig bei höchstens 6 % (32). Das Schutzpotenzial verschiedener Filtersysteme für thromboembolische Ereignisse wurde bereits in mehreren Studien aufgezeigt (38, 39). Ein zusätzliches Schlaganfallrisiko besteht durch neu auftretendes Vorhofflimmern nach dem Eingriff, wobei die klassische Operation im Vergleich zur TAVI mit einem deutlich höheren Risiko für Vorhofflimmern verbunden ist (38).

In einer Studie von Brennan et al. wurde anhand der Daten aus zwei amerikanischen Registern (Transcatheter Valve Therapy Registry und Society of Thoracic Surgeons National Database) kein Unterschied bezüglich der 1-Jahres-Mortalität nach TAVI bzw. AKE (17,3 % bzw. 17,9 %) festgestellt (42), wobei die transfemoral geführte TAVI geringfügig bessere Ergebnisse lieferte (35). Ebenso scheint die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*engl. Health-Related Quality of Life – HRQoL*) nach beiden Verfahren vergleichbar zu sein, wobei diese nur in wenigen Studien (z. B. Medtronic CoreValve™ U.S. Pivotal Trial (43) oder STACCATO Trial (44)) untersucht wurde. Eine geringe Verbesserung der HRQoL konnte in der TAVI-Gruppe nur kurzzeitig (im ersten Monat) postinterventionell gezeigt werden. Nach dem ersten Halbjahr glichen sich die Ergebnisse allerdings an (39).

1.1.6. Standardisierte klinische Endpunkte

Zur Verbesserung der Qualität der Prozedur sowie der Aussagekraft von Studien und Registern wurden 2009 im Rahmen des Valve Academic Research Consortiums (VARC) die klinisch bedeutsamen Endpunkte (z. B. Mortalität, Blutungsrate, Gefäßkomplikationen usw.) für die TAVI definiert und standardisiert. Dabei beteiligten sich Mediziner aus den Bereichen Kardiologie, Herzchirurgie, Angiologie und Neurologie sowie Repräsentanten der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und Gerätehersteller für TAVI-Prothesen aus den USA und Europa (45).

In den darauffolgenden Jahren wurden vielfältige TAVI-Prothesenmodelle auf den Weltmarkt gebracht, von denen einige schon mehrfach nachgebessert wurden (z. B. Sapien™ oder CoreValve™). Mit Zunahme der TAVI-Prozeduren konnten viele Herzzentren in kurzer Zeit ein hohes Maß an klinischer Erfahrung diesbezüglich sammeln. Infolgedessen wurden 2012 einige Endpunkte in einer neuen Expertenrunde (VARC-2) aktualisiert (in *Tabelle 3* kurz zusammengefasst) (46).

| <i>Tabelle 3: Standardisierte klinische Endpunkte für die TAVI nach (46)</i> | |
|--|---|
| Klinischer Endpunkt | Empfehlungen |
| Mortalität | Differenzierung zwischen ‚unmittelbar prozedurale Gesamtmortalität‘ (≤72 h postprozedural) und ‚prozeduraler Gesamtmortalität‘ (bis 30 Tage nach dem Eingriff) |
| Myokardinfarkt | Unterteilung in ‚periprozedural‘ (≤72 h nach TAVI) und ‚spontan‘ (>72 h nach TAVI) |
| Schlaganfall | (bis ≤90 Tage nach Beginn) soll in ‚disabling‘ und ‚nondisabling‘ anhand der modifizierten Ranking-Skala (mRS) unterteilt werden |
| Blutung | Keine Änderungen im Vergleich zur VARC, die Unterteilung erfolgt entsprechend weiterhin in die Kategorien ‚life-threatening‘, ‚major‘ und ‚minor‘ nach der Klassifikation des Bleeding Academic Research Consortium (BARC) |
| Akutes Nierenversagen | Unterteilung in die drei Stadien der Acute Kidney Injury Network-Klassifikation bis zu 7 Tage postprozedural |
| Vaskuläre Komplikationen | Unterteilung in ‚major‘ und ‚minor‘. Darüber sollen die geplanten endovaskulären Methoden (z. B. ‚perclosure‘) nicht als Komplikationen bzw. die ungeplante endovaskuläre Maßnahmen als minore Komplikationen betrachtet werden |
| Reizleitungsstörungen und Arrhythmien | Die Inzidenz neu auftretender Arrhythmien bzw. Schrittmacherimplantationen bis 72 h postprozedural soll systematisch dokumentiert werden |
| Sonstige TAVI-assoziierte Komplikationen | Bspw. Konversion in eine offene Operation, Koronarobstruktion, Perforation des ventrikulären Septums, Tamponade, Endokarditis, mangelhafte Positionierung der Prothese, Valve-in-Valve usw. |

Es wurde viel Wert auf die Patientenstratifizierung gelegt, wobei das interdisziplinäre ‚Herzteam‘ eine zentrale Rolle in diesem Kontext einnimmt. Das Team wird als dynamisches Modell verstanden und soll sich mindestens aus Herzchirurgen,

(interventionellen) Kardiologen und Spezialisten für Bildgebung zusammensetzen. Bei Bedarf kann das Team durch Geriater, Neurologen usw. ergänzt werden.

Das Ziel der Einberufung eines Herzteams ist es, das optimale therapeutische Prozedere anhand einer sorgfältigen, multidisziplinären Analyse und mithilfe eines adäquaten Score-Systems für jeden Patienten mit relevanter AS auszuwählen (46).

Die kathetergestützte Technik wird vorwiegend bei multimorbiden und deutlich älteren Patienten angewandt, die anhand der etablierten Score-Systeme (euroSCORE bzw. STS-Score) grundsätzlich der Hochrisikogruppe zuzuordnen sind. Zur besseren Einschätzung der postinterventionellen Mortalität bei hochbetagten Patienten sind somit zusätzliche, nicht zu den klassischen (klinischen) Risikofaktoren zählende Parameter erforderlich.

In das Konsensdokument des VARC-2 wurde somit die Gebrechlichkeit der Patienten und Patientinnen (*engl. frailty*) neben den üblichen prognoserelevanten kardiovaskulären Risikofaktoren als zusätzliches Kriterium aufgenommen (46). Eine standardisierte Erfassung erfolgt in der klinischen Praxis bislang jedoch nicht. Die VARC-Kommission empfahl zu diesem Zweck objektivierbare Assessments wie z. B. die Überprüfung der *Griffstärke* (*engl. „grip strenght“*) bzw. etablierte Beurteilungsskalen wie die ‚Mini-Mental-State-Examination‘ (MMSE) oder die ‚Clinical-Dementia-Rating-Scale‘ (46). Die Bedeutung von Parametern der Gebrechlichkeit für die Prognoseeinschätzung nach TAVI ist daher im Rahmen von prospektiven Studien zu untersuchen.

1.2. Gebrechlichkeit

Gebrechlichkeit wird als dynamischer Syndromkomplex definiert, der durch physische, psychische und soziale Faktoren verursacht wird. Gebrechlichkeit ist durch zunehmende Ausdauer- und Kraftminderung bzw. Vulnerabilität mit erhöhtem Risiko für Pflegebedürftigkeit und Tod charakterisiert (47) und mit Alter, Komorbiditäten und Behinderung assoziiert. Clegg et al. definieren sie als „Konsequenz des kumulativen Schadens zugefügt an vielen physiologischen Systemen im Laufe des Lebens“ (48). Angaben in der Literatur zufolge liegt die Prävalenz der Gebrechlichkeit bei herzkranken Patienten zwischen 10 % und 60 %, abhängig von der untersuchten Patientenpopulation sowie der angewandten Frailty-Skala (49). Patienten, die einer TAVI-Prozedur

unterzogen werden, haben typischerweise ein fortgeschrittenes Alter und multiple Komorbiditäten. Afilalo et al. schätzen bis zu 63 % von ihnen als gebrechlich ein (49). Die Bedeutung von Gebrechlichkeit als Prognosemarker für diese Patientengruppe ist durch verschiedene Studien belegt und mit einem mindestens zweifach erhöhtem Sterblichkeitsrisiko assoziiert (49).

1.2.1. Pathophysiologie

Die Pathophysiologie von Gebrechlichkeit ist multifaktoriell und beinhaltet Syndrome wie Sarkopenie, Immunseneszenz und Entzündungsaltern, die sich gegenseitig überschneiden und einen Syndromkomplex bilden.

Der Begriff Sarkopenie (aus dem Griechischen ‚sarx‘ für Fleisch und ‚penia‘ für Verlust) wurde erstmals 1989 von Irwin Rosenberg vorgeschlagen, um die altersbedingte Abnahme der Muskelmasse zu beschreiben (50). In der Fachliteratur werden Sarkopenie und Gebrechlichkeit miteinander assoziiert, wobei die Sarkopenie als Bestandteil der Gebrechlichkeit verstanden wird. Gebrechlichkeit ohne Sarkopenie ist klinisch unwahrscheinlich (49, 50).

Im Rahmen eines Konsensus der Europäischen Arbeitsgruppe für Sarkopenie älterer Menschen (EWGSOP) wurden 2010 die ersten Leitlinien zur Definition und Diagnostik altersbedingter Sarkopenie publiziert. Demzufolge wurde die Sarkopenie als progressiver und generalisierter Verlust von Skelettmuskelmasse und Muskelkraft beschrieben, der mit erhöhtem Risiko für eine Behinderung, reduzierte Lebensqualität und Tod einhergeht (50). Die Definition schließt eine Differenzierung zwischen Prä-Sarkopenie (reduzierte Skelettmuskelmasse bei erhaltener Kraft und körperlicher Leistung), Sarkopenie (reduzierte Muskelmasse und Kraft- oder Leistungsminderung) und schwerer Sarkopenie (die Summe aller drei Kriterien) ein (50). Der Übergang zwischen diesen Phasen ist in beide Richtungen möglich und basiert auf kata- und anabolen Stoffwechselfvorgängen, die bei ausgeprägter Inaktivität und chronischem Entzündungszustand wie im Falle einer Sepsis von hoher Relevanz sind (51).

Eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen und verminderte Impfreaktionen bei älteren Erwachsenen sowie ein erhöhtes Risiko für chronisch entzündliche Erkrankungen sind zwangsläufige und gut beschriebene Folgen des altersbedingten Rückgangs der

Immunkompetenz, die auch als Immunseneszenz bezeichnet wird (51). Demzufolge werden sowohl die humoralen als auch die zellulären Abwehrmechanismen beeinträchtigt. Somit wird ein chronischer systemischer proinflammatorischer Zustand generiert, bei dem es sich um ‚Entzündungsaltern‘ (engl. „*Inflammaging*“) handelt (53).

1.2.2. Einschätzung der Gebrechlichkeit

Es wurden vier theoretische Konzepte zur Definition von Gebrechlichkeit entwickelt: das ‚Phänotyp-Modell‘ (beschreibt die Gebrechlichkeit als physiologisches Syndrom mit verminderter Resistenz gegen Stressfaktoren) (54), die ‚Defizitenakkumulation‘ (die Anzahl gesundheitlicher Probleme oder Defizite wird herangezogen, um die Person als gebrechlich einzustufen) (55), der ‚multidimensionale Ansatz‘ (dynamischer Prozess des Funktionsverlusts in einer oder mehreren Domänen, wodurch das Individuum anfällig wird) (56) und das ‚Behinderungskonzept‘ (Gebrechlichkeit wird hauptsächlich anhand von Variablen bewertet, die einen Behinderungsgrad repräsentierten) (55, 56). Beruhend auf diesen Konzepten wurden verschiedene individuelle Messgrößen (z. B. Handgriffstärke) sowie mehrere Gebrechlichkeitsskalen entwickelt. Keine von diesen kann jedoch als Goldstandard betrachtet werden (57).

1.2.2.1. Phänotyp-Modell nach Fried

Basierend auf den Daten der Cardiovascular Health Study (CHS) entwickelten 2001 Fried et al. das Phänotyp-Modell. Gebrechlichkeit wird dabei als klinisches Syndrom definiert, bei dem drei oder mehr der folgenden Kriterien vorliegen: ungewollter Gewichtsverlust (10 Pfund bzw. 4,5 kg im vergangenen Jahr), Müdigkeit, Schwäche (gemessen anhand der Griffstärke), langsame Gehgeschwindigkeit und geringe körperliche Aktivität (siehe *Tabelle 4*). Auf dieser Grundlage wurden drei Stufen festgelegt: stabil (keine Beeinträchtigung), prä-gebrechlich (ein bis zwei Beeinträchtigungen) und gebrechlich (drei oder mehr Beeinträchtigungen) (54).

Das Phänotyp-Modell ist prädiktiv (über 3 Jahre) für Mobilitätseinschränkungen sowie Hospitalisierungen und auch die 5-jährige Mortalität lässt sich anhand des Modells prognostizieren (54). In einer Studie von Ewe et al. wurde mittels Fried-Skala gezeigt, dass Gebrechlichkeit zu den stärksten Prädiktoren (Hazard-Ratio: 4,2) für Tod,

Myokardinfarkt, Schlaganfall und Herzinsuffizienz bei TAVI-Patienten nach 9 Monaten Follow-up gehört (59).

Tabelle 4: Einschätzung der Gebrechlichkeit nach Fried et al. (54)

| Beeinträchtigung | Beschreibung | | |
|---|--|--------------------------|--------------------|
| Gewichtsverlust/Sarkopenie | Ungewollte Abnahme von mehr als 10 Pfund (4,5 Kg) im vergangenen Jahr oder um mindestens 5 % des Körpergewichts des Vorjahres; | | |
| Schwäche | Handkraft, gemessen mit einem Handgriff-Dynamometer und bewertet nach Geschlecht und BMI; | BMI (Kg/m ²) | Cut-Off-Werte (Kg) |
| | | ≤ 24 | M ≤ 29 / F ≤ 17 |
| | | 24,1–26 | M ≤ 30 / F ≤ 17,3 |
| | | 26,1–28 | M ≤ 30 / F ≤ 18 |
| | > 28 | M ≤ 32 / F ≤ 21 | |
| Erschöpfung/Anstrengung | ≥ 2 Pkt. auf der Depressionsskala: Für die zwei Anweisungen „Ich fühlte, dass alles, was ich tat, eine Anstrengung war“ und „Ich konnte nicht loslegen“ wurde die Frage „Wie oft haben Sie sich in der letzten Woche so gefühlt?“ gestellt (selten oder gar nicht = 0 Pkt.; 1–2 Tage = 1 Pkt.; 3–4 Tage = 2 Pkt.; am meistens = 3 Pkt.); | | |
| Gehgeschwindigkeit | Gehzeit für 15 ft. (= 4,5 m) bewertet nach Geschlecht und BMI; | Große (cm) | Cut-Off-Werte |
| | | M ≤ 173 / F ≤ 159 | ≥ 7 Sekunden |
| | | M > 173 / F > 159 | ≥ 6 Sekunden |
| Geringe Aktivität | Anhand einer Kurzversion des Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire, positiv bei M < 383 Kcal /Woche; F < 270 Kcal/Woche; | | |
| M = Männer; F = Frauen; Interpretation: keine Beeinträchtigungen = stabil; 1–2 Beeinträchtigungen = prä-gebrechlich; ≥ 3 Beeinträchtigungen = gebrechlich. | | | |

1.2.2.2. Defizitakkumulation nach Rockwood und Mitnitski

Eine Alternative für die Einschätzung der Gebrechlichkeit ist die Zusammenfassung von Beeinträchtigungen. Dieses Vorgehen wurde 1999 im Rahmen der „Canadian Study of Health and Aging“ (CSHA) von Rockwood und Mitnitski entwickelt (55). Der CSHA-Frailty-Skala wurde mehrmals aktualisiert und beinhaltet 70 mögliche Defizite, die nicht nur auf die somatischen Aspekte begrenzt sind, sondern auch psychische Faktoren einschließen. Für den klinischen Einsatz wurde eine siebenstufige, semiquantitative Skala entwickelt, die von ‚sehr fit‘ bis ‚hochgradig frail‘ reicht (siehe *Tabelle 5*). Die CSHA-Frailty-Skala weist ebenfalls eine gute 5-jährige Vorhersagekraft für Mortalität und Institutionalisierung auf, ist aber von einer subjektiven Beurteilung abhängig (60).

Tabelle 5: CSHA-Frailty-Skala nach Rockwood et al. (60)

1. Very fit – robust, active, energetic, well-motivated and fit; these people commonly exercise regularly and are in the most fit group for their age;
2. Well – without active disease, but less fit than people in category 1;
3. Well, with treated comorbid disease – disease symptoms are well controlled compared with those in category 4;
4. Apparently vulnerable – although not frankly dependent, these people commonly complain of being ‘slowed up’ or have disease symptoms;
5. Mildly frail – with limited dependence on others for instrumental activities of daily living;
6. Moderately frail – help is needed with both instrumental and non-instrumental activities of daily living;
7. Severely frail – completely dependent on others for the activities of daily living, or terminally ill.

CSHA = Canadian Study of Health and Aging

1.2.2.3. *Multidimensionaler Ansatz nach Gobbens*

Mit dem multidimensionalen Ansatz definieren Gobbens und seine Kollegen die Gebrechlichkeit als einen dynamischen Prozess, der eine Person betrifft und bei den Verlusten in einem oder mehreren Bereichen (physisch, psychisch, sozial) erlitten werden. Diese Einbußen werden durch eine Reihe von Variablen verursacht und erhöhen das Risiko nachteiliger Ergebnisse (56). Das Modell wurde im Rahmen eines Expertenkonsensus im Jahr 2010 formuliert und beinhaltet die folgenden Komponenten: Stärke, Gleichgewicht, Ernährung, Ausdauer, Beweglichkeit, körperliche Aktivität und Kognition (56).

1.2.2.4. *Gebrechlichkeit und TAVI. Frailty-Index nach Stortecky und Schönenberger*

Obwohl in der letzten Dekade mehrere Screeninginstrumente zur Erfassung der Gebrechlichkeit entwickelt wurden, gibt es noch keinen Index bzw. keine Methode, die für den generellen klinischen Einsatz in der Kardiologie geeignet ist.

Es können verschiedene Fragebögen und Skalen verwendet werden, um die Bestandteile von Gebrechlichkeit zu messen. Für die Einschätzung der physischen Gebrechlichkeit können u. a. der Körpermassenindex (*engl. ‚Body Mass Index‘ – BMI*), der Timed-Up-and-Go-Test (TUG), der 6-Minuten-Gehtest (*engl. ‚Six-Minute Walk Test‘ – 6MWT*) und die ‚Gait-Speed‘ zum Einsatz kommen. Die psychologische und die kognitive Gebrechlichkeit können bspw. anhand der ‚Mini-Mental-State-Examination‘ (MMSE) oder der ‚Hospital-Anxiety-and-Depression-Scale‘ (HADS) bewertet werden. Für

die soziale Gebrechlichkeit können u. a. die ‚Loneliness-Scale‘ oder die ‚Social-Support-List‘ herangezogen werden.

In der interventionellen Kardiologie hat die Arbeitsgruppe um Schönenberger und Stortecky mehrere Assessments (MMSE, MNA-SF, Barthel-Index, IADL, TUG und subjektive Mobilitätseinschränkung) bei Patienten mit kathetergestützter Aortenklappenkorrektur durchgeführt und auf dieser Grundlage einen Frailty-Index definiert (59, 60).

1.2.3. Lebensqualität nach TAVI

Der Einfluss einer TAVI auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist von entscheidender Bedeutung bezüglich der Therapieoptionen (chirurgisch vs. interventionell), insbesondere für ältere Patienten, die oftmals eine Präferenz für die Lebensqualität gegenüber der Lebensdauer äußern, und bei denen der Überlebensvorteil nicht unbedingt das primäre therapeutische Ziel ist (63).

Die Definition der Lebensqualität befindet sich in einer ständigen Weiterentwicklung. Revicki et al. zufolge handelt es sich bei Lebensqualität um „eine breite Palette menschlicher Erfahrungen, die sich auf das allgemeine Wohlbefinden beziehen. Sie impliziert Werte basierend auf subjektivem Funktionieren im Vergleich zu persönlichen Erwartungen und wird durch subjektive Erfahrungen, Zustände und Wahrnehmungen definiert“ (64).

Die Quality of Life Scale (QOLS), die ursprünglich von dem amerikanischen Psychologen John Flanagan in den 1970er-Jahren entwickelt wurde, wurde für die Verwendung bei Patienten mit chronischen Krankheiten angepasst (65). Seitdem wurde eine Vielzahl von Instrumenten zur Einschätzung der Lebensqualität entwickelt. Beispiele sind der weitgehend akzeptierte SF-36 sowie die kürzere Variante SF-12. Insbesondere der SF-12 wird vom VARC-2 zur Einschätzung der Lebensqualität nach TAVI empfohlen.

1.3. Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand einer prospektiven multizentrischen Untersuchung von 344 Patienten nach elektiv durchgeführten TAVI-Prozeduren die folgenden Fragestellungen zu beantworten:

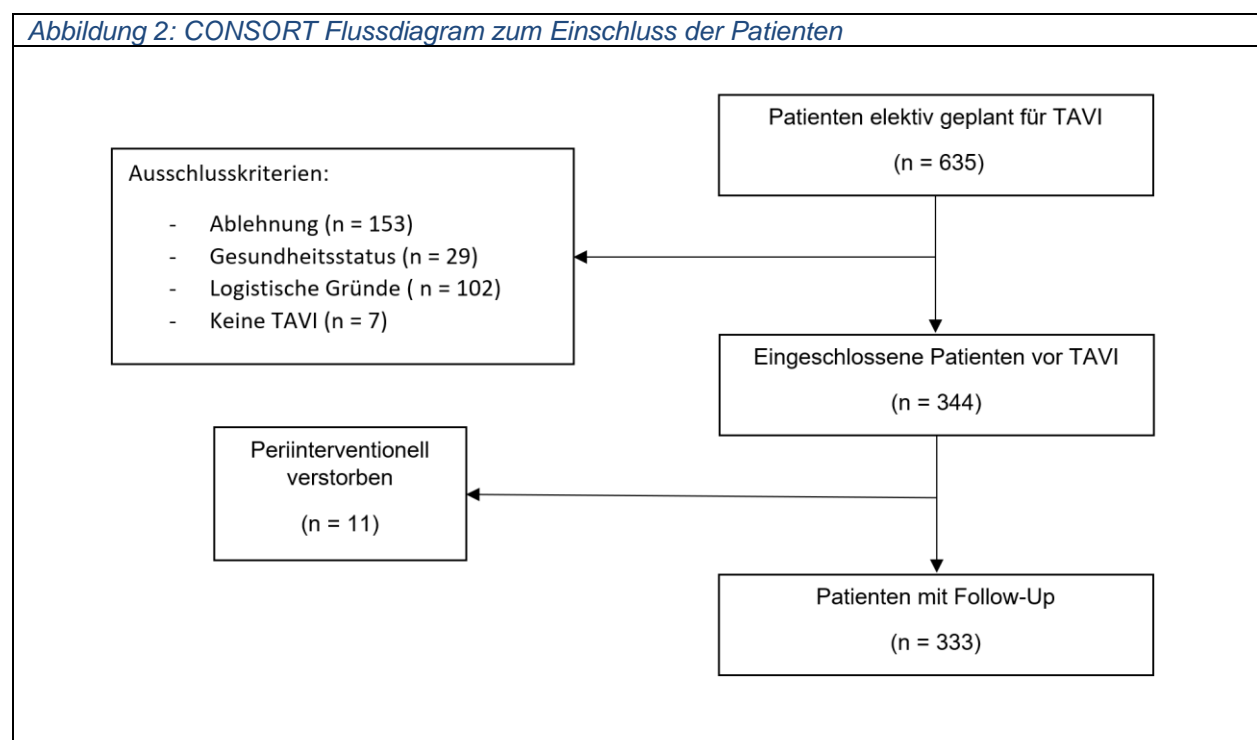
- Welche präinterventionell erhobenen Parameter bestimmen bei hochbetagten Patienten mit Aortenklappenstenose und hochgradigem perioperativen Risiko die 1-Jahres-Mortalität?
- Ist/sind der in dieser Arbeit verwendete Gebrechlichkeits-Index (Frailty-Index nach Stortecky und Schoenenberger) und/oder einer bzw. mehrere seiner Items ein unabhängiger Prädiktor bzw. unabhängige Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI?

2. Material und Methodik

2.1. Design

Zwischen Oktober 2013 und Juli 2015 wurden im Rahmen einer prospektiven multizentrischen Kohortenstudie insgesamt 635 Patienten und Patientinnen mit schwerer Aortenklappenstenose bzw. kombiniertem Aortenklappenvitium und somit einer Indikation zur elektiven kathetergestützten Aortenklappenkorrektur im ‚Immanuel Klinikum Bernau‘ sowie im ‚Sana-Herzzentrum Cottbus‘ von wissenschaftlichen Mitarbeitenden der Professur für Rehabilitationswissenschaften der Universität Potsdam gescreent. Die Entscheidung für oder gegen eine TAVI wurde im Herzteam in Abwägung des perioperativen Risikos getroffen. 291 Patienten und Patientinnen wurden aufgrund von Ablehnung, eines sehr reduzierten Gesundheitsstatus‘ oder aus logistischen Gründen von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 344 Patienten und Patientinnen in die Studie eingeschlossen, von denen 11 periinterventionell verstarben.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden somit 333 Patienten und Patientinnen untersucht und über einen Zeitraum von 12 Monaten nachbeobachtet, nachdem sie nach erfolgreicher kathetergestützter Aortenklappenimplantation aus der Klinik entlassen worden waren (siehe *Abbildung 2*).



Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Potsdam genehmigt (Nr. 35/2013). Mit allen Patienten und Patientinnen wurde ein ausführliches Aufklärungsgespräch geführt und sie gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Untersuchung. Die Datenschutzbestimmungen wurden beachtet und die Patientendaten wurden anonym verarbeitet. Alle an der Studie beteiligten Mitarbeiter/-innen wurden im Vorfeld der Untersuchungen entsprechend geschult und waren in Besitz eines gültigen Good-Clinical Practice-Zertifikats.

2.2. Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte in der Klinik wenige Tage vor sowie telefonisch zwölf Monate nach TAVI.

Soziodemographische Daten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI wurden aus den Patientenakten übernommen. Zudem wurden die folgenden klinischen Daten erfasst: New-York-Heart-Association-Klasse (NYHA-Klasse) und euroSCORE sowie Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit (KHK), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Schlaganfall bzw. transitorische ischämische Attacke (TIA), Karzinom, Arthrose bzw. Arthritis sowie Leber- und Nierenfunktionsstörung.

Echokardiographisch wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Größe des linken Atriums, eine diastolische Dysfunktion, eine paravalvuläre Insuffizienz sowie die Druckgradienten und die Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe erhoben.

Periprozedurale Parameter wie die Art der Anästhesie, der invasive Zugangsweg, die eingesetzte Aortenklappenprothese und peri- oder postprozedurale Komplikationen wurden gemäß den VARC-2-Kriterien registriert.

Zur Quantifizierung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde ein standardisierter 6-Minuten-Gehtest (6MWT) entsprechend den aktuellen Richtlinien der American Thoracic Society (66) durchgeführt. Darüber hinaus wurde der Fragebogen Kurzform 12 (SF-12) ausgefüllt, in dem körperliche und geistigen Komponenten (KSK und PSK) (67) zusammengefasst werden. Angst und Depression wurden mittels der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (68) und

Gebrechlichkeit anhand des Indexes von Stortecky et al. (61) eingeschätzt. Dieser Frailty-Index umfasst die Mini-Mental-State-Examination (MMSE), die Kurzform des Mini Nutritional Assessment (MNA-SF), Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL), Timed-Up-and-Go (TUG) und subjektive Mobilitätseinschränkung.

2.2.1. Funktionale körperliche Leistungsfähigkeit: 6-Minuten-Gehtest

Ein praktisches und einfaches Testverfahren zur Objektivierung der funktionalen körperlichen Leistungsfähigkeit als Reaktion auf therapeutische Interventionen bei Patienten und Patientinnen mit kardiopulmonalen Erkrankungen ist der 6-Minuten-Gehtest (6MWT).

Mit diesem Test wird die Entfernung gemessen, die ein/-e Patient/-in innerhalb von 6 Minuten auf einer flachen Oberfläche in seinem eigenen Tempo zurücklegen kann. Die Patienten und Patientinnen entscheiden selbst über die Trainingsintensität und dürfen während des Tests anhalten und sich ausruhen. Da die meisten Aktivitäten des täglichen Lebens auf submaximalen Belastungsstufen ausgeführt werden, kann der 6MWT den funktionalen Belastungsgrad für die täglichen körperlichen Aktivitäten gut widerspiegeln (66). Darüber hinaus wird der 6MWT als Prädiktor für Mortalität und Outcome bei TAVI-Patienten und -Patientinnen diskutiert (67, 68).

Für die vorliegende Untersuchung wurde der 6MWT nach Vorgaben der aktuellen Leitlinien der American Thoracic Society durchgeführt. Diese beinhalten unbehindertes Gehen, die Anwendung von Gehstützen bei Bedarf sowie eine Gehstrecke von mindestens 30 m Länge auf einem markierten Gehkorridor. Pausen sind erlaubt, jedoch dürfen Probanden und Probandinnen nicht rennen (66).

2.2.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Short Form 12

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden am häufigsten der Fragebogen Kurzform 36 (SF-36) sowie dessen verkürzte und vereinfachte Version SF-12 verwendet (71). Darüber hinaus liegt eine Empfehlung für die beiden Instrumente der VARC-2-Kommission zur Risikostratifizierung von TAVI-Patienten und -Patientinnen vor (46).

Der SF-12 besteht aus zwölf Fragen und es werden mit ihm acht verschiedene Dimensionen der subjektiven körperlichen Gesundheit untersucht: allgemeiner Gesundheitszustand, physische Funktionsfähigkeit, eingeschränkte physisch-bedingte Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, Vitalität, mentale Gesundheit, eingeschränkte emotional-bedingte Rollenfunktion und soziale Funktionsfähigkeit. Zur Auswertung werden eine körperliche Summenskala (KSK) und eine psychische Summenskala (PSK) mit Werten zwischen 0 bis 100 Punkten gebildet. Diese werden mithilfe eines computergestütztes Auswertungsprogramms berechnet. Höhere Werte spiegeln eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität wider. Für den deutschsprachigen Raum liegt der SF-12 in sechs Versionen vor (72).

Aufgrund der zeitökonomischen und einfachen Durchführung wurde für die vorliegende Untersuchung die Akutversion des SF-12 verwendet. Die Patienten und Patientinnen beurteilten ihren Zustand selbst und füllten entsprechend den SF-12 aus.

2.2.3. Emotionaler Status: Hospital Anxiety and Depression Score (HADS)

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) dient der Erfassung von Ängstlichkeit und Depressivität bei Patienten und Patientinnen mit somatischen sowie psychosomatischen Erkrankungen. Das Verfahren kann sowohl als Screeninginstrument als auch in der Verlaufsbeurteilung von Patienten und Patientinnen eingesetzt werden (73) und wurde bereits in mehreren Studien validiert, u. a. auch bei TAVI-Patienten und -Patientinnen (72, 73).

Die HADS besteht aus 14 Fragen, die auf spezifische Elemente für Ängstlichkeit bzw. Depressivität verweisen (siehe *Tabelle 6*). Jede Frage wird auf einer Vierpunkteskala (0–3) analysiert, was zu einer Gesamtbewertung von 0 bis 21 Punkten für die Angst- sowie für die Depressionsskala führt. Ein Score im Bereich von 0 bis 7 wird als negativ betrachtet. Bei einem Wert von 8 bis 10 besteht ein Verdacht auf eine Stimmungsstörung. Bei 11 Punkten oder mehr gilt eine Stimmungsstörung als wahrscheinlich (75).

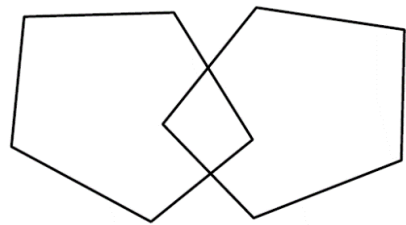
| <i>Tabelle 6: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) nach (75)</i> | |
|---|--|
| 1. Ich fühle mich angespannt oder überreizt. <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Meistens <input type="radio"/> Oft <input type="radio"/> Von Zeit zu Zeit/gelegentlich <input type="radio"/> Überhaupt nicht | 2. Ich kann mich heute noch freuen wie früher. <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ganz genau so <input type="radio"/> Nicht ganz so sehr <input type="radio"/> Nur noch ein wenig <input type="radio"/> Kaum oder gar nicht |
| 3. Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte. <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ja, sehr stark <input type="radio"/> Ja, aber nicht allzu stark <input type="radio"/> Etwas, aber es macht mir keine Sorgen <input type="radio"/> Überhaupt nicht | 4. Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen. <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ja, soviel wie immer <input type="radio"/> Nicht mehr ganz so viel <input type="radio"/> Inzwischen viel weniger <input type="radio"/> Überhaupt nicht |
| 5. Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf. <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Einen Großteil der Zeit <input type="radio"/> Verhältnismäßig oft <input type="radio"/> Von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft <input type="radio"/> Nur gelegentlich / nie | 6. Ich fühle mich glücklich. <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Überhaupt nicht <input type="radio"/> Selten <input type="radio"/> Manchmal <input type="radio"/> Meistens |
| 7. Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen. <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ja, natürlich <input type="radio"/> Gewöhnlich schon <input type="radio"/> Nicht oft <input type="radio"/> Überhaupt nicht | 8. Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst. <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Fast immer <input type="radio"/> Sehr oft <input type="radio"/> Manchmal <input type="radio"/> Überhaupt nicht |
| 9. Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend. <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Überhaupt nicht <input type="radio"/> Gelegentlich <input type="radio"/> Ziemlich oft <input type="radio"/> Sehr oft | 10. Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren. <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ja, stimmt genau <input type="radio"/> Ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte <input type="radio"/> Möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum <input type="radio"/> Ich kümmere mich so viel darum wie immer |
| 11. Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein. <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ja, tatsächlich sehr <input type="radio"/> Ziemlich <input type="radio"/> Nicht sehr <input type="radio"/> Überhaupt nicht | 12. Ich blicke mit Freude in die Zukunft. <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ja, sehr <input type="radio"/> Eher weniger als früher <input type="radio"/> Viel weniger als früher <input type="radio"/> Kaum bis gar nicht |
| 13. Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand. <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ja, tatsächlich sehr oft <input type="radio"/> Ziemlich oft <input type="radio"/> Nicht sehr oft <input type="radio"/> Überhaupt nicht | 14. Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen. <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Oft <input type="radio"/> Manchmal <input type="radio"/> Eher selten <input type="radio"/> Sehr selten |
| Angst-Skala: Item 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13. Depressions-Skala: Item 2,4, 6, 8, 10, 12, 14. | |

2.2.4. Gebrechlichkeit: Frailty-Index nach Stortecky und Schoenenberger

Für die vorliegende Untersuchung wurde der Frailty-Index von Stortecky und Schoenenberger verwendet. Bei diesem handelte es sich zum Zeitpunkt des Beginns der Datenerhebung um den einzigen Index zur Einschätzung der Gebrechlichkeit bei TAVI-Patienten und -Patientinnen im deutschsprachigen Raum (59, 60). Der Index umfasst die folgenden Assessments: Mini-Mental-State-Examination (MMSE), Mini-Nutritional-Assessment-Short-Form (MNA-SF), Barthel-Index, Instrumental Activities of Daily Living (IADL), Timed-Up-and-Go-Test (TUG) und subjektive Mobilitätseinschränkung.

2.2.4.1. Mini-Mental-State-Examination (MMSE)

Zur Feststellung kognitiver Beeinträchtigungen wurde in den 70er-Jahren die MMSE von Folstein et al. entwickelt (76). Das klinische Screening-Instrument wird in Interviewform mit dem Patienten durchgeführt und besteht aus 30 Aufgaben, anhand derer die folgenden kognitiven Dimensionen untersucht werden: Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit und Sprache (siehe *Tabelle 7*).

| Zeitliche Orientierung: (Frage: „Welchen Tag haben wir heute?“) | | Punkte | Benennen: Die Testperson soll die folgenden zwei Gegenstände benennen | | Punkte |
|--|--------------------------|--------|--|--|--------|
| 1. | Tag | 1 / 0 | 22. | Armbanduhr | 1 / 0 |
| 2. | Monat | 1 / 0 | 23. | Bleistift/Kugelschreiber | 1 / 0 |
| 3. | Jahr | 1 / 0 | Wiederholen: Die Testperson soll den folgenden Satz nachsprechen; nur ein Versuch ist erlaubt | | |
| 4. | Wochentag | 1 / 0 | | | |
| 5. | Jahreszeit | 1 / 0 | 24. | „Kein wenn und oder aber.“ | 1 / 0 |
| Örtliche Orientierung: (Frage: „Wo sind wir jetzt?“) | | | Dreiteiliger Befehl: | | |
| 6. | Stadt | 1 / 0 | 25. | Nehmen Sie das Blatt Papier in die Hand | 1 / 0 |
| 7. | Stadtteil | 1 / 0 | 26. | Falten Sie es in der Mitte | 1 / 0 |
| 8. | Bundesland | 1 / 0 | 27. | Lassen Sie es auf den Boden fallen | 1 / 0 |
| 9. | Klinik/Pflegeheim/Praxis | 1 / 0 | Schriftliche Anweisungen befolgen: Die Testperson soll den Satz „Schließen Sie die Augen“ lesen und befolgen | | |
| 10. | Station/Stockwerk | 1 / 0 | | | |
| Merkfähigkeit: Folgende drei Gegenstände nennen, dann zur Wiederholung auffordern | | | 28. | Testperson schließt die Augen | 1 / 0 |
| 11. | Apfel | 1 / 0 | Schreiben: Die Testperson soll einen beliebigen vollständigen Satz aufzuschreiben | | |
| 12. | Schlüssel | 1 / 0 | | | |
| 13. | Ball | 1 / 0 | 29. | Sinnhafter Satz mit Subjekt und Verb | 1 / 0 |
| Aufmerksamkeit und Rechnen: Jeweils 7 von 100 abziehen oder „STUHL“ rückwärts buchstabieren | | | Abzeichnen: Die Testperson soll „zwei sich an einer Ecke überschneidende Fünfecke“ abzeichnen | | |
| 14. | 93 oder „L“ | 1 / 0 | 30. |  | 1 / 0 |
| 15. | 86 oder „H“ | 1 / 0 | | | |
| 16. | 79 oder „U“ | 1 / 0 | | | |
| 17. | 72 oder „T“ | 1 / 0 | | | |
| 18. | 65 oder „S“ | 1 / 0 | | | |
| Erinnern: (Frage: „Was waren die Dinge, die Sie sich vorhin gemerkt haben?“) | | | | | |
| 19. | Apfel | 1 / 0 | BEURTEILUNG: Keine Einschränkung: 30–27 Pkt.; leichte Einschränkung: 26–20 Pkt.; mittelschwere Einschränkung: 19–10 Pkt.; schwere Einschränkung bei ≤ 9 Pkt. | | |
| 20. | Schlüssel | 1 / 0 | | | |
| 21. | Ball | 1 / 0 | | | |

Die Bearbeitungsdauer beträgt insgesamt fünf bis zehn Minuten und es können maximal 30 Punkte erreicht werden. Bei mehr als 27 Punkten besteht keine und bei 20 bis 26 Punkten besteht eine leichte kognitive Funktionseinschränkung. Erreicht die Testperson

zwischen 10 und 19 Punkten ist von einer mittleren bzw. bei weniger als 10 Punkten von einer schweren kognitiven Einschränkung auszugehen. Die Durchschnittswerte für 80-jährige Patienten und Patientinnen liegen bei $25,0 \pm 2,2$ Punkten und sind umso höher, je höher die Schulbildung ist (78). In der vorliegenden Untersuchung wurde die deutsche Fassung des Fragebogens von Kessler et al. (77) verwendet.

2.2.4.2. *Mini-Nutritional-Assessment-Short-Form (MNA-SF)*

Das MNA wurde von Guigoz et al. in den 90er-Jahren veröffentlicht (79) und dient der Erfassung der Ernährungssituation älterer Menschen. Anhand des Fragebogens kann das Risiko von Unterernährung auch bei unauffälligem Albuminspiegel und BMI erkannt werden.

Das Instrument folgt einem zweistufigen Aufbau: Es werden ein Screening (MNA-SF) mit 6 Items (A-F) mit max. 14 Punkten sowie eine anschließende komplette Anamnese mit weiteren zwölf Items (G-R) mit max. 16 Punkten durchgeführt. Werden bei der Durchführung des MNA-SF mindestens 12 Punkte erreicht (normaler Ernährungszustand), kann die Befragung beendet werden. Liegt das Ergebnis unter 12 Punkten, wird das Assessment mit der kompletten Anamnese fortgesetzt. Maximal können 30 Punkte erreicht werden. Der Risikobereich für Unterernährung liegt zwischen 17 und 23,5 Punkten und bei weniger als 17 Punkten liegt ein schlechter Ernährungszustand vor (80).

Entsprechend des Vorgehens nach Stortecky et al. wurde in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich das Screening (MNA-SF) mit einem Cut-Off-Wert von 12 Punkten (siehe *Tabelle 8*) angewendet (61). Der Zeitbedarf lag bei ca. fünf Minuten pro Patient/-in.

| Screening (MNA-SF) | |
|---|---|
| A. Hat der Patient während der letzten drei Monate wegen Appetitverlust, Verdauungsproblemen, Schwierigkeiten beim Kauen oder Schlucken weniger gegessen? 0 = starke Abnahme der Nahrungsaufnahme 1 = leichte Abnahme der Nahrungsaufnahme 2 = keine Abnahme der Nahrungsaufnahme | K. Eiweißzufuhr: Isst der Patient • mindestens 1x/Tag Milchprodukte (Milch, Käse, Joghurt)? • mindestens 2x/Woche Hülsenfrüchte oder Eier? • täglich Fleisch, Fisch oder Geflügel? 0,0 = wenn 0- oder 1-mal 'ja' 0,5 = wenn 2-mal 'ja' 1,0 = wenn 3-mal 'ja' |
| B. Gewichtsverlust in den letzten drei Monaten 0 = Gewichtsverlust > 3 kg 1 = nicht bekannt 2 = Gewichtsverlust zwischen 1 und 3 kg 3 = kein Gewichtsverlust | L. Isst der Patient mindestens zweimal pro Tag Obst oder Gemüse? 0 = nein; 1 = ja |
| C. Mobilität 0 = bettlägerig oder in einem Stuhl mobilisiert 1 = in der Lage, sich in der Wohnung zu bewegen 2 = verlässt die Wohnung | M. Wie viel trinkt der Patient pro Tag? (Wasser, Saft, Kaffee, Tee, Milch ...) 0,0 = weniger als 3 Gläser/Tassen 0,5 = 3 bis 5 Gläser/Tassen 1,0 = mehr als 5 Gläser/Tassen |
| D. Akute Krankheit oder psychischer Stress während der letzten drei Monate? 0 = ja; 2 = nein | N. Essensaufnahme mit/ohne Hilfe 0 = braucht Hilfe beim Essen 1 = isst ohne Hilfe, aber mit Schwierigkeiten 2 = isst ohne Hilfe, keine Schwierigkeiten |
| E. Neuropsychologische Probleme 0 = schwere Demenz oder Depression 1 = leichte Demenz 2 = keine psychologischen Probleme | O. Wie schätzt der Patient seinen Ernährungszustand ein? 0 = mangelernährt 1 = ist sich unsicher 2 = gut ernährt |
| F. Body Mass Index (BMI): Körpergewicht in kg/(Körpergröße in m)² 0 = BMI < 19 1 = 19 ≤ BMI < 21 2 = 21 ≤ BMI < 23 3 = BMI ≥ 23 | P. Im Vergleich mit gleichaltrigen Personen schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand folgendermaßen ein: 0,0 = schlechter 0,5 = weiß es nicht 1,0 = gleich gut 2,0 = besser |
| Ergebnis des Screenings (max. 14 Punkte) 12-14 Punkte: normaler Ernährungszustand 8-11 Punkte: Risiko für Mangelernährung 0-7 Punkte: Mangelernährung | Q. Oberarmumfang (OAU in cm) 0,0 = OAU < 21 0,5 = 21 ≤ OAU ≤ 22 1,0 = OAU > 22 |
| ASSESSMENT | |
| G. Lebt der Patient eigenständig zu Hause? 1 = ja; 0 = nein | R. Wadenumfang (WU in cm) 0 = WU < 31 1 = WU ≥ 31 |
| H. Nimmt der Patient mehr als drei verschreibungspflichtige Medikamente pro Tag? 0 = ja; 1 = nein | Auswertung des Mangelernährungs-Index 24–30 Punkte = normaler Ernährungszustand 17–23,5 Punkte = Risiko für Mangelernährung Weniger als 17 Punkte = Mangelernährung |
| I. Hat der Patient Druck- oder Hautgeschwüre? 0 = ja; 1 = nein | |
| J. Wie viele Hauptmahlzeiten isst der Patient pro Tag? 0 = 1 Mahlzeit; 1 = 2 Mahlzeiten; 2 = 3 Mahlzeiten | |

2.2.4.3. Activities of Daily Living (ADL) – Barthel-Index

Bei dem Barthel-Index (ADL-Index) handelt es sich um ein standardisiertes Testverfahren, das in den 60er-Jahren von Mahoney und Barthel entwickelt wurde. Es dient dem systematischen Erfassen von Selbständigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit bei Patienten und Patientinnen mit neuromuskulären oder muskuloskelettalen Erkrankungen (81).

Tabelle 9: Barthel-Index nach (81)

| Fähigkeit (Item) | Punktzahl | | | |
|--|------------------------|---|----|----|
| | 0 | 5 | 10 | |
| Essen und trinken | 0 | 5 | 10 | |
| Baden bzw. duschen | 0 | 5 | | |
| Körperpflege (sich waschen) | 0 | 5 | | |
| An- und auskleiden | 0 | 5 | 10 | |
| Stuhlkontrolle (Inkontinenz) | 0 | 5 | 10 | |
| Harnkontrolle (Inkontinenz) | 0 | 5 | 10 | |
| Toilettenbenutzung | 0 | 5 | 10 | |
| Bett- /Stuhltransfer (auf- und umsetzen) | 0 | 5 | 10 | 15 |
| Mobilität (selbständiges Gehen/Fahren mit Rollstuhl) | 0 | 5 | 10 | 15 |
| Treppensteigen | 0 | 5 | 10 | |
| Gesamtpunktzahl | max. 100 Punkte | | | |

Die Funktionseinschränkungen werden in Interviewform anhand von zehn Items dokumentiert. Es werden Punktwerte für Alltagsfähigkeiten (*engl. ‚Activities of Daily Living‘ – ADL*) wie essen/trinken, baden/duschen, Körperpflege, an-/auskleiden, Stuhlkontrolle, Harnkontrolle, Toilettenbenutzung, auf-/umsetzen, aufstehen/gehen sowie Treppensteigen verteilt, wobei minimal 0 Punkte (komplette Pflegebedürftigkeit) und maximal 100 Punkte (Selbständigkeit) erreicht werden können (siehe *Tabelle 9*) (81).

2.2.4.4. *Instrumental Activities of Daily Living (IADL)*

Ebenfalls in den 60er-Jahren entwickelt und seitdem mehrmals verbessert erweitert die IADL das Untersuchungsspektrum der ADL um instrumentelle und komplexe Alltagsfähigkeiten.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die IADL-Skala nach Lawton und Brody (82) mit insgesamt acht Assessments verwendet: Telefonieren, Einkaufen, Kochen, Haushaltsführung, Wäschewaschen, Nutzung von Verkehrsmitteln, Medikamenteneinnahme und Umgang mit Geldgeschäften (siehe *Tabelle 10*). Aufgrund des Schwerpunktes der Items auf der hauswirtschaftlichen Versorgung gibt es unterschiedliche Normwerte für Frauen und Männer. Bei Frauen liegt der Normwert bei maximal 8 Punkten, während er bei Männern bei maximal 5 Punkten liegt. Der Zeitbedarf betrug ca. fünf Minuten pro Patient/-in.

| Aktivitäten des täglichen Lebens | | Punkte |
|---|---------------------|---------------|
| TELEFON: | | |
| Benutzt Telefon aus eigener Initiative, wählt Nummern | | 1 |
| Wählt eigene bekannte Nummern | | 1 |
| Nimmt ab, wählt nicht selbständig | | 1 |
| Benutzt das Telefon überhaupt nicht | | 0 |
| EINKAUFEN: | | |
| Kauft selbständig die meisten benötigten Sachen ein | | 1 |
| Tätigt wenige Einkäufe | | 0 |
| Benötigt bei jedem Einkauf Begleitung | | 0 |
| Unfähig zum Einkaufen | | 0 |
| KOCHEN: | | |
| Plant und kocht erforderliche Mahlzeit selbständig | | 1 |
| Kocht erforderliche Mahlzeit nur nach Vorbereitung durch Drittpersonen | | 0 |
| Kocht selbständig, hält aber benötigte Diät nicht ein | | 0 |
| Benötigt vorbereitete und servierte Mahlzeiten | | 0 |
| HAUSHALT: | | |
| Hält Haushalt instand oder benötigt zeitweise Hilfe bei schweren Arbeiten | | 1 |
| Führt selbständig kleine Hausarbeiten aus | | 1 |
| Führt selbst kleine Hausarbeiten aus, kann aber Wohnung nicht rein halten | | 1 |
| Benötigt Hilfe in allen Haushaltsverrichtungen | | 1 |
| Nimmt überhaupt nicht teil an täglichen Verrichtungen im Haushalt | | 0 |
| WÄSCHE: | | |
| Wäscht sämtliche eigene Wäsche | | 1 |
| Wäscht kleine Sachen | | 1 |
| Gesamte Wäsche muss auswärts versorgt werden | | 0 |
| TRANSPORTMITTEL: | | |
| Benutzt unabhängig öffentliche Transportmittel, eigenes Auto | | 1 |
| Bestellt und benutzt selbständig Taxi, jedoch keine öffentlichen Transportmittel | | 1 |
| Benutzt öffentliche Transportmittel in Begleitung | | 0 |
| Reist überhaupt nicht | | 0 |
| MEDIKAMENTE: | | |
| Nimmt Medikamente in genauer Dosierung und zum korrekten Zeitpunkt eigenverantwortlich | | 1 |
| Nimmt vorbereitete Medikamente korrekt | | 0 |
| Kann korrekte Einnahme von Medikamenten nicht handhaben | | 0 |
| GELDHAUSHALT: | | |
| Regelt finanzielle Geschäfte selbständig (Budget, Schecks, Einzahlung, Gang zur Bank) | | 1 |
| Erledigt tägliche kleinere Ausgaben, benötigt aber Hilfe bei Einzahlung, Bankgeschäften | | 1 |
| Ist nicht mehr fähig, mit Geld umzugehen | | 0 |
| Gesamtpunktzahl | weibliche Patienten | /8 |
| | männliche Patienten | /5 |

2.2.4.5. Timed-Up-and-Go-Test (TUG)

Der TUG ist ein einfacher Mobilitätstest zur Beurteilung der Beweglichkeit bzw. des Körpergleichgewichts und der daraus resultierenden Sturzgefahr, insbesondere bei älteren Menschen (83).

Zu Beginn des Tests sitzt der Proband/-in auf einem Stuhl mit Armlehne (Sitzhöhe ca. 46 cm). Er/Sie wird dazu aufgefordert, aufzustehen, eine Strecke von drei Metern geradeauszugehen, umzudrehen, die drei Meter zurückzugehen und sich wieder hinzusetzen. Die für die Durchführung der Bewegungsaufgabe benötigte Zeit wird in Sekunden gemessen. Bei Bedarf können Gehhilfen jeglicher Art benutzt werden. Vor der eigentlichen Durchführung wird ein Probeversuch unternommen und erst beim zweiten Versuch wird die Zeit dokumentiert.

Ein Ergebnis unter 10 Sekunden bedeutet eine uneingeschränkte Alltagsmobilität und somit ein geringes Sturzrisiko. Bei einer geringen und somit im Alltag nicht relevanten Mobilitätseinschränkung brauchen Patienten und Patientinnen in der Regel zwischen 10 und 19 Sekunden für die Durchführung der Übung. Liegt der Wert zwischen 20 und 29 Sekunden wird eine abklärungsbedürftige und funktionell relevante Mobilitätseinschränkung und bei mehr als 30 Sekunden eine ausgeprägte Mobilitätseinschränkung festgestellt (83).

2.2.4.6. Subjektive Mobilitätseinschränkung

Die subjektive Mobilitätseinschränkung ist Teil des Gebrechlichkeits-Index nach Stortecky et al. und spiegelt die von Patienten und Patientinnen selbst eingeschätzte Veränderung der Bewegungsfähigkeit (z. B. Treppensteigen und/oder 200 Meter Gehen) in den letzten sechs Monaten wider (61). Die Antwortmöglichkeit ist dichotom (ja oder nein) und bei Bejahung wird ein Punkt im Frailty-Index vergeben.

2.2.4.7. Berechnung des Frailty-Index

Der Frailty-Index nach Stortecky et al. kann anhand individuell festgelegter Grenzwerte für die obige Assessments ermittelt werden (61).

| Assessment | Grenzwerte | Punkte |
|---|--------------------|--------|
| Mini-Mental-State-Examination | ≥ 21 bis < 27 Pkt. | 1 |
| | < 21 Pkt. | 2 |
| Mini-Nutritional-Assessment-SF | < 12 Pkt. | 1 |
| Barthel-Index | ≥ 1 Einschränkung | 1 |
| Instrumental Activities of Daily Living | ≥ 1 Einschränkung | 1 |
| Timed-Up-and-Go-Test | ≥ 20 Sekunden | 1 |
| Subjektive Mobilitätseinschränkung | Frage bejaht | 1 |
| Frailty-Index | nicht gebrechlich | 0–2 |
| | gebrechlich | 3–7 |

Bei mindestens 21 und höchstens 27 Punkten im MMSE, bei weniger als 12 Punkten im MNA-SF und bei mindestens 20 Sekunden beim TUG wird jeweils ein Punkt vergeben. Ein weiterer Punkt kommt jeweils hinzu, wenn beim Barthel-Index bzw. beim IADL mindestens eine Einschränkung der Fähigkeiten vorliegt sowie wenn die Frage zur subjektiven Mobilitätseinschränkung vom Patienten und Patientinnen bejaht wird. Zwei Punkte werden nur bei einer MMSE von weniger als 21 Punkten vergeben.

Die maximale erreichbare Punktzahl beläuft sich auf 7 Punkte. Bei einem Ergebnis von 3 Punkten und mehr wird die Testperson als gebrechlich eingestuft (siehe *Tabelle 11*).

2.3. Statistische Auswertung

Kontinuierliche (metrische) Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (standard deviation, SD) und kategoriale Variablen als Absolut- (n) bzw. Prozentwerte (%) dargestellt. Gruppenvergleiche wurden anhand von t-Tests bzw. chi²-Tests ausgewertet.

Durch eine multivariate logistische Regressionsanalyse wurden die Prädiktoren für die Gesamtmortalität identifiziert. Im ersten Schritt wurden dabei folgende Variablen berücksichtigt: Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, körperliche Aktivität, Wohnsituation, Pflegebedürftigkeit, Schulabschluss, New York Heart Association (NYHA) Klasse III und IV, Diabetes mellitus, euroSCORE, koronare Herzgefäßerkrankung, COPD, Schrittmacher, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Aortenaneurysma, Schlaganfall bzw. transitorische ischämische Attacke, chronische Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörung, Karzinom, Osteoarthritis, LVEF < 40 %, Mitralklappeninsuffizienz, Ruheherzfrequenz, Vorhofflimmern, QRS-Breite, Atrioventrikular-Block, Hämoglobin, glomeruläre Filtrationsrate, SF-12, Ängstlichkeit, Depression, MNA-SF, ADL, IADL, MMSE, Mobilitätseinschränkung, TUG, Frailty-Index und 6MWT.

Ausgehend von dem Gesamtmodell, das alle verfügbaren Kovariaten beinhaltet, wurden nach einer schrittweisen Rückwärtsselektion nur die signifikanten Effekte im Modell belassen. Als signifikant werden Unterschiede mit einem p-Wert < 0,05 (zweiseitig) angesehen. Alle Berechnungen wurden mit SPSS 23.0 (IBM, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

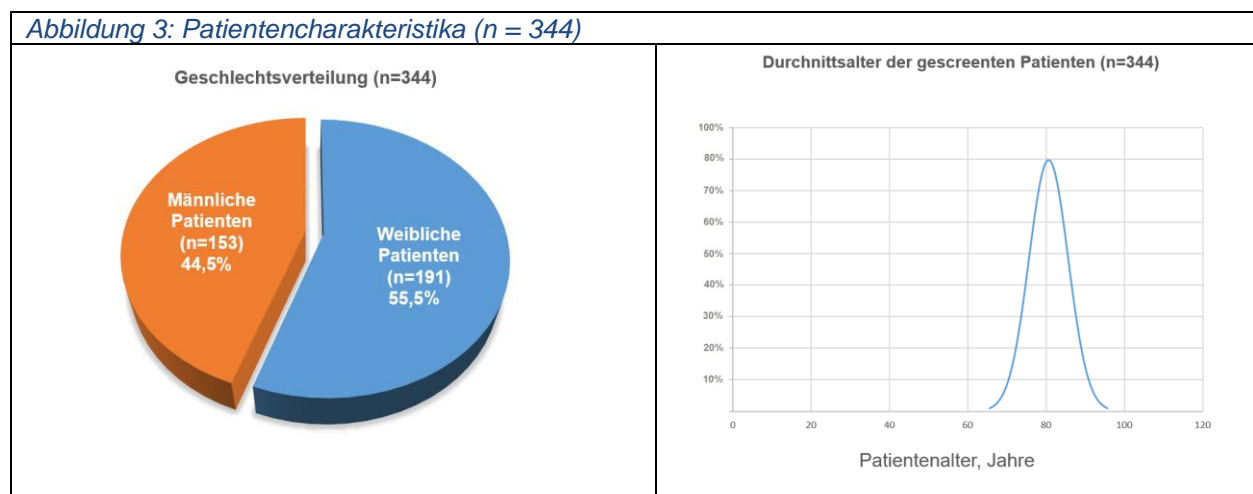
3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Studienergebnisse beschrieben. Zunächst werden die Ausgangsdaten bzw. die Patientencharakteristika deskriptiv sowie die postinterventionellen Ergebnisse und die erhobenen Assessments univariat dargelegt. Des Weiteren werden die Ergebnisse der multivariaten Analysen bzgl. der prognostischen Bedeutung des Frailty-Index sowie dessen individuelle Komponenten für die 1-Jahres-Mortalität bei Patienten und Patientinnen mit kathetergestützter Aortenklappenkorrektur dargestellt.

3.1. Ausgangsdaten

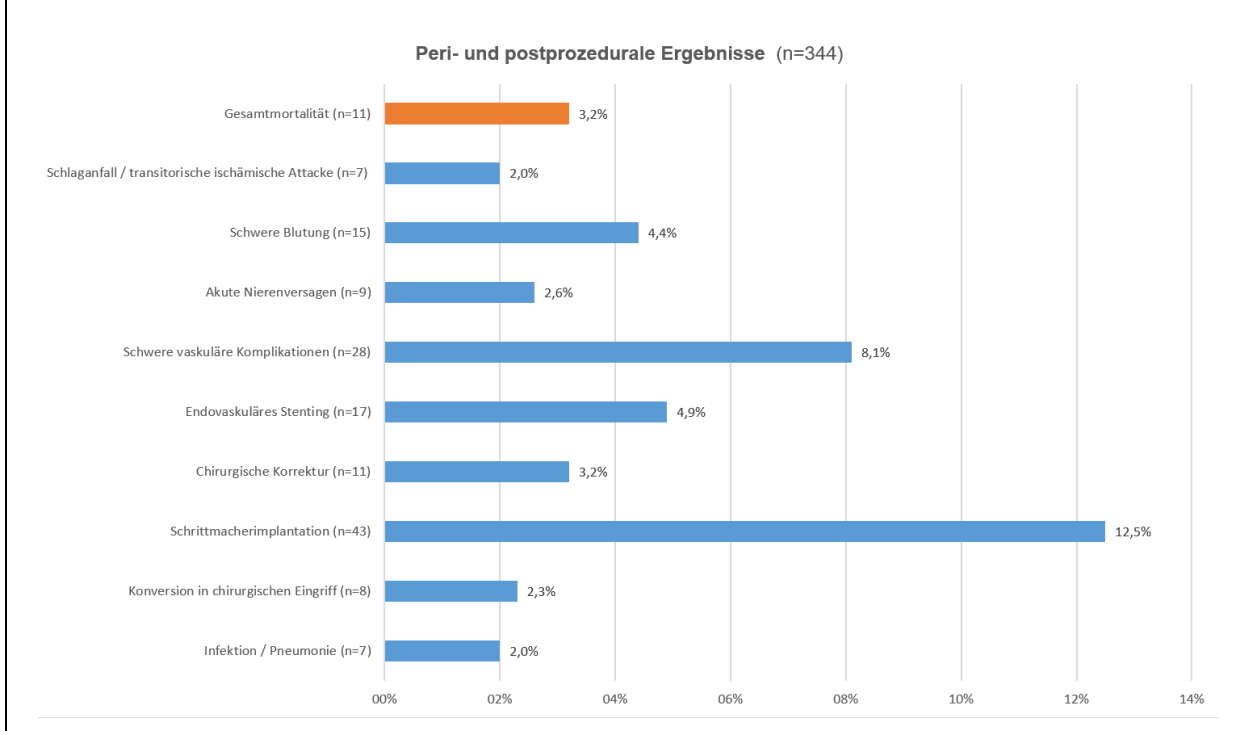
3.1.1. Peri-/postprozedurale Daten

Das Durchschnittsalter der präinterventionell eingeschlossenen Patienten und Patientinnen (n = 344) betrug $80,6 \pm 5,0$ Jahre. Der Anteil der weiblichen Patientinnen lag bei 55,5 % (191 Patienten) (siehe Abbildung 3).



Die auf den VARC-2-Kriterien basierenden peri- und postprozedural aufgetretenen Komplikationen sind in *Tabelle 12* sowie in den *Abbildungen 4 und 5* dargestellt. Schwere vaskuläre Komplikationen traten bei 28 Patienten (8,1 %) postinterventionell auf. 9 Patienten (4,4 %) erlitten eine schwere Blutung. Ein Herzschrittmacher wurde bei 43 Patienten (12,5 %) implantiert. Schlaganfälle bzw. TIA wurden bei 2 % der Patienten und Patientinnen dokumentiert. Zudem trat in 9 Fällen (2,6 %) ein akutes Nierenversagen auf.

Abbildung 4: Peri- und postprozedurale Ergebnisse – Komplikationen



Periinterventionell verstarben 11 Teilnehmende (Gesamtmortalität im Krankenhaus 3,2 %), die Hälfte von ihnen (1,7 %) aus kardiovaskulären Gründen. In 8 Fällen (2,3 %) war eine Umstellung auf eine offene Operation erforderlich.

Abbildung 5: Peri- und postprozedurale Ergebnisse – Gesamtmortalität

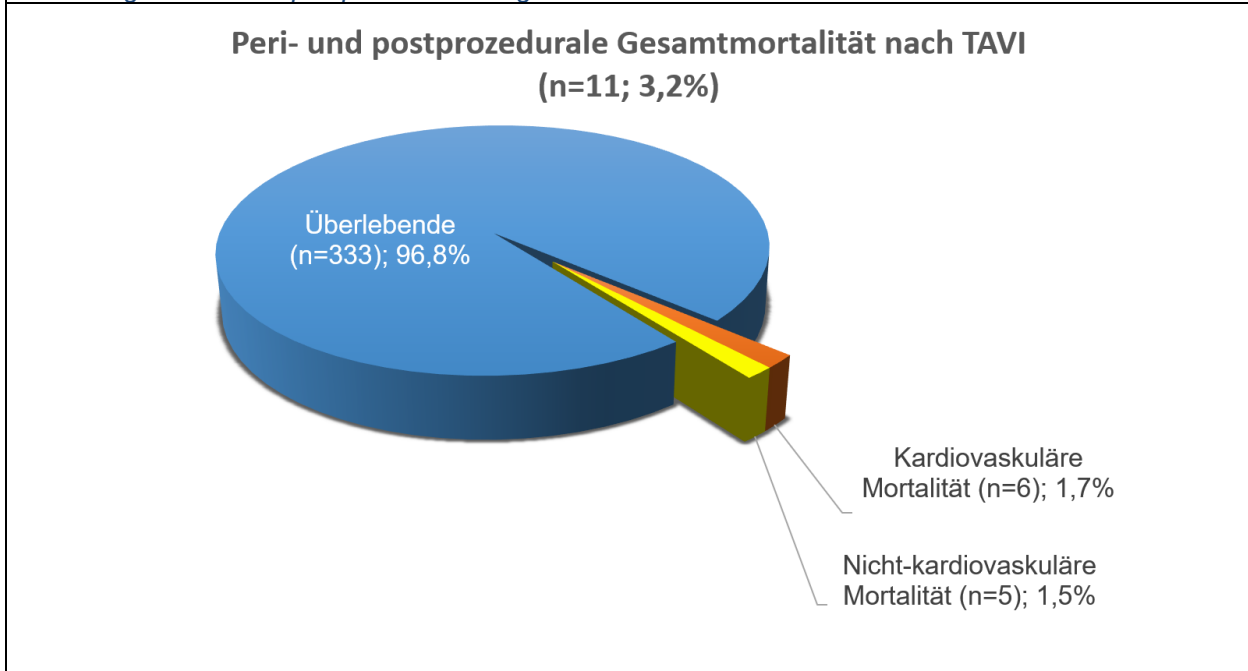


Tabelle 12: Peri- und postprozedurale Ergebnisse (n = 344)

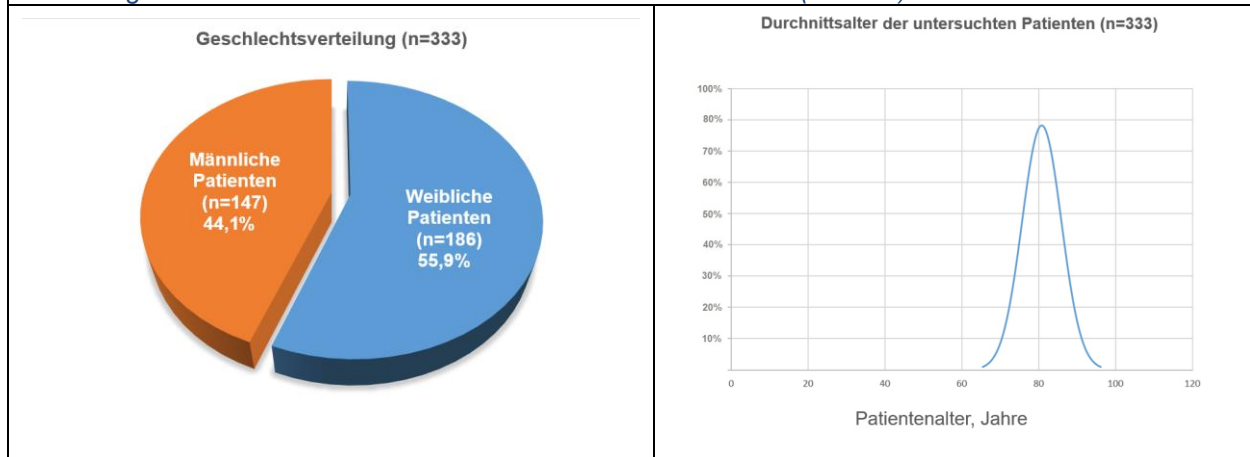
| Variable | N (%), MW \pm SD |
|---|--------------------|
| Alter, Jahre | 80,9 \pm 5,0 |
| Geschlecht, weiblich | 191 (55,5) |
| Komplikationen | |
| Gesamtmortalität | 11 (3,2) |
| Kardiovaskuläre Mortalität | 6 (1,7) |
| Nichtkardiovaskuläre Mortalität | 5 (1,5) |
| Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke | 7 (2,0) |
| Schwere Blutung | 15 (4,4) |
| Akutes Nierenversagen | 9 (2,6) |
| Schwere vaskuläre Komplikationen | 28 (8,1) |
| Endovaskuläres Stenting | 17 (4,9) |
| Chirurgische Korrektur | 11 (3,2) |
| Schrittmacherimplantation | 43 (12,5) |
| Konversion in chirurgischen Eingriff | 8 (2,3) |
| Infektion/Pneumonie | 7 (2,0) |
| Kategoriale Variablen (N) werden als absolute und relative Häufigkeiten mit N (%), metrische Variablen als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) angegeben. | |

3.1.2. Patientencharakteristika

Das Durchschnittsalter des untersuchten Patientenkollektives (n = 333) betrug 80,8 \pm 5,1 Jahre und etwas mehr als die Hälfte der Teilnehmenden (55,9 %) war weiblich (siehe *Abbildung 6*).

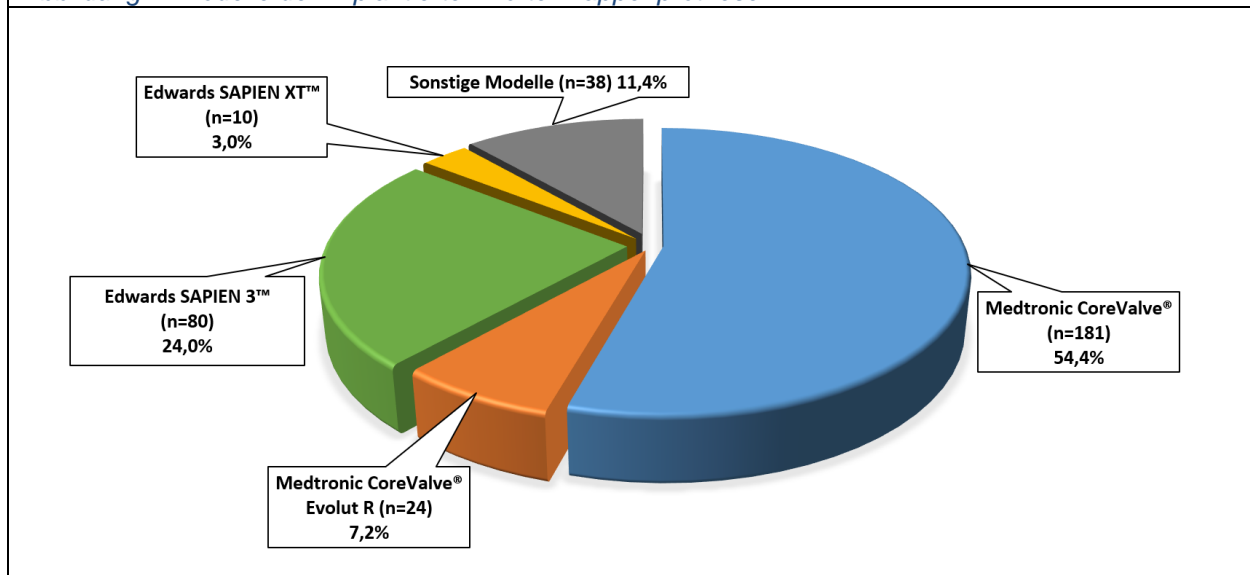
Die meisten Teilnehmende wiesen präinterventionell die NYHA-Klasse III oder IV auf (96,7 %). Annähernd die Hälfte der Patienten litt an Diabetes mellitus (46,8 %) und/oder einer chronischen Nierenerkrankung (47,7 %). Zudem war eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) bei 62 Teilnehmenden (18,6 %) bzw. eine periphere arterielle Verschlusskrankheit bei 72 Teilnehmenden (21,6 %) bekannt. Der durchschnittliche euroSCORE-Wert betrug 16,9 \pm 11,9 % und die Anzahl an Komorbiditäten lag bei 2,2 \pm 1,3.

Abbildung 6: Patientencharakteristika für die untersuchte Kohorte (n = 333)



Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation wurde bei 205 Patienten und Patientinnen (61,6 %) unter lokaler Anästhesie und bei 128 Patienten und Patientinnen (38,4 %) unter Allgemeinanästhesie durchgeführt. Bei 319 Prozeduren (95,8 %) erfolgte die Intervention durch die Femoralarterie und bei 14 Teilnehmenden (4,2 %) über eine linksseitige anterolaterale Minithorakotomie.

Abbildung 7: Modelle der implantierten Aortenklappenprothesen



Die Implantation einer selbstexpandierenden CoreValve™-Prothese (Medtronic Inc., Minnesota, USA) erfolgte bei 181 Patienten (54,4 %) und eine Prothese des Typs CoreValve™-Evolut™ R wurde bei 24 (7,2 %) Patienten verwendet. Eine ballonexpandierende SAPIEN 3™ oder SAPIEN XT™ (Edwards Lifesciences LLC, Irvine, Kalifornien, USA) wurde bei 80 (24,0 %) bzw. bei 10 (3,0 %) Teilnehmenden implantiert.

Bei 38 Patienten und Patientinnen (11,4 %) wurden andere Prothesenmodelle verwendet. Der gesamte stationäre Aufenthalt betrug im Schnitt $10,9 \pm 4,6$ Tage. Die Patientencharakteristika sowie die postprozeduralen Parameter sind in Tabelle 13 sowie in den Abbildungen 6 und 7 zusammengefasst.

| <i>Tabelle 13: Patientencharakteristika und postprozedurale Parameter (n = 333)</i> | |
|--|--------------------------------------|
| Parameter | N (%), MW \pm SD |
| Patientencharakteristika | |
| Alter, Jahre | 80,8 \pm 5,1 |
| Geschlecht, männlich | 147 (44,1) |
| NYHA-Klasse III/IV | 322 (96,7) |
| Diabetes mellitus | 156 (46,8) |
| Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) | 62 (18,6) |
| Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) | 72 (21,6) |
| Chronische Niereninsuffizienz | 159 (47,7) |
| Logistischer euroSCORE (%) | 16,9 \pm 11,9 |
| Komorbiditäten (n) | 2,2 \pm 1,3 |
| Dauer des Krankenhausaufenthalts (Tage) | 10,9 \pm 4,6 |
| Anästhesie | |
| Lokal | 205 (61,6) |
| Allgemein | 128 (38,4) |
| Invasiver Zugangsweg | |
| Transfemorale | 319 (95,8) |
| Transapikal | 14 (4,2) |
| Aortenklappenprothese | |
| Medtronic CoreValve™ | 181 (54,4) |
| Medtronic CoreValve™ Evolut™ R | 24 (7,2) |
| Edwards SAPIEN 3™ | 80 (24,0) |
| Edwards SAPIEN XT™ | 10 (3,0) |
| Sonstige Modelle | 38 (11,4) |
| Kategoriale Variablen (N) werden als absolute und relative Häufigkeiten mit N (%), metrische Variablen als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) angegeben. NYHA = New York Heart Association. | |

3.1.3. Echokardiographische Daten

Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde präinterventionell mittels 2-D-Echokardiographien erhoben. Mit einem Durchschnittswert von $54,1 \pm 11,1$ % ist sie leichtgradig reduziert. Es liegt eine moderate konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie (IVS von $13,4 \pm 2,7$ mm bzw. LVPW $13,3 \pm 3,0$ mm) bei ansonsten normal dimensioniertem LV ($48,1 \pm 8,2$ mm) vor. Der linke Vorhof ist im Schnitt mit $45,3 \pm 6,3$ mm gering dilatiert. Darüber hinaus liegen die maximalen und mittleren transvalvulären Druckgradienten über der Aortenklappe mit durchschnittlich $71,3 \pm 25,4$ bzw. $44,8 \pm 16,7$ mmHg im Bereich der hochgradigen Stenose. In *Tabelle 14* sind alle erhobenen echokardiographischen Daten dargestellt.

| <i>Tabelle 14: Echokardiographische Daten für die untersuchte Kohorte (n = 333)</i> | | |
|--|-------------------------------|---------------|
| Parameter | MW \pm SD | VU (%) |
| Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), % | $54,1 \pm 11,1$ | 313 (94,0) |
| Linker Vorhof, mm | $45,3 \pm 6,3$ | 267 (80,2) |
| Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, mm | $48,1 \pm 8,2$ | 300 (90,1) |
| Linksventrikuläre posteriore Wand (LVPW), mm | $13,3 \pm 3,0$ | 301 (90,4) |
| Interventrikularseptum (IVS), mm | $13,4 \pm 2,7$ | 308 (92,5) |
| Mittlerer transaortaler Druckgradient (ΔP_{mean}), mmHg | $44,8 \pm 16,7$ | 322 (96,7) |
| Maximaler transaortaler Druckgradient (ΔP_{max}), mmHg | $71,3 \pm 25,4$ | 329 (98,8) |
| Metrische Variablen werden als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD), verfügbare Untersuchungsdaten (VU) als absolute und relative Häufigkeiten mit VU (%) angegeben | | |

3.1.4. Klinische Assessments

Die klinischen Assessments und die Ergebnisse der untersuchten Patientenkohorte können *Tabelle 15* entnommen werden.

Präinterventionell legten die Probanden und Probandinnen im standardisierten 6-Minuten-Gehtest (6MWT) im Schnitt eine Strecke von $230,1 \pm 119,1$ m zurück. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergab im SF-12 durchschnittlich $33,2 \pm 9,9$ Punkte und die körperliche Funktionsfähigkeit $50,8 \pm 10,4$ Punkte. Der durchschnittliche HADS-Wert für Ängstlichkeit liegt bei $5,4 \pm 3,7$ Punkten und für Depressivität bei $5,5 \pm 3,7$ Punkten.

Der durchschnittliche Frailty-Index beträgt $2,5 \pm 1,7$ Punkte, weniger als die Hälfte der Patienten und Patientinnen (45,8 %) erzielte mehr als 3 Punkte.

Der Durchschnittswert des MMSE liegt bei $26,8 \pm 3,0$ Punkten, während der Wert für die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) $93,2 \pm 12,7$ Punkte und der der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) $6,9 \pm 1,7$ Punkte beträgt. Im Mini-Nutritional-Assessment erzielten die Teilnehmenden durchschnittlich $11,7 \pm 2,3$ Punkte. Etwa drei Viertel der Teilnehmenden (76,8 %) gaben eine subjektive Verschlechterung ihrer eigenen Bewegungsfähigkeit sechs Monate präinterventionell an und die Patienten und Patientinnen benötigten im Schnitt $14,2 \pm 7,0$ Sekunden für den Timed-Up-and-Go-Test.

| <i>Tabelle 15: Klinische Assessments für die untersuchte Kohorte (n = 333)</i> | | |
|--|--------------------------------------|---------------|
| Parameter | N (%), MW \pm SD | VU (%) |
| 6-Minuten-Gehtest (6MWT), m | 230,1 \pm 119,1 | 213 (63,9) |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| Short Form-12 (SF-12) PSK, Punkte | 33,2 \pm 9,9 | 332 (99,7) |
| Short Form-12 (SF-12) KSK, Punkte | 50,8 \pm 10,4 | 332 (99,7) |
| Emotionaler Status | | |
| HADS (Angst-Skala), Punkte | 5,4 \pm 3,7 | 328 (98,5) |
| HADS (Depressivität-Skala), Punkte | 5,5 \pm 3,7 | 328 (98,5) |
| Frailty-Index, Punkte | 2,5 \pm 1,7 | 332 (99,7) |
| Frailty-Index \geq 3 Punkte | 152 (45,8) | |
| Mini-Mental-State-Examination (MMSE), Punkte | 26,8 \pm 3,0 | 332 (99,7) |
| Mini-Nutritional-Assessment-Short-Form (MNA-SF), Punkte | 11,7 \pm 2,3 | 333 (100) |
| Activities of Daily Living (ADL/Barthel Index), Punkte | 93,2 \pm 12,7 | 332 (99,7) |
| Instrumental Activities of Daily Living (IADL), Punkte | 6,9 \pm 1,7 | 332 (99,7) |
| Timed-Up-and-Go (TUG), Sekunden | 14,2 \pm 7,0 | 306 (91,9) |
| Subjektive Mobilitätseinschränkung | 255 (76,8%) | 332 (99,7) |
| Kategoriale Variablen (N) sowie verfügbare Untersuchungsdaten (VU) werden als absolute und relative Häufigkeiten mit N (%) bzw. VU (%), metrische Variablen als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) angegeben. | | |

3.2. Ergebnisse nach zwölf Monaten

Die Nachbeobachtungsdaten der untersuchten Patientenkohorte sind den *Tabellen 16 bis 18* sowie den *Abbildungen 8 und 9* zu entnehmen. Während der gesamten Nachbeobachtungszeit von $381,0 \pm 41,9$ Tagen verstarben 46 Patienten und Patientinnen (13,8 %).

Die univariate Analyse zeigt, dass die Verstorbenen älter waren ($82,3 \pm 5,0$ vs. $80,6 \pm 5,1$ Jahre; $p = 0,035$), mehr Komorbiditäten vorwiesen ($2,6 \pm 1,3$ vs. $2,1 \pm 1,3$; $p = 0,026$) und dass bei ihnen ein längerer Krankenhausaufenthalt nötig war ($13,0 \pm 5,5$ vs. $10,6 \pm 4,4$ Tage; $p = 0,001$). Sie litten häufiger an Diabetes mellitus (60,9 % vs. 44,6 %; $p = 0,040$) und chronischer Nierenerkrankung (65,2 vs. 44,9 %, $p = 0,011$). Auch der Anteil der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (26,1% vs. 17,4%; $p = 0,161$) sowie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (32,6 % vs. 19,9 %; $p = 0,051$) war bei ihnen höher.

Bezüglich der NYHA-Klasse konnte keine statistische Signifikanz zwischen den beiden Patientengruppen dokumentiert werden (96,5 % bei Überlebenden vs. 97,8 % bei Verstorbenen; $p = 0,644$).

| Parameter | Überlebende (n = 287) | Verstorbene (n = 46) | p-Wert |
|---|--------------------------|-------------------------|--------|
| Alter, Jahre | $80,6 \pm 5,1$ | $82,3 \pm 5,0$ | 0,035 |
| Geschlecht, männlich | 125 (43,6) | 22 (47,8) | 0,350 |
| NYHA-Klasse III/IV | 277 (96,5) | 45 (97,8) | 0,644 |
| Diabetes mellitus | 128 (44,6) | 28 (60,9) | 0,040 |
| Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) | 50 (17,4) | 12 (26,1) | 0,161 |
| Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) | 57 (19,9) | 15 (32,6) | 0,051 |
| Chronische Niereninsuffizienz | 129 (44,9) | 30 (65,2) | 0,011 |
| Logistischer euroSCORE (%) | $15,7 \pm 10,2$ | $23,9 \pm 17,8$ | <0,001 |
| Komorbiditäten | $2,1 \pm 1,3$ | $2,6 \pm 1,3$ | 0,026 |
| Krankenhausaufenthalt (Tage) | $10,6 \pm 4,4$ | $13,0 \pm 5,5$ | 0,001 |

Kategoriale Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten, metrische Variablen als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) angegeben. NYHA = New York Heart Association.

Abbildung 8: Patientencharakteristika – univariate Analyse

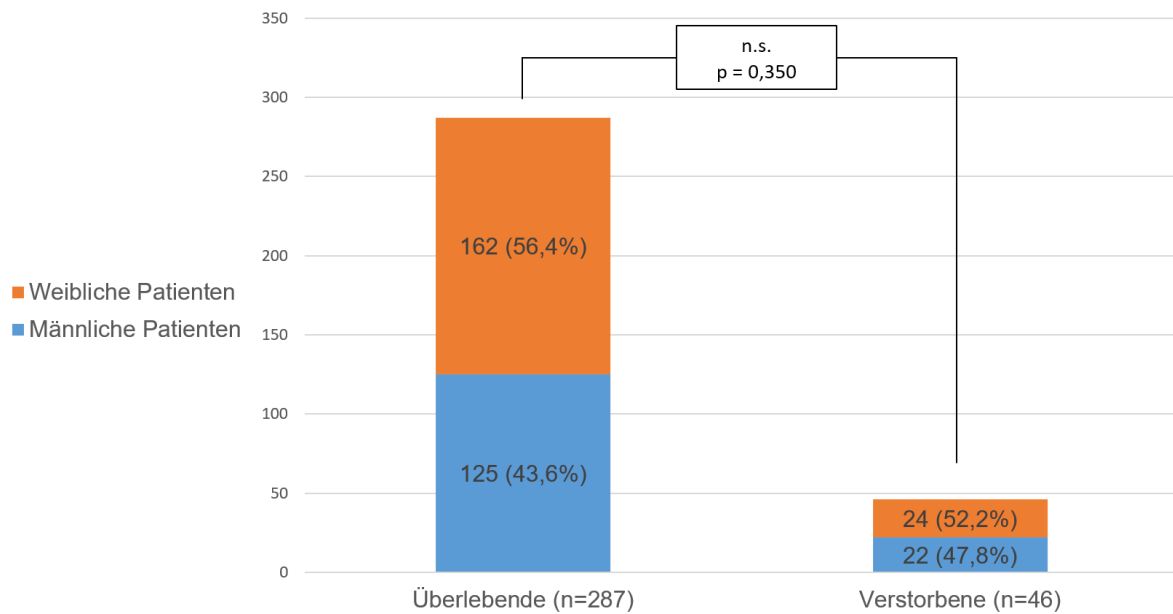
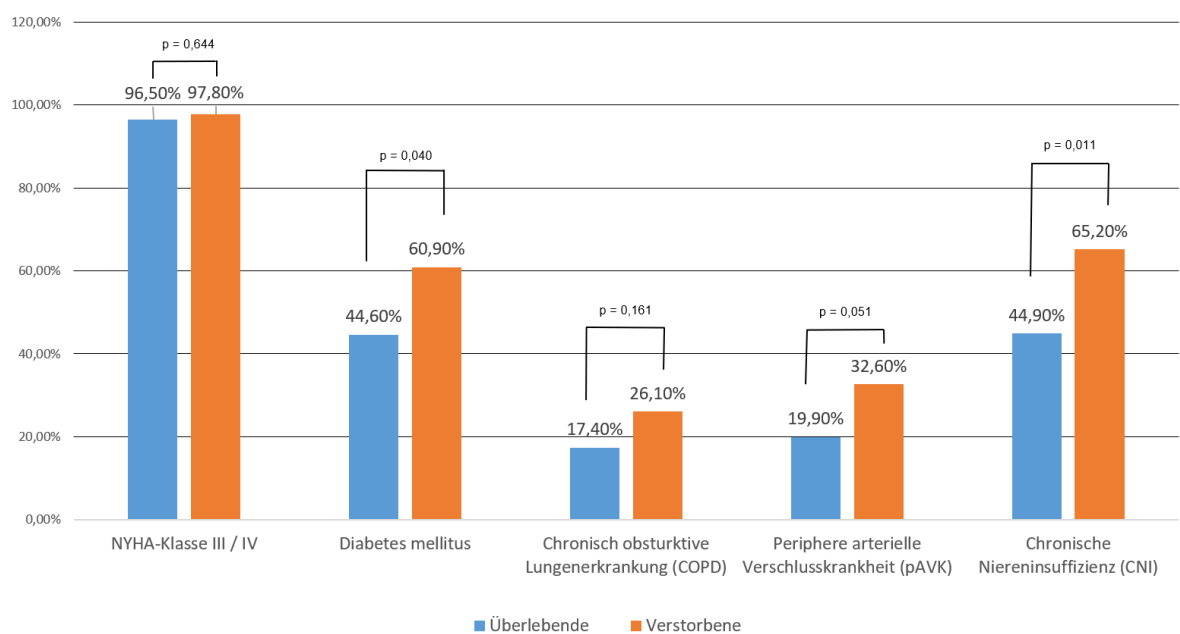


Abbildung 9: Patientencharakteristika – univariate Analyse



Die maximalen und mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe ($63,9 \pm 21,6$ vs. $72,4 \pm 25,8$; $p = 0,039$ und $39,6 \pm 14,3$ vs. $45,6 \pm 17,0$; $p = 0,025$) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ($51,0 \pm 13,6$ vs. $54,6 \pm 10,6$ %; $p = 0,048$) waren bei den verstorbenen Patienten niedriger (siehe *Tabelle 17*).

Tabelle 17: Echokardiographische Daten – univariate Analyse

| Parameter | Überlebende (n = 287), VU (%) | Verstorbene (n = 46), VU (%) | p-Wert |
|--|----------------------------------|---------------------------------|--------|
| Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), % | $54,6 \pm 10,6$, 271 (94,4) | $51,0 \pm 13,6$, 42 (91,3) | 0,048 |
| Linker Vorhof, mm | $45,0 \pm 6,3$, 227 (79,1) | $47,0 \pm 6,3$, 40 (86,9) | 0,068 |
| Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD), mm | $47,9 \pm 7,9$, 257 (89,5) | $49,3 \pm 9,6$, 43 (93,5) | 0,278 |
| Linksventrikuläre posteriore Wand (LVPW), mm | $13,3 \pm 3,0$, 258 (89,9) | $13,0 \pm 2,6$, 43 (93,5) | 0,453 |
| Interventrikularseptum (IVS), mm | $13,4 \pm 2,7$, 264 (92,0) | $13,3 \pm 2,6$, 44 (95,7) | 0,783 |
| Mittlerer transaortaler Druckgradient (ΔP_{mean}), mmHg | $45,6 \pm 17,0$, 279 (97,2) | $39,6 \pm 14,3$, 45 (97,8) | 0,025 |
| Maximaler transaortaler Druckgradient (ΔP_{max}), mmHg | $71,3 \pm 25,4$, 278 (96,9) | $63,9 \pm 21,6$, 44 (95,7) | 0,039 |

Metrische Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung, verfügbare Untersuchungsdaten (VU) als absolute und relative Häufigkeiten mit VU (%) angegeben.

Die Verstorbenen legten im 6-Minuten-Gehtest des Weiteren eine kürzere Distanz zurück ($179,2 \pm 81,2$ gegenüber $237,1 \pm 122,0$ m, $p = 0,020$) und sie erreichten mehr Punkte im Frailty-Index ($3,3 \pm 1,7$ (gebrechlich) vs. $2,4 \pm 1,6$ Punkten (nicht gebrechlich), $p < 0,001$). Bei mehr als der Hälfte der Verstorbenen ($65,2$ % vs. $42,7$ %; $p = 0,004$) kam ein positiver Frailty-Index von mindestens 3 Punkten heraus.

Im Mini-Nutritional-Assessment (MNA-SF) lag das Ergebnis der Verstorbenen im Schnitt bei $10,7 \pm 2,5$ Punkten ($11,9 \pm 2,2$ Punkte bei den Überlebenden, $p = 0,001$). Die subjektive Bewegungsfähigkeit wurde mit $82,6$ % schlechter eingeschätzt (verglichen mit $75,9$ % bei den Überlebenden, $p = 0,315$) und mit $16,4 \pm 5,1$ Sekunden benötigten sie für den Timed-Up-and-Go-Test signifikant mehr Zeit (verglichen mit $13,8 \pm 7,2$ Sekunden, $p = 0,026$).

Die kognitive Leistung der Verstorbenen unterschied sich mit $26 \pm 3,1$ Punkten in der Mini-Mental-Status-Examination nicht von der der Überlebenden ($26,9 \pm 3,0$ Punkte, $p = 0,074$). Auch bei der Alltagsfähigkeit war mit $91,6 \pm 13,5$ Punkten (verglichen mit $93,5 \pm 12,5$ Punkten bei Überlebenden, $p = 0,355$) im ADL-Index bzw. mit $6,5 \pm 1,5$ Punkten im IADL-Test (verglichen mit $7,0 \pm 1,7$ Punkten bei Überlebenden, $p = 0,105$) kein Unterschied zu beobachten.

Im SF-12 (PSK) war die Punktzahl der Verstorbenen mit $30,5 \pm 9,7$ signifikant kleiner als die der Überlebenden ($33,6 \pm 9,8$, $p = 0,05$). Dagegen lag der HADS-D mit $6,9 \pm 4,4$ Punkten signifikant höher (verglichen mit $5,3 \pm 3,5$ Punkten bei Überlebenden, $p = 0,007$) (siehe *Tabelle 18*).

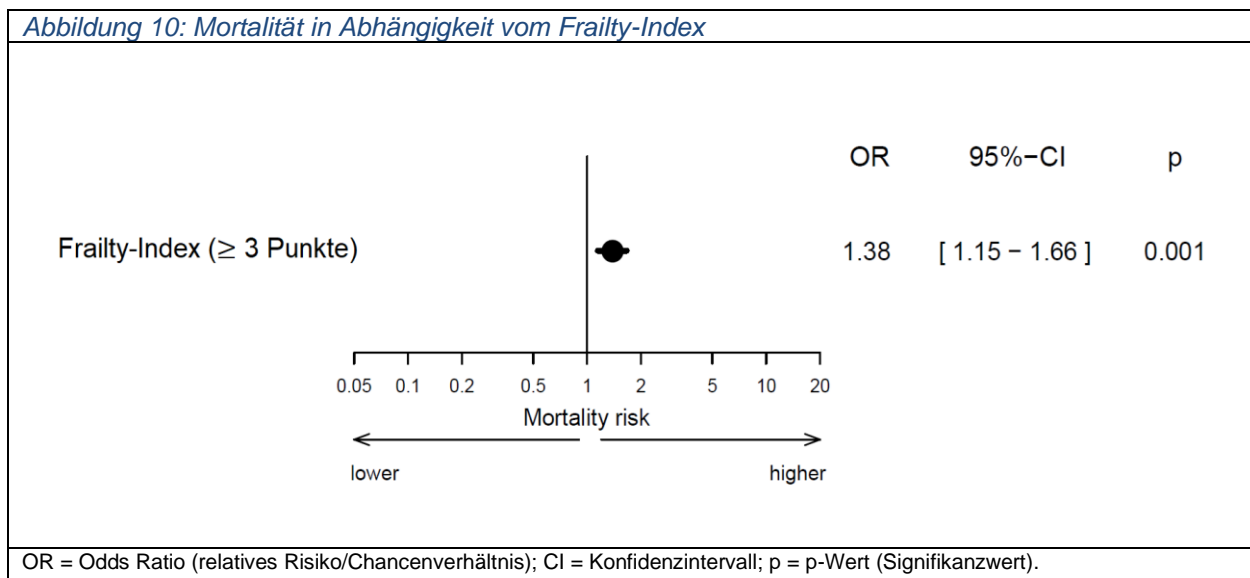
| Parameter | Überlebende (n = 287), VU (%) | Verstorbene (n = 46), VU (%) | p-Wert |
|--|----------------------------------|---------------------------------|--------|
| 6MWT, m | 237,1 ± 122,0, 187 (65,2) | 179,2 ± 81,2, 26 (56,5) | 0,020 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | |
| SF-12 (PSK), Punkte | 33,6 ± 9,8, 286 (99,7) | 30,5 ± 9,7, 46 (100) | 0,050 |
| SF-12 (KSK), Punkte | 50,9 ± 10,4, 286 (99,7) | 49,8 ± 10,6, 46 (100) | 0,475 |
| Emotionaler Status | | | |
| HADS (Angst-Skala), Punkte | 5,4 ± 3,7, 282 (98,3) | 5,7 ± 3,7, 46 (100) | 0,552 |
| HADS (Depressions-Skala), Punkte | 5,3 ± 3,5, 282 (98,3) | 6,9 ± 4,4, 46 (100) | 0,007 |
| Frailty-Index, Punkte | 2,4 ± 1,6, 286 (99,7) | 3,3 ± 1,7, 46 (100) | <0,001 |
| Frailty-Index ≥ 3 Punkte | 122 (42,7) | 30 (65,2) | 0,004 |
| MMSE, Punkte | 26,9 ± 3,0, 286 (99,7) | 26,1 ± 3,1, 46 (100) | 0,074 |
| MNA-SF, Punkte | 11,9 ± 2,2, 287 (100) | 10,7 ± 2,5, 46 (100) | 0,001 |
| ADL/Barthel Index, Punkte | 93,5 ± 12,5, 286 (99,7) | 91,6 ± 13,5, 46 (100) | 0,355 |
| IADL, Punkte | 7,0 ± 1,7, 286 (99,7) | 6,5 ± 1,5, 46 (100) | 0,105 |
| TUG, Sekunden | 13,8 ± 7,2, 264 (92,0) | 16,4 ± 5,1, 42 (91,3) | 0,026 |
| Subjektive Mobilitätseinschränkung | 217 (75,9), 286 (99,7) | 38 (82,6), 46 (100) | 0,315 |
| Kategoriale Variablen sowie verfügbare Untersuchungsdaten (VU) werden als absolute und relative Häufigkeiten, metrische Variablen als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; SF-12 = Short Form-12; PSK = psychische Summenskala; KSK = körperliche Summenskala; HADS = Hospital and Anxiety Depression Scale; MMSE = Mini-Mental-State-Examination; MNA-SF = Mini-Nutritional-Assessment-Short-Form; ADL = Activities of Daily Living; IADL = Instrumental Activities of Daily Living; TUG = 'Timed-Up-and-Go'. | | | |

3.3. Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI

Für die Bestimmung und Auswertung von Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI wurden alle erhobenen Parameter in einer multivariaten statistischen Regressionsanalyse untersucht. Zur Absicherung der Ergebnisse wurden mehrere statistische Regressionsmodelle analysiert (siehe *Abbildungen 10–14*).

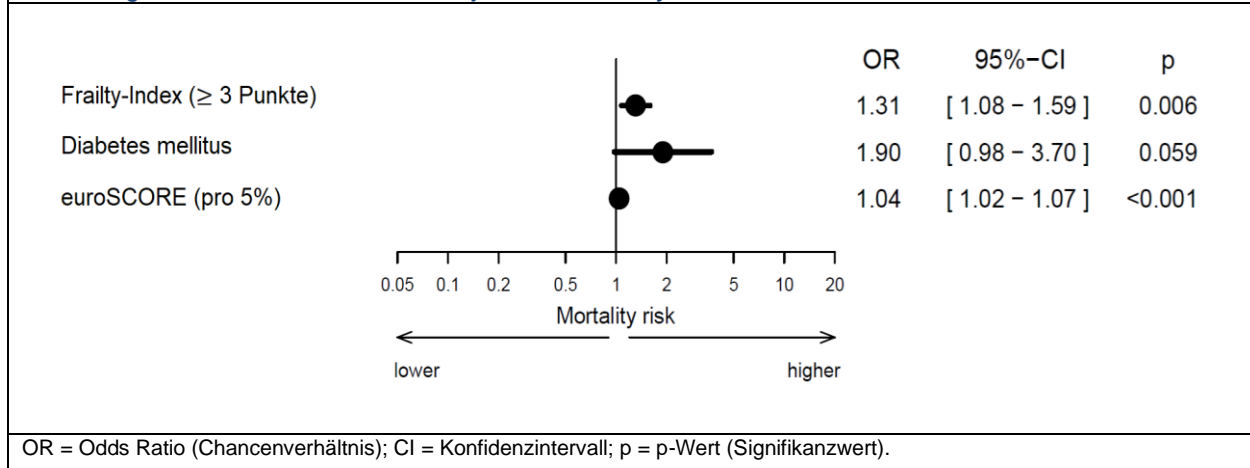
In einem ersten Schritt wurde der Frailty-Index als Gesamtscore ohne Berücksichtigung der einzelnen Komponenten in einem multivariaten Modell analysiert. Bei einem positiven Ergebnis (≥ 3 Punkte) zeigte sich eine Odds Ratio von 1,38 (Konfidenzintervall 1,15–1,66; $p = 0,001$), sodass bei den gebrechlichen Patienten und Patientinnen ein um 38 % höheres Mortalitätsrisiko vorlag (siehe *Abbildung 10*).

Abbildung 10: Mortalität in Abhängigkeit vom Frailty-Index



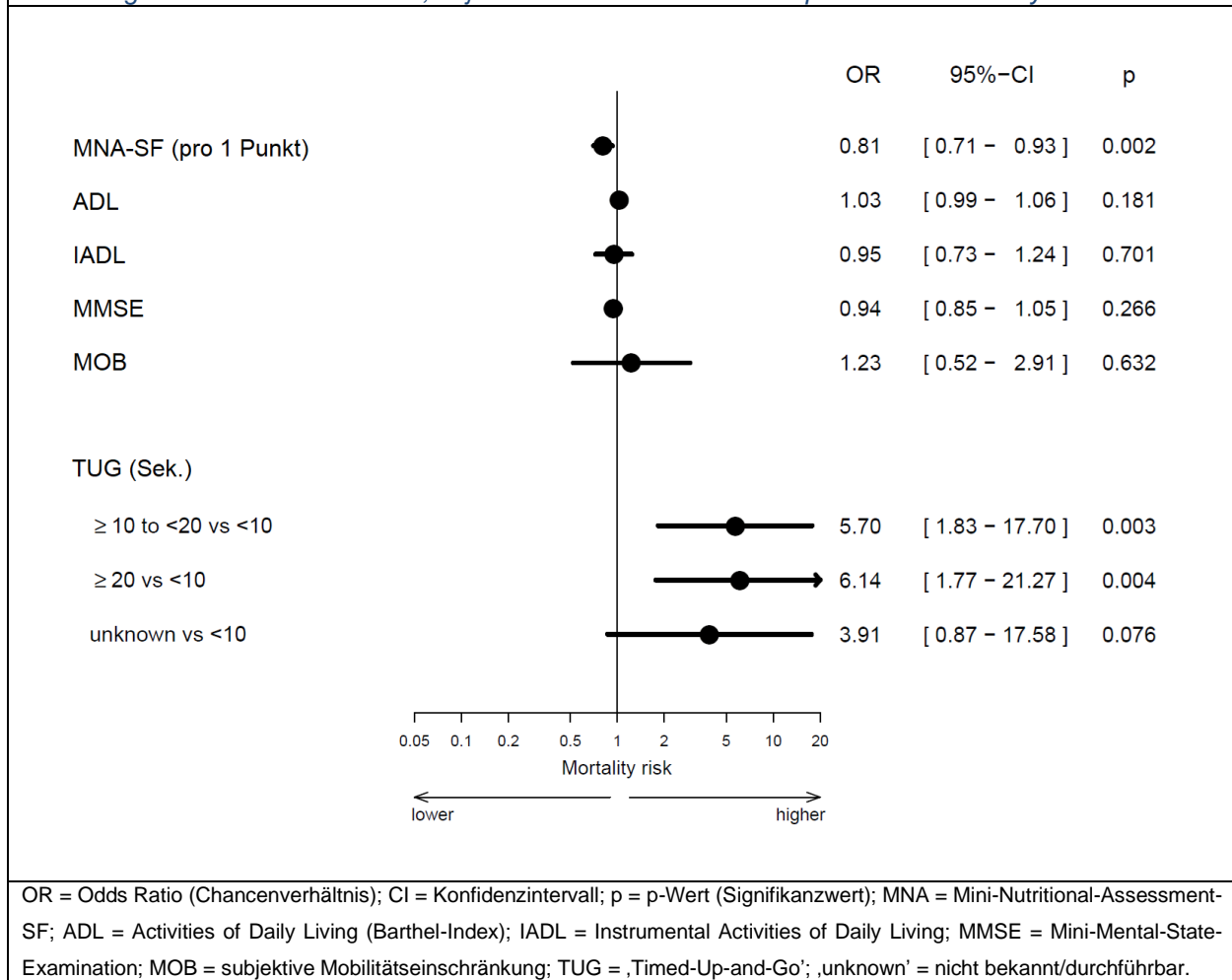
Bei Miteinbezug von Diabetes mellitus und dem euroSCORE in das Modell nimmt dieser Effekt nur geringfügig ab (Odds Ratio 1,31, Konfidenzintervall 1,08–1,59; $p = 0,006$). Während das Vorliegen von Diabetes mellitus keine statistische Bedeutung zeigte ($p = 0,059$), konnte der euroSCORE ($p < 0,001$) als zusätzlicher Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI identifiziert werden. Dementsprechend wird eine Zunahme im euroSCORE um jeweils 5 % mit einem signifikant höheren Mortalitätsrisiko verbunden (siehe *Abbildung 11*).

Abbildung 11: Multivariates Modell, adjustiert für Frailty-Index, Diabetes und euroSCORE



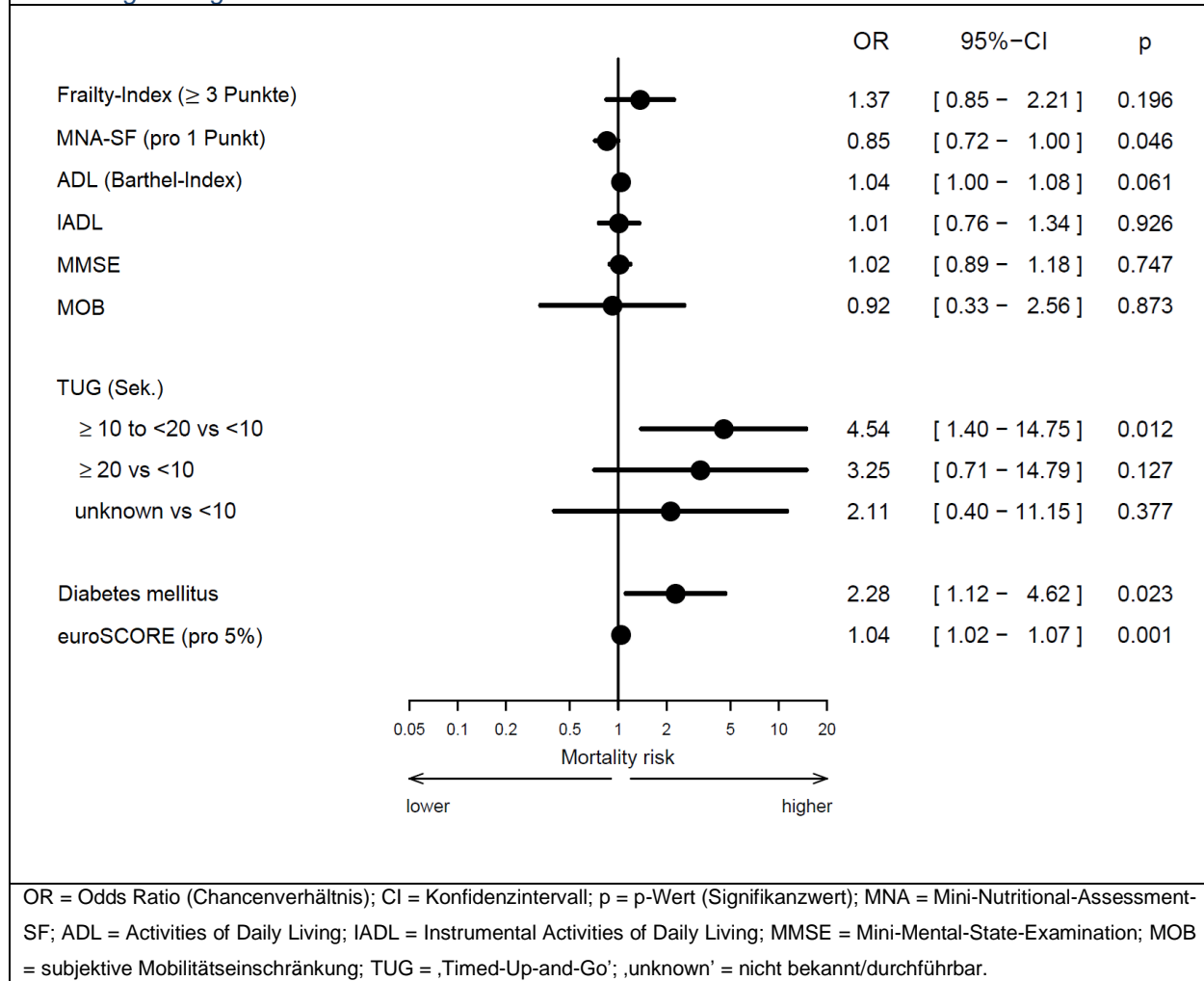
Die einzelnen Komponenten des Frailty-Index wurden ferner im Modell separat berücksichtigt. In diesem Fall zeigten besonderes das MNA-SF ($p = 0,002$) und der Timed-Up-and-Go-Test ($p = 0,003$ bzw. $0,004$) eine eigenständige Bedeutung für die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI (siehe *Abbildung 12*).

Abbildung 12: Multivariates Modell, adjustiert für die einzelnen Komponenten des Frailty-Index



bestehender Diabetes mellitus mit einem zweifach erhöhtem Mortalitätsrisiko assoziiert (Odds Ratio 2,28, Konfidenzintervall 1,12–4,62; $p = 0,023$). Benötigten die Patienten präinterventionell mehr als 10 Sekunden für den Timed-Up-and-Go-Test, war das Risiko, im ersten Jahr nach katheterinterventioneller Implantation einer Aortenklappenprothese zu versterben, um mehr als das Vierfache erhöht (Odds Ratio 4,54, Konfidenzintervall 1,40–14,75; $p = 0,012$). Hingegen kann das Sterblichkeitsrisiko bei verbessertem Ernährungszustand und somit pro zusätzlichem Punkt im MNA-SF um jeweils 15 % reduziert werden (Odds Ratio 0,85, Konfidenzintervall 0,72–1,00; $p = 0,046$). Der Frailty-Index ($p = 0,196$) weist auch im kompletten Modell keine unabhängige bzw. eigenständige Bedeutung auf (siehe *Abbildung 14*).

Abbildung 14: Signifikante Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI



4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass einzelne Parameter der Gebrechlichkeit wie der präinterventionelle Ernährungszustand und die Mobilitätsfähigkeit Vorhersagekraft für die 1-Jahres-Gesamtmortalität bei TAVI-Patienten und -Patientinnen aufweisen. Zusätzlich wurden Diabetes mellitus und der logistische euroSCORE als prognostische Parameter identifiziert. Während letztere zusammen mit anderen konventionellen prognostischen Parametern wie der linksventrikulären Ejektionsfraktion, der chronischen Niereninsuffizienz sowie dem fortgeschrittenen Lebensalter bereits hinreichend Berücksichtigung finden, werden Gebrechlichkeitsparameter wie eine eingeschränkte Mobilität sowie Mangel- oder Fehlernährung bei der Einschätzung des peri- bzw. postprozeduralen Risikos für Patienten und Patientinnen, die für eine TAVI-Prozedur vorgesehen sind, noch nicht weitreichend herangezogen.

4.1. Patientencharakteristika

Mit einem Durchschnittsalter von $80,6 \pm 5,0$ Jahren sowie einer annähernd ausgeglichenen Geschlechtsverteilung ist die untersuchte Patientenkohorte vergleichbar mit jenen in anderen Publikationen und somit charakteristisch für TAVI-Patienten und -Patientinnen (34, 82). Dabei handelt es sich in der Regel um ein Kollektiv mit einem tendenziell mäßig erhöhtem logistischen euroSCORE-Wert von ca. 17 % und mit mehreren Komorbiditäten. Hinsichtlich eines konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatzes wird in diesem Fall von einem mittleren bis hohen Risiko ausgegangen (85). Die Teilnehmenden der vorliegenden Studie wurden in zwei deutschen Herzzentren von geschulten Mitarbeitenden gescreent und rekrutiert.

Neben der koronaren Herzkrankheit (Prävalenz von ca. 65 %) konnten die chronische Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus in der vorliegenden Arbeit bei nahezu jedem zweiten untersuchten Person dokumentiert werden. Im Vergleich zu anderen Studien lag somit eine höhere Prävalenz vor (84). Zudem war die große Mehrheit der Teilnehmenden (ca. 97 %) schon bei geringer Belastung symptomatisch (NYHA-Stadien III und IV).

Die Aortenklappenstenose wurde bei allen gescreenten Patienten und Patientinnen mittels transthorakaler Echokardiographie diagnostiziert. Im Durchschnitt lag ein

gemessener maximaler systolischer Druckgradient von 71 mmHg sowie ein mittlerer systolischer Druckgradient von 45 mmHg vor. Ähnliche Werte sind auch im deutschen Aortenklappenregister (GARY) dokumentiert (22).

Die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit war mit ca. 22 % übereinstimmend mit der im GARY-Register dokumentierten. Nichtsdestotrotz gelang die Aortenklappenimplantation in ca. 96 % der Fälle durch einen transfemorale Zugang mit einer deutlich geringeren Anzahl von Gefäßkomplikationen (8 % in der vorliegenden Studie vs. 16 % im GARY-Register) (22), was für eine umfassende Erfahrung der Untersuchenden in den rekrutierenden Zentren spricht.

Zum Zeitpunkt der Patientenrekrutierung lag die Empfehlung für eine TAVI in den europäischen Leitlinien bei einem logistischen euroSCORE von ≥ 20 % (11). Inzwischen wurde die Indikation zur TAVI aufgrund der Ergebnisse mehrerer randomisierter Studien wie „PARTNER 2A“ und „NOTION“ auf Patienten mit intermediärem und niedrigem operativen Risiko erweitert (86).

4.2. Peri-/postprozedurale Komplikationen

Die am häufigsten implantierten Klappenmodelle waren jene von Medtronic (CoreValve™ und CoreValve™ Evolut™ R, insgesamt ca. 60 %) und Edwards (SAPIEN 3™ und SAPIEN XT™, insgesamt 27 %), jeweils entsprechend des aktuellen medizinischen Standards (22). Peri- und postprozedural aufgetretene Komplikationen wurden gemäß den Empfehlungen der VARC-Kommission dokumentiert und beziehen sich auf die standardisierten klinischen Endpunkte für kathetergestützte Prozeduren (46).

In der untersuchten Kohorte starben periinterventionell 11 Teilnehmenden (Gesamtmortalität im Krankenhaus ca. 3 %), die Hälfte von ihnen aus kardiovaskulären Gründen. Übereinstimmend liegt die perioperative Mortalität nach einem chirurgischen Aortenklappenersatz im GARY-Register bei ca. 2 % für isolierte Eingriffe (nur AKE) sowie bei ca. 5 % für kombinierte Operationen (operative Myokardrevaskularisation und AKE) bzw. bei 5 % nach transfemorale und bei ca. 8 % nach transapikale Aortenklappenimplantation (22).

Die Notwendigkeit einer Schrittmachertherapie bei relevanten Reizleitungsstörungen ist die häufigste Komplikation nach TAVI und sie ist am ehesten vom implantierten Klappenmodell abhängig. Die Schrittmacher-Implantationsrate von 12,5 % für die gesamte untersuchte Kohorte entspricht den Ergebnissen anderer Studien (36,37). In wenigen Fällen kam es in der untersuchten Population zu schweren vaskulären Komplikationen (ca. 8 %) oder zu relevanten Blutungen (ca. 4 %). Andere Komplikationen wie Schlaganfall (2 %), akutes Nierenversagen (ca. 3 %) sowie Infektionen (2 %) traten deutlich seltener auf. Bei 17 Patienten und Patientinnen (ca. 5 %) war ein endovaskuläres Stenting und bei 8 Patienten (ca. 2 %) eine Umstellung auf eine offene Operation erforderlich. In der internationalen Literatur sind ähnliche Ergebnisse dokumentiert (20, 32).

4.3. Überlebende vs. Verstorbene

In der für die vorliegende Arbeit untersuchten Kohorte lag die Mortalität nach TAVI während der gesamten Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 381 Tagen bei 13,8 %. Übereinstimmend kamen Werner et al. nach einer Analyse von 7613 Patienten und Patientinnen aus dem deutschen Aortenklappenregister (GARY) zu einem ähnlichen Ergebnis (17,1%) (87).

Die univariate Analyse zeigt, dass die Verstorbenen älter ($p = 0,035$) waren und einen höheren euroSCORE ($p < 0,001$) sowie einen längeren Krankenhausaufenthalt ($p = 0,001$) im Vergleich zu den Überlebenden aufwiesen. Zudem litten sie häufiger an Diabetes mellitus ($p = 0,040$) und chronischer Nierenerkrankung ($p = 0,011$). Ebenfalls höher war der Anteil der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung sowie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (siehe *Tabelle 16*). Eine koronare Herzerkrankung wurde ohne signifikante Differenz bei ca. 67 % der Verstorbenen sowie bei ca. 65 % der Überlebenden festgestellt.

4.4. Klinische Parameter der Gebrechlichkeit

Für eine optimale Therapieentscheidung und Beratung der Patienten und Patientinnen mit hochgradiger Aortenklappenstenose ist ein zuverlässiges präoperatives bzw. präinterventionelles Screening unverzichtbar. Zu diesem Zweck können im Bereich der

Herzchirurgie verschiedene Risikomodelle herangezogen werden, von denen STS-PROM und euroSCORE besonders etabliert sind. Die prognostische Aussagekraft der Modelle bezieht sich jedoch auf konventionell chirurgisch operierte Patienten und Patientinnen, sodass sie für TAVI-Patienten und -Patientinnen nur begrenzt angewendet werden können (88). Zur besseren Einschätzung der peri-/postinterventionellen Mortalität bei TAVI sind somit zusätzliche objektivierbare Assessments erforderlich. In das Konsensdokument des VARC-2 wurde neben den üblichen prognoserelevanten kardiovaskulären Risikofaktoren als bisher nicht berücksichtigter Risikofaktor die Gebrechlichkeit der Patienten und Patientinnen als zusätzliches Kriterium aufgenommen (46).

Wie in *Kapitel 1.2.* beschrieben wurde, wird Gebrechlichkeit durch physische, psychische und soziale Faktoren verursacht. Aus ihr resultieren Ausdauer- und Kraftminderung und ein ausgeprägtes Risiko für peri-/postoperative Komplikationen sowie für eine prolongierte Genesung, zumeist mit Folgeschäden und Behinderung bzw. einer erhöhten Mortalität (45, 47). Anhand vier theoretischer Konzepte wurden in den letzten zwei Dekaden mehrere Score-Systeme zur Erfassung der Gebrechlichkeit entwickelt, von denen jedoch keins als Goldstandard betrachtet werden kann (57). Der Grund dafür liegt in der multifaktoriellen Ätiologie: Je komplexer und präziser, desto aufwendiger ist die Erfassung und Auswertung dieser Skalen, was eine routinemäßige Anwendung in der klinischen Praxis übermäßig erschwert (46). Literaturangaben zufolge liegt die Prävalenz der Gebrechlichkeit bei herzkranken Patienten und Patientinnen zwischen 10 % und 60 %, abhängig von der untersuchten Patientenpopulation sowie der angewandten Frailty-Skala (49).

In der interventionellen Kardiologie entwickelte die Arbeitsgruppe um Schoenenberger und Stortecky 2012 ein multidimensionales geriatrisches Screening-Instrument mit prädiktiver Aussage für die 30-Tage- bzw. 1-Jahres-Mortalität nach TAVI. Dieses Instrument umfasst sechs Assessments (MMSE, MNA-SF, Barthel-Index, IADL, TUG und Subjektive Mobilitätseinschränkung), von denen jedes einen anderen Aspekt der Gebrechlichkeit untersucht und somit eine umfassende Objektivierung der psychokognitiven, nutritiven und physischen Funktionsweise ermöglicht (59, 60). Anhand dieses Frailty-Index wurden in den beiden Studien von Stortecky et al. (61) und Schoenenberger et al. (62) ungefähr die Hälfte der TAVI-Patienten und -Patientinnen mit einem

Durchschnitt von 2,6 Punkten vor der kathetergestützten Aortenklappenkorrektur als gebrechlich eingeschätzt. Mit diesem Ergebnis übereinstimmend betrug der durchschnittliche Frailty-Index in der vorliegenden Arbeit 2,5 Punkte. In der univariaten Analyse lag bei mehr als der Hälfte der Verstorbenen ein positiver Frailty-Index von mindestens 3 Punkten ($p = 0,004$) vor, wonach diese Patienten und Patientinnen als gebrechlich einzustufen waren.

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst in einem multivariaten Modell der Frailty-Index als Gesamtscore ohne Berücksichtigung der einzelnen Komponenten analysiert. Bei Vorliegen einer Gebrechlichkeit (≥ 3 Punkte) war das Risiko bezüglich der 1-Jahres-Mortalität nach TAVI um 38 % erhöht (*siehe Abbildung 10, Seite 41*). Werden Diabetes mellitus und euroSCORE mit in das Modell aufgenommen, schwächt sich dieser Effekt nur geringfügig ab und es liegt weiterhin ein deutlich erhöhtes Sterblichkeitsrisiko (31 %) vor ($p = 0,006$). Der euroSCORE ($p < 0,001$) wurde dabei als zusätzlicher Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität identifiziert. Dementsprechend wird eine Zunahme im euroSCORE pro 5 % mit einem signifikant höheren Mortalitätsrisiko nach TAVI assoziiert (*siehe Abbildung 11, Seite 42*).

Da im klinischen Alltag die Erfassung des gesamten Frailty-Index zeitaufwendig ist, erscheint die Betrachtung einzelner Komponenten sinnvoll. Einige davon wurden bereits im Rahmen von Studien untersucht.

Die Mini-Mental-State-Examination (MMSE) wird für die Beurteilung der kognitiven Fähigkeit der Patienten angewandt. Mithilfe dieses Screening-Instruments wurde in der vorliegenden Studie bei 32 % der untersuchten Patienten und Patientinnen eine eingeschränkte kognitive Fähigkeit (< 26 Punkten im MMSE-Test) ohne prognostische Relevanz ($p = 0,074$) für die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI (*siehe Tabelle 18*) identifiziert. Yanagisawa et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis und stellten bei 38 % der TAVI-Patienten und -Patientinnen aus dem OCEAN-Register (Optimized CathEter vAlvular iNtervention) eine kognitive Einschränkung fest. Bei den Betroffenen lag in diesem Fall jedoch eine höhere 1-Jahres-Mortalität vor. Demzufolge wurde die MMSE als unabhängiger Prädiktor für das Langzeitergebnis nach TAVI aufgenommen (89). Hingegen zeigte sich in einer Studie kleinen Umfangs von Zanettini et al., bei der 60 TAVI-Patienten und -Patientinnen betrachtet wurden, bei denen eine kognitive Einschränkung bis zu 45 % dokumentiert wurde, keine prädiktive Signifikanz (90). Diese

Diskrepanz ist wahrscheinlich auf das Studiendesign bzw. die unterschiedliche Fallzahl zurückzuführen: Die in der Studie von Yanagisawa et al. untersuchte Kohorte bestand aus mehr als tausend Patienten und Patientinnen aus dem japanischen Nationalregister, während in die Studie von Zanetini et al. 60 TAVI-Patienten und -Patientinnen einer Rehabilitationseinrichtung in Italien eingeschlossen wurden (87, 88).

Der Barthel-Index (Activities of Daily Living – ADL) ist ein standardisiertes Testverfahren zur Einschätzung der Selbständigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit hospitalisierter Patienten und Patientinnen im fortgeschrittenen Alter. Nach kathetergestützter Aortenklappenkorrektur wurden je nach Studiendesign und Patientenkollektiv ADL-Werte zwischen 67 (91) und 84 Punkten (90) erfasst. Dies zeigt eine höhere Pflegebedürftigkeit bei TAVI-Kandidaten im Vergleich zu herzchirurgischen Patienten und Patientinnen in ähnlichem Alter (91). Die Selbständigkeit der Teilnehmenden in der vorliegenden Untersuchung war bei einem durchschnittlich gemessenen Barthel-Index von ca. 93 Punkten nahezu erhalten. Zudem zeigte sich in Bezug auf die Alltagsfähigkeit gemäß ADL-Index ($p = 0,355$) bzw. IADL-Test ($p = 0,105$) in der univariaten Analyse kein relevanter Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen (siehe *Tabelle 18*).

Viele Experten sind sich darüber einig, dass der Ernährungszustand eine wichtige Rolle bei geriatrischen Herzkranken spielt (92). Für die entsprechende Erfassung kann im klinischen Alltag das Mini-Nutritional-Assessment (MNA) eingesetzt werden. Im Frailty-Index nach Stortecky et al. findet die Kurzform (MNA-SF) Anwendung (61). Diese zeigte in einer Studie von Lomivorotov et al. im Vergleich zu anderen Screeninginstrumenten eine sehr gute Sensitivität für Mangelernährung sowie eine unabhängige Vorhersagekraft bezüglich der postoperativen Komplikationen nach einer Herzoperation (93). In der vorliegenden Untersuchung wiesen 33 % der Teilnehmenden einen MNA-SF-Wert zwischen 7 und 12 Punkten auf und waren somit von Mangelernährung bedroht. In 5 % der Fälle konnte bei einer Punktzahl unter 7 im MNA-SF eine klinische Mangelernährung detektiert werden. Die mittlere Punktzahl des MNA-SF lag bei 11,7 (Cut-Off) und war hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität prognostisch signifikant ($p = 0,001$, siehe *Tabelle 18*). Ein ähnliches Ergebnis wurde von Goldfarb et al. in einer Studie unter 1158 älteren Patienten und Patientinnen nach chirurgischem sowie interventionellem Aortenklappenersatz festgestellt. Der mittlere MNA-SF-Wert lag bei 11,5 Punkten und ca. 33 % der Teilnehmenden waren von Mangelernährung bedroht, während ca. 9 % bereits

an dieser litten. Zudem lag bei den unterernährten Patienten und Patientinnen im Vergleich zu jenen mit normalem Ernährungsstatus eine dreifach erhöhte 1-Jahres-Mortalität vor (94).

Aufgrund ihres unmittelbaren Einflusses auf das Alltagsleben hat die Einschätzung der Mobilität von Patienten und Patientinnen mit chronischen Erkrankungen in den letzten zwei Dekaden an Bedeutung gewonnen. In den Studien von Zanettini et al. bzw. Tarro Genta et al. wurde bei TAVI-Patienten und -Patientinnen eine relevante Mobilitätseinschränkung mit daraus resultierender Sturzneigung festgestellt. Daher wird das Vorliegen von Mobilitätseinschränkung ebenfalls als wichtiger Prognosefaktor bei älteren Herzkranken betrachtet (90,91). Auch Schoenenberger et al. wiesen eine funktionell relevante Mobilitätseinschränkung bei ca. 40 % der TAVI-Patienten und -Patientinnen vor der Intervention nach (62). Die Beurteilung erfolgte zumeist anhand des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) oder des Timed-Up-and-Go-Tests (TUG).

In der vorliegenden Arbeit war die Mobilität der gesamten untersuchten Kohorte mit durchschnittlich ca. 14 Sekunden im TUG-Test nur geringgradig eingeschränkt und somit im Alltag als nicht relevant einzuschätzen. Eine aufklärungsbedürftige und somit funktionell relevante Mobilitätseinschränkung besteht erst bei mehr als 20 Sekunden im TUG (83). Dieser Wert wurde bei ca. 25 % der untersuchten Patienten und Patientinnen festgestellt. Übereinstimmend fielen die Ergebnisse beim 6MWT mit einer durchschnittlich erreichten Strecke von 230 Metern deutlich geringer aus, da bei gesunden älteren Personen mindestens eine Strecke von 380 Metern erwartet wird (95).

In der univariaten Analyse wiesen die Verstorbenen eine deutlich reduzierte Mobilität mit kürzerer zurückgelegter Distanz im 6-Minuten-Gehtest auf, und sie benötigten im Vergleich zu den Überlebenden mehr Zeit für den Timed-Up-and-Go-Test. Zudem zeigten beide Assessments eine statistische Aussagekraft bezüglich der 1-Jahres-Mortalität nach TAVI (siehe *Tabelle 18*). Ein ähnliches Ergebnis wurde von der Arbeitsgruppe um Green et al. bei 484 Patienten und Patientinnen aus der PARTNER-Studie gezeigt. Die durchschnittlich erreichte Strecke im 6MWT betrug 128,5 Meter. Nach 30 Tagen war kein Unterschied zwischen den Patientengruppen bezüglich der Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse – einschließlich Tod, Schlaganfall bzw. erneuter Krankenhauseinweisung – zu beobachten. Dagegen lag bei den Teilnehmenden, die den 6MWT nicht ausführen konnten, im Vergleich zu jenen, die mehr

als 128,5 Meter zurücklegten, eine deutlich höhere 2-Jahres-Mortalitätsrate nach TAVI vor (70).

Eine weitere Komponente des Frailty-Index ist die subjektive Mobilitätseinschränkung, bei der die von den Teilnehmenden selbst eingeschätzte Veränderung der Bewegungsfähigkeit in den letzten sechs Monaten erfasst wird. Die Antwortmöglichkeit ist dichotom und die Frage wurde in der Studie von Schoenenberger et al. von ca. 35 % der TAVI-Patienten und -Patientinnen vor der Intervention bejaht (62). Dagegen schätzten in der vorliegenden Studie mehr als drei Viertel der Teilnehmenden ihre Mobilitätsfähigkeit in den letzten 6 Monaten als zunehmend eingeschränkt ein, jedoch zeigte sich in der univariaten Analyse keine statistische Bedeutung für die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI.

In einem multivariaten Modell wurden die einzelnen Komponenten des Frailty-Index separat untersucht, wobei besonderes der MNA-SF-Wert und das Ergebnis des Timed-Up-and-Go-Tests eine eigenständige Bedeutung für die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI zeigten (siehe *Abbildung 12, Seite 42*). Somit konnte eine Verbesserung des Ernährungszustandes mit daraus resultierender Steigerung pro Punkt im MNA-SF ($p = 0,002$) mit einem bis zu 19 % reduziertem Mortalitätsrisiko assoziiert werden. Eine eingeschränkte Alltagsmobilität (Timed-Up-and-Go-Test ≥ 10 Sekunden, $p = 0,003$) war mit einem bis zu sechsfach erhöhtem Sterblichkeitsrisiko im ersten Jahr nach TAVI verbunden. Dagegen hatten sowohl der Barthel-Index ($p = 0,181$) als auch der kognitive Zustand ($p = 0,266$) bzw. die Selbsteinschätzung der Beweglichkeit ($p = 0,632$) des Teilnehmenden keine statistische Signifikanz (siehe *Abbildung 12, Seite 42*).

Bei Einbezug des Frailty-Index in dieses statistische Modell zeigt sich, dass es sich bei dem MNA-SF-Wert ($p = 0,035$) und dem Timed-Up-and-Go-Test ($p = 0,005$) weiterhin um die wichtigsten Risikomarker handelt. Der Summenscore des Frailty-Index (≥ 3 Punkte) verliert allerdings seine statistische Bedeutung als unabhängiger Risikofaktor zugunsten einzelner Komponenten ($p = 0,225$) (siehe *Abbildung 13, Seite 43*).

Im kompletten Modell zeigten der euroSCORE, Diabetes mellitus, die MNA-SF und der Timed-Up-and-Go-Test die größte statistische Signifikanz. Eine Zunahme im euroSCORE um jeweils 5 % ist weiterhin mit einem signifikanten Mortalitätsrisiko von 4 % verbunden ($p = 0,001$). Außerdem ist Diabetes mellitus um das zweifach erhöhtem

Mortalitätsrisiko assoziiert ($p = 0,023$). Benötigten die Patienten und Patientinnen präinterventionell mehr als 10 Sekunden für den Timed-Up-and-Go-Test, war das Sterblichkeitsrisiko im ersten Jahr nach TAVI um mehr als das Vierfache erhöht ($p = 0,012$). Hingegen konnte die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI bei verbessertem Ernährungszustand und einer Zunahme von je einem Punkt im MNA-SF um jeweils 15 % reduziert werden ($p = 0,046$). Der Frailty-Index weist im kompletten Modell keine unabhängige bzw. eigenständige Bedeutung auf ($p = 0,196$) (siehe *Abbildung 14, Seite 44*).

4.5. Ernährungsstatus und Mobilität als Risikofaktoren für TAVI-Patienten und -Patientinnen

Wie in Kapitel 4.4. beschrieben wurde, ist der Ernährungszustand für geriatrische Herzranke von großer Bedeutung (92). Während Übergewicht bei diesen Patienten und Patientinnen zu einer besseren Prognose führen kann (‘Adipositas-Paradox’) (96), kann Mangelernährung zu schwerwiegenden Gesundheitsproblemen führen und sich negativ auf die Rekonvaleszenz sowie die Lebensqualität der hochbetagten Personen auswirken (97). In der Fachliteratur ist die prognostische Relevanz von Mangelernährung bei Patienten und Patientinnen mit akuter Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion dokumentiert (98). Unterernährung wird bei ca. 30 % bis 40 % der Patienten und Patientinnen mit Aortenklappenstenose festgestellt (88, 97) und ist mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen sowie einem ungünstigen postoperativen Ergebnis assoziiert (100). Die Rekonvaleszenz der betroffenen Personen verläuft mit größerer Wahrscheinlichkeit verzögert und sie werden nach der Entlassung in der Regel in Gesundheitseinrichtungen wie Rehabilitationskliniken oder Seniorenheime verlegt (94).

Unbehandelte Unterernährung führt schleichend zu Gebrechlichkeit. Bei frühzeitiger Erkennung kann dieser Zustand durch eine geeignete Ernährungsintervention vermieden werden. Eine ausgewogene, proteinreiche Ernährung wirkt schützend gegen Muskelatrophie und die Abnahme von Muskelkraft (101). In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Zunahme um je einen Punkt im MNA-SF mit einer signifikanten Reduktion der 1-Jahres-Mortalität nach TAVI verbunden ist (102). Eine präinterventionelle Ernährungsintervention könnte somit das Langzeitergebnis nach

einem Aortenklappenersatz verbessern. Daher sollten Patienten und Patientinnen vor einer TAVI hierauf gescreent und gegebenenfalls behandelt werden. Eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie mit 650 mangelernährten älteren Erwachsenen mit akuten Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen ergab diesbezüglich, dass jene Herzkranken, die ein proteinreiches orales Nahrungsergänzungsmittel erhielten, einen besseren Ernährungsstatus im Vergleich zur Placebogruppe erreichten (103). Darüber hinaus sollte eine präoperative Ernährungsunterstützung in Betracht gezogen werden, wenn die elektive Operation um mehr als eine Woche ohne Risiko verschoben werden kann (104).

Es zeigte sich außerdem, dass die Mobilität bei älteren Herzkranken nach chirurgischem Aortenklappenersatz ein wichtiger Prognosefaktor ist (105). Dies gilt ebenfalls nach kathetergestützten Aortenklappenimplantationen (88, 89). Zur Beurteilung der Mobilität wurde in der vorliegenden Arbeit der Timed-Up-and-Go-Test angewendet, der in der klinischen Praxis einfach und schnell durchzuführen ist. Die Daten zeigen, dass die Gesamtmortalität der Teilnehmenden, die präinterventionell mehr als 10 Sekunden für den TUG benötigten, um das vier- bis sechsfache erhöht war. Entsprechend der multivariaten Analyse weist dieser einfache Test eine sehr gute Prognosefähigkeit im Vergleich zu konventionellen klinischen Parametern – einschließlich der echokardiographischen Parameter Nierenfunktion und Alter – auf (102). Ist ein/-e Patient/-in in seiner Mobilität eingeschränkt, sollten nach der TAVI verschiedene Trainingsstrategien im Rahmen einer kardiologischen oder geriatrischen Rehabilitation geplant und durchgeführt werden. Der Fokus sollte dabei auf Kraft, Koordination und Gleichgewicht unter Berücksichtigung der Sturzprävention liegen. Die Entscheidung zwischen einer kardiologischen und geriatrischen Rehabilitation hängt von den Patientencharakteristika ab und wurde von Eichler et al. in einer Studie bei 249 Patienten und Patientinnen nach einer TAVI-Prozedur untersucht. Bei ca. 60 % der Teilnehmenden wurde postinterventionell eine kardiologische und bei 15 % eine geriatrische Rehabilitation durchgeführt. Die restlichen 15 % lehnten Rehabilitationsmaßnahmen ab und wurden in die Häuslichkeit entlassen. Insbesondere einzelne Komponenten des Frailty-Index wie ein reduzierter IADL-Score bzw. eine eingeschränkte Mobilität sowie ein erhöhter euroSCORE waren prädiktive Parameter für die Einweisung in eine geriatrische Rehabilitation. Dagegen wurden die Patienten und Patientinnen mit positiver Anamnese für Schlaganfall/TIA am ehesten in eine kardiologische Rehabilitation eingewiesen (106).

Überdies besteht die Möglichkeit präinterventionell durchgeführter Rehabilitationsmaßnahmen. Hierfür existieren in der Herzchirurgie mehrere Vorgehensweisen, die als Prehabilitation bezeichnet werden und auf Strategien basieren, die derzeit in der kardiologischen Rehabilitation angewandt werden. Zu diesen zählen präinterventionell durchgeführte aerobe Konditionierung, Atemmuskeltraining und eine eventuelle Anpassung des Lebensstils (107–109).

Das optimale präinterventionelle Programm ist jedoch weiterhin unklar und es existiert eine nur schwache Evidenz für spezifische präoperative Ernährungsprogramme, die sich auf prognostische Parameter konzentrieren. Diese werden aktuell noch im Rahmen gezielter Studien untersucht (110). Abhängig von der Symptomatik der Aortenklappenstenose erscheint es jedoch wünschenswert, die allgemeine Mobilitäts- und Ernährungssituation der Patienten und Patientinnen vor dem Aortenklappenersatz zu optimieren, um den unmittelbaren interventionellen Erfolg und die Prognose zu verbessern.

5. Limitationen

Die Teilnahme an der Kohortenstudie war freiwillig, weshalb ein Selektionsbias vorliegt, insbesondere bei Patienten und Patientinnen mit höherem Risikoprofil. Zudem wurden nur elektiv behandelte Patienten und Patientinnen in die Studie eingeschlossen.

Trotz der Absicht einer konsekutiven Rekrutierung von Patienten konnten die präinterventionellen Untersuchungen durch die wissenschaftlichen Mitarbeitenden der Universität Potsdam in 102 Fällen aufgrund der kurzfristigen Planung sowie Verschiebungen von Eingriffsterminen nicht in den Herzzentren zeitlich durchgeführt werden. Der Frailty-Index lag jedoch bei den eingeschlossenen Patienten in 99,7% der Fälle vor.

Zudem fehlen Informationen über den Verlauf der TAVI-Prozedur mit möglichem Einfluss auf die Rekonvaleszenz wie etwa die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.

Die periinterventionelle Pharmakotherapie wurde zwar erfasst, aber bei häufigen Medikamentenwechseln nicht in die Analyse miteinbezogen.

Darüber hinaus wurden keine postprozeduralen echokardiographischen Daten zur Qualitätsprüfung der Klappenimplantation wie die paravalvuläre Leckage, die sich ebenfalls auf die Prognose auswirken kann, erhoben.

6. Zusammenfassung

Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation hat sich als therapeutische Alternative für Patienten und Patientinnen mit degenerativer, kalzifizierter Aortenklappenstenose und einem zusätzlich übermäßigem chirurgischen Risiko etabliert. Da ähnliche Ergebnisse wie bei der konventionellen operativen Therapie erzielt werden können, wird die perkutane Technik zunehmend auch bei mittleren und niedrigen operativen Risiken angewandt. Zur optimalen Therapieentscheidung und Beratung der Patienten und Patientinnen stehen dem Operateur mehrere Assessments sowie Score-Systeme zur Verfügung (z. B. STS-Score oder euroSCORE), mithilfe derer die perioperative Mortalität anhand der Komorbiditäten abgeschätzt werden kann. Ihre prognostische Aussagekraft bezieht sich jedoch auf konventionell chirurgisch operierte Patienten und Patientinnen, sodass diese Score-Systeme für TAVI-Patienten und -Patientinnen nur begrenzt angewendet werden können. Aus diesem Grund wurde in das Konsensusdokument des Valve Academic Research Consortiums (VARC-2) die Gebrechlichkeit des TAVI-Kandidaten als zusätzliches wichtiges Kriterium neben den üblichen prognoserelevanten kardiovaskulären Risikofaktoren zur Einschätzung des postinterventionellen Mortalitätsrisikos aufgenommen. Zur Erfassung der Gebrechlichkeit hat die Arbeitsgruppe um Schoenenberger und Stortecky ein multidimensionales Screening-Instrument entwickelt, das sechs Assessments (MMSE, MNA-SF, Barthel-Index, IADL, Timed-Up-and-Go-Test und Subjektive Mobilitätseinschränkung) umfasst. In jedem dieser Assessments wird ein anderer Aspekt der Gebrechlichkeit untersucht, wodurch eine Objektivierung der psycho-kognitiven, nutritiven und physischen Funktionsweise ermöglicht wird.

Da im klinischen Alltag die Erfassung des gesamten Frailty-Index zeitaufwendig ist, erscheint die Betrachtung einzelner aussagekräftiger Komponenten sinnvoll. Diese Hypothese wurde in der vorliegenden Arbeit mit dem Ziel überprüft, zuverlässige klinische Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI zu identifizieren.

Hierfür wurden in einer prospektiven bizenrischen Kohortenstudie insgesamt 635 Patienten und Patientinnen mit Indikation zum elektiven kathetergestützten Aortenklappenersatz zwischen Oktober 2013 und Juli 2015 im Immanuel Klinikum Bernau sowie im Sana-Herzzentrum Cottbus gescreent. Die Entscheidung für eine TAVI

wurde im Herzteam in Abwägung des perioperativen Risikos getroffen. 291 Patienten und Patientinnen wurden aufgrund von Ablehnung, eines sehr reduzierten Gesundheitsstatus‘ oder aus logistischen Gründen von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt konnten 344 Patienten und Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden, von denen 11 Teilnehmenden periinterventionell verstarben. Es wurden somit 333 Patienten und Patientinnen untersucht und nach der Entlassung aus der Klinik nach erfolgreicher TAVI über einen Zeitraum von 12 Monaten nachbeobachtet (siehe *Abbildung 2, Seite 18*).

Die Datenerhebung erfolgte im interventionellen Zentrum wenige Tage vor sowie telefonisch 12 Monate nach der TAVI. Neben den konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren und spezifischen klinischen sowie soziodemographischen Daten wurde der Frailty-Index nach Schoenenberger und Stortecky erfasst. Peri- und postprozedural aufgetretene Komplikationen wurden nach den standardisierten klinischen Endpunkten für kathetergestützte Prozeduren entsprechend der Empfehlungen der VARC-Kommission dokumentiert. Die erhobenen Parameter wurden im Rahmen mehrerer statistischer, multivariater Regressionsanalysen untersucht (siehe *Abbildungen 10–14, Seiten 41 - 44*).

In der untersuchten Kohorte starben periinterventionell 11 Patienten und Patientinnen (Gesamtmortalität im Krankenhaus ca. 3 %), die Hälfte aus kardiovaskulären Gründen. Die Mortalität lag während der gesamten Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 381 Tagen bei 13,8 %. Dieser Wert entspricht den Angaben zu TAVI-Prozeduren aus dem deutschen Aortenklappenregister. Die univariate Analyse zeigt, dass die Verstorbenen älter waren, einen höheren euroSCORE vorwiesen und häufiger an Diabetes mellitus sowie chronischer Nierenerkrankung als die Überlebenden litten. Zudem hatten mehr als die Hälfte der Verstorbenen einen positiven Frailty-Index von mindestens 3 Punkten und waren demzufolge als gebrechlich einzustufen.

Der Frailty-Index wurde zunächst in einem multivariaten Modell als Gesamtscore ohne Berücksichtigung der einzelnen Komponenten analysiert und war bei Vorliegen einer Gebrechlichkeit mit einem signifikant erhöhtem Mortalitätsrisiko (38 %) nach TAVI verbunden (siehe *Abbildung 10, Seite 41*).

Bei Miteinbezug von Diabetes mellitus und euroSCORE in das Modell schwächt dieser Effekt nur geringfügig ab. Der Frailty-Index bleibt aber weiterhin mit einem deutlich

erhöhten Sterblichkeitsrisiko von 31% assoziiert. In diesem Modell konnte auch der euroSCORE als zusätzlicher Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität identifiziert werden (siehe *Abbildung 11, Seite 42*).

In einem weiteren Schritt wurden die einzelnen Komponenten des Frailty-Index separat in einer multivariaten Regressionsanalyse untersucht, wobei insbesondere der Timed-Up-and-Go-Test eine eigenständige Bedeutung für die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI zeigte. So war eine eingeschränkte Alltagsmobilität (Timed-Up-and-Go-Test \geq 10 Sekunden) mit einem bis zu sechsfach erhöhtem Sterblichkeitsrisiko im ersten Jahr nach TAVI assoziiert. Darüber hinaus spielte auch der Ernährungsstatus eine eigenständige Rolle und zeigte bei Verbesserung mit daraus resultierender Steigerung um einen Punkt im MNA-SF ein um bis zu 19 % reduziertes Mortalitätsrisiko nach TAVI. Dagegen wiesen weder der Barthel-Index noch das kognitive Leistungsvermögen bzw. die Selbsteinschätzung der Beweglichkeitskapazität der Patienten und Patientinnen eine statistische Signifikanz auf (siehe *Abbildung 12, Seite 42*).

Wird der Frailty-Index wieder in das multivariate Modell aufgenommen, stellen weiterhin der MNA-SF-Wert und der Timed-Up-and-Go-Test die bedeutendsten Risikomarker dar. Der Summenscore des Frailty-Index verliert in diesem Fall allerdings seine statistische Bedeutung als unabhängiger Risikofaktor zugunsten seiner einzelnen Komponenten (siehe *Abbildung 13, Seite 43*).

Im kompletten Modell zeigen neben dem euroSCORE und Diabetes mellitus insbesondere der Ernährungsstatus und die Mobilitätsfähigkeit der Teilnehmenden die größte statistische Signifikanz für die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI (siehe *Abbildung 14, Seite 44*). Daher sollten sie sowohl für die präinterventionelle Entscheidung im Herzteam und bei der Beratung der Patienten und Patientinnen als auch in der Entwicklung spezifischer Score-Systeme berücksichtigt werden. Benötigten die Patienten präinterventionell mehr als 10 Sekunden für den Timed-Up-and-Go-Test, war das Sterblichkeitsrisiko im ersten Jahr nach TAVI um mehr als das Vierfache erhöht. Demgegenüber war die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI bei verbessertem Ernährungszustand und somit Zunahme um einen Punkt im MNA-SF um bis zu 15 % reduziert.

Neben der Betrachtung der Prothesen, der kardialen Funktion sowie der üblichen klinischen Parameter (z. B. Diabetes mellitus und Nierenfunktion) erscheint es empfehlenswert, die allgemeine Mobilität- und Ernährungssituation der Patienten und Patientinnen vor und gegebenenfalls nach der Aortenklappenimplantation zu optimieren, um den unmittelbaren interventionellen Erfolg und die Langzeitprognose zu verbessern.

7. Literaturverzeichnis

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després J-P, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Jan 27;131(4):e29–322.
2. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJJC, Piazza N, Kappetein AP. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 10;62(11):1002–12.
3. Rutkovskiy A, Malashicheva A, Sullivan G, Bogdanova M, Kostareva A, Stensløkken K-O, Fiane A, Vaage J. Valve Interstitial Cells: The Key to Understanding the Pathophysiology of Heart Valve Calcification. *J Am Heart Assoc*. 2017 Sep 14;6(9):e006339.
4. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997 May 6;95(9):2262–70.
5. Misfeld M, Sievers H-H. Heart valve macro- and microstructure. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007 Aug 29;362(1484):1421–36.
6. Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, Lung B, Lancellotti P, Otto CM, Pibarot P. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 Mar 3;2:16006.
7. Saikrishnan N, Kumar G, Sawaya FJ, Lerakis S, Yoganathan AP. Accurate assessment of aortic stenosis: a review of diagnostic modalities and hemodynamics. *Circulation*. 2014 Jan 14;129(2):244–53.
8. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD, ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun 10;129(23):e521–643.
9. Rashedi N, Otto CM. Aortic Stenosis: Changing Disease Concepts. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2015 Jun;23(2):59–69.
10. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos J-F, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, Pellikka PA, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Natural History of Asymptomatic Patients with Normally Functioning or Minimally Dysfunctional Bicuspid Aortic Valve in the Community. *Circulation*. 2008 May 27;117(21):2776–84.

11. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2012 Oct;42(4):S1–44.
12. Zamorano JL, Gonçalves A, Lang R. Imaging to select and guide transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2014 Jun 21;35(24):1578–87.
13. Kang D, Bach DS, Chetcuti S, Deeb GM, Grossman PM, Patel HJ, Menees D, Romano M, LaBounty TM. Mortality Predictors in Patients Referred for but Not Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol*. 2015 Sep 15;116(6):919–24.
14. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Miyake M, Mitsuoka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Nagao K, Inada T, Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K, Toyofuku M, Ishii M, Minamino-Muta E, Kato T, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Ishii K, Hotta K, Higashitani N, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Jinnai T, Morikami Y, Sakata R, Kimura T, CURRENT AS Registry Investigators. Initial Surgical Versus Conservative Strategies in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 29;66(25):2827–38.
15. Ledwoch J, Thiele H. Treatment of asymptomatic aortic valve stenosis : Watchful waiting or early intervention? *Herz*. 2017 Sep;42(6):528–35.
16. Stähli BE, Tasnady H, Lüscher TF, Gebhard C, Mikulicic F, Erhart L, Bühler I, Landmesser U, Altwegg L, Wischnowsky MB, Grünenfelder J, Falk V, Corti R, Maier W. Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: comparison of the novel EuroScore II with established risk scores. *Cardiology*. 2013;126(1):15–23.
17. euroSCORE.org - The official website of the euroSCORE cardiac surgery scoring system [Internet]. [cited 2020 Nov 22]. Available from: <http://www.euroscore.org/>
18. Ferguson TB, Dziuban SW, Edwards FH, Eiken MC, Shroyer AL, Pairolero PC, Anderson RP, Grover FL. The STS National Database: current changes and challenges for the new millennium. Committee to Establish a National Database in Cardiothoracic Surgery, The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg*. 2000 Mar;69(3):680–91.
19. Online STS Risk Calculator [Internet]. [cited 2020 Nov 22]. Available from: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate>

20. Liakopoulos OJ, Merkle J, Wahlers T, Choi Y-H. [Surgical treatment of aortic valve stenosis]. *Herz*. 2017 Sep 1;42(6):542–7.
21. Holzhey D, Mohr FW, Walther T, Möllmann H, Beckmann A, Kötting J, Figulla HR, Cremer J, Kuck K-H, Lange R, Sack S, Schuler G, Beyersdorf F, Böhm M, Heusch G, Meinertz T, Neumann T, Papoutsis K, Schneider S, Welz A, Hamm CW. Current Results of Surgical Aortic Valve Replacement: Insights From the German Aortic Valve Registry. *Ann Thorac Surg*. 2016 Feb;101(2):658–66.
22. Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla H-R, 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, Mohr FW. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J*. 2014 Jun 21;35(24):1588–98.
23. Lababidi Z. Aortic balloon valvuloplasty. *Am Heart J*. 1983 Oct;106(4 Pt 1):751–2.
24. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3006–8.
25. Gilard M, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Tchetché D, Carrié D, Himbert D, Albat B, Cribier A, Sudre A, Blanchard D, Rioufol G, Collet F, Houel R, Dos Santos P, Meneveau N, Ghostine S, Manigold T, Guyon P, Grisoli D, Le Breton H, Delpine S, Didier R, Favereau X, Souteyrand G, Ohlmann P, Doisy V, Grollier G, Gommeaux A, Claudel J-P, Bournon F, Bertrand B, Laskar M, Lung B. Late Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients: The FRANCE-2 Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Oct 11;68(15):1637–47.
26. Beckmann A, Hamm C, Figulla HR, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler GC, Walther T, Beyersdorf F, Böhm M, Heusch G, Funkat AK, Meinertz T, Neumann T, Papoutsis K, Schneider S, Welz A, Mohr FW, GARY Executive Board. The German Aortic Valve Registry (GARY): a nationwide registry for patients undergoing invasive therapy for severe aortic valve stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jul;60(5):319–25.
27. THE PARTNER TRIAL: Placement of AoRTic TraNscathetER Valve Trial (PARTNER) [Internet]. 2017 Sep 13 [cited 2018 Apr 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00530894>
28. Thyregod HG, Søndergaard L, Ihlemann N, Franzen O, Andersen LW, Hansen PB, Olsen PS, Nissen H, Winkel P, Gluud C, Steinbrüchel DA. The Nordic aortic valve intervention (NOTION) trial comparing transcatheter versus surgical valve implantation: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2013 Jan 9;14:11.
29. Rodés-Cabau J, Puri R, Chamandi C. The Caval-Aortic Access for Performing TAVR: Pushing the Limits of Alternative Access for Nontransfemoral Candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 7;69(5):522–5.

30. Bleiziffer S, Krane M, Deutsch MA, Elhmidi Y, Piazza N, Voss B, Lange R. Which way in? The Necessity of Multiple Approaches to Transcatheter Valve Therapy. *Curr Cardiol Rev.* 2013 Nov;9(4):268–73.
31. Gaede L, Möllmann H. [Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): Current perspectives]. *Herz.* 2015 Aug;40(5):742–51.
32. Mader N, Rudolph T, Baldus S, Wahlers T. [TAVI in Germany. What have we learned from current studies?]. *Herz.* 2016 Mar;41(2):97–101.
33. Meneguz-Moreno RA, de Castro-Filho A, Ramos Al de O, Zumarraga M, Bihan DL, Barretto R, Siqueira DA de A, Abizaid AAC, Sousa AG de MR, Sousa JE. Progression and Prognosis of Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Arq Bras Cardiol.* 2017 Dec;109(6):590–8.
34. Pilgrim T, Lee JKT, O’Sullivan CJ, Stortecky S, Ariotti S, Franzone A, Lanz J, Heg D, Asami M, Praz F, Siontis GCM, Vollenbroich R, Räber L, Valgimigli M, Roost E, Windecker S. Early versus newer generation devices for transcatheter aortic valve implantation in routine clinical practice: a propensity score matched analysis. *Open Heart* [Internet]. 2018 Jan 20 [cited 2018 Apr 12];5(1):e000695. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5786915/>
35. Gargiulo G, Sannino A, Capodanno D, Barbanti M, Buccheri S, Perrino C, Capranzano P, Indolfi C, Trimarco B, Tamburino C, Esposito G. Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016 Sep 6;165(5):334–44.
36. Marzahn C, Koban C, Seifert M, Isotani A, Neuß M, Hölschermann F, Butter C. Conduction recovery and avoidance of permanent pacing after transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiol.* 2018 Jan;71(1):101–8.
37. Krasopoulos G, Falconieri F, Benedetto U, Newton J, Sayeed R, Kharbanda R, Banning A. European real world trans-catheter aortic valve implantation: systematic review and meta-analysis of European national registries. *J Cardiothorac Surg.* [Internet]. 2016 Nov 29 [cited 2018 Apr 12];11:159. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5129244/>
38. Jansen F, Werner N. Interventional treatment of the aortic valve : Current evidence. *Herz.* 2017 Sep;42(6):548–53.
39. Siemieniuk RA, Agoritsas T, Manja V, Devji T, Chang Y, Bala MM, Thabane L, Guyatt GH. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk: systematic review and meta-analysis. *The BMJ* [Internet]. 2016 Sep 29 [cited 2018 Apr 11];354:i5130. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5040923/>
40. Haussig S, Mangner N, Dwyer MG, Lehmkuhl L, Lücke C, Woitek F, Holzhey DM, Mohr FW, Gutberlet M, Zivadinov R, Schuler G, Linke A. Effect of a Cerebral Protection Device on Brain Lesions Following Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis: The CLEAN-TAVI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Aug 9;316(6):592–601.

41. Van Mieghem NM, van Gils L, Ahmad H, van Kesteren F, van der Werf HW, Brueren G, Storm M, Lenzen M, Daemen J, van den Heuvel AFM, Tonino P, Baan J, Koudstaal PJ, Schipper MEI, van der Lugt A, de Jaegere PPT. Filter-based cerebral embolic protection with transcatheter aortic valve implantation: the randomised MISTRAL-C trial. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2016 Jul 20;12(4):499–507.
42. Brennan JM, Thomas L, Cohen DJ, Shahian D, Wang A, Mack MJ, Holmes DR, Edwards FH, Frankel NZ, Baron SJ, Carroll J, Thourani V, Tuzcu EM, Arnold SV, Cohn R, Maser T, Schawe B, Strong S, Stickfort A, Patrick-Lake E, Graham FL, Dai D (David), Li F, Matsouaka RA, O'Brien S, Li F, Pencina MJ, Peterson ED. Transcatheter versus Surgical Aortic Valve Replacement: A Propensity-Matched Analysis from Two United States Registries. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 25;70(4):439–50.
43. Osnabrugge RL, Arnold SV, Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Gaudiani VA, Stoler RC, Burdon TA, Kleiman N, Reardon MJ, Adams DH, Popma JJ, Cohen DJ. Health Status after Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Extreme Surgical Risk: Results from the CoreValve U.S. Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Feb;8(2):315–23.
44. Nielsen HHM, Klaaborg KE, Nissen H, Terp K, Mortensen PE, Kjeldsen BJ, Jakobsen C-J, Andersen HR, Egeblad H, Krusell LR, Thuesen L, Hjortdal VE. A prospective, randomised trial of transapical transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in operable elderly patients with aortic stenosis: the STACCATO trial. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2012 Jul 20;8(3):383–9.
45. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, Krucoff MW, Mack M, Mehran R, Miller C, Morel M-A, Petersen J, Popma JJ, Takkenberg JJM, Vahanian A, van Es G-A, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J*. 2011 Jan;32(2):205–17.
46. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es G-A, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB, Valve Academic Research Consortium-2. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Jan;145(1):6–23.
47. Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, Lee S. Social Frailty Leads to the Development of Physical Frailty among Physically Non-Frail Adults: A Four-Year Follow-Up Longitudinal Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2018 Mar [cited 2018 Apr 15];15(3):490. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877035/>
48. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):752–62.

49. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L, Forman DE. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 4;63(8):747–62.
50. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel J-P, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M, European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412–23.
51. Wilson D, Jackson T, Sapey E, Lord JM. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Res Rev*. 2017 Jul;36:1–10.
52. Dhillon RJ, Hasni S. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2017 Feb;33(1):17–26.
53. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000 Jun;908:244–54.
54. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146–156.
55. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal*. 2001 Aug 8;1:323–36.
56. Gobbens RJ, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. Toward a conceptual definition of frail community dwelling older people. *Nurs Outlook*. 2010 Apr;58(2):76–86.
57. Aguayo GA, Vaillant MT, Donneau A-F, Schritz A, Stranges S, Malisoux L, Chioti A, Guillaume M, Muller M, Witte DR. Comparative analysis of the association between 35 frailty scores and cardiovascular events, cancer, and total mortality in an elderly general population in England: An observational study. *PLoS Med* [Internet]. 2018 Mar 27 [cited 2018 Oct 31];15(3):e1002543. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5870943/>
58. Theou O, Rockwood MRH, Mitnitski A, Rockwood K. Disability and co-morbidity in relation to frailty: how much do they overlap? *Arch Gerontol Geriatr*. 2012 Oct;55(2):e1–8.
59. Ewe SH, Ajmone Marsan N, Pepi M, Delgado V, Tamborini G, Muratori M, Ng ACT, van der Kley F, de Weger A, Schaliij MJ, Fusari M, Biglioli P, Bax JJ. Impact of left ventricular systolic function on clinical and echocardiographic outcomes following transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *Am Heart J*. 2010 Dec;160(6):1113–20.
60. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2005 Aug 30;173(5):489–95.

61. Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, Kalesan B, Jüni P, Carrel T, Bischoff S, Schoenenberger C-M, Stuck AE, Windecker S, Wenaweser P. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 May;5(5):489–96.
62. Schoenenberger AW, Stortecky S, Neumann S, Moser A, Jüni P, Carrel T, Huber C, Gandon M, Bischoff S, Schoenenberger C-M, Stuck AE, Windecker S, Wenaweser P. Predictors of functional decline in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Eur Heart J.* 2013 Mar;34(9):684–92.
63. Georgiadou P, Kontodima P, Sbarouni E, Karavolias GK, Smirli A, Xanthos T, Troupis T, Khouri M, Papadimitriou L, Voudris V. Long-term quality of life improvement after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J.* 2011 Aug;162(2):232–7.
64. Revicki DA, Osoba D, Fairclough D, Barofsky I, Berzon R, Leidy NK, Rothman M. Recommendations on health-related quality of life research to support labeling and promotional claims in the United States. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2000;9(8):887–900.
65. Burckhardt CS, Anderson KL. The Quality of Life Scale (QOLS): reliability, validity, and utilization. *Health Qual Life Outcomes.* 2003 Oct 23;1:60.
66. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166(1):111–7.
67. Ware J, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* 1996 Mar;34(3):220–33.
68. Hinz A, Brähler E. Normative values for the hospital anxiety and depression scale (HADS) in the general German population. *J Psychosom Res.* 2011 Aug;71(2):74–8.
69. Kim CA, Rasania SP, Afilalo J, Popma JJ, Lipsitz LA, Kim DH. Functional status and quality of life after transcatheter aortic valve replacement: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014 Feb 18;160(4):243–54.
70. Green P, Cohen DJ, Génèreux P, McAndrew T, Arnold SV, Alu M, Beohar N, Rihal CS, Mack MJ, Kapadia S, Dvir D, Maurer MS, Williams MR, Kodali S, Leon MB, Kirtane AJ. Relation between six-minute walk test performance and outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from the PARTNER trial). *Am J Cardiol.* 2013 Sep 1;112(5):700–6.
71. Müller-Nordhorn J, Roll S, Willich SN. Comparison of the short form (SF)-12 health status instrument with the SF-36 in patients with coronary heart disease. *Heart Br Card Soc.* 2004 May;90(5):523–7.
72. Bellach B-M, Ellert U, Radoschewski M. Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey Erste Ergebnisse und neue Fragen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2000 Mar 1;43(3):210–6.

73. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res.* 1997 Jan;42(1):17–41.
74. Völler H, Salzwedel A, Nitardy A, Buhler H, Treszl A, Wegscheider K. Effect of cardiac rehabilitation on functional and emotional status in patients after transcatheter aortic-valve implantation. *Eur J Prev Cardiol.* 2015 May;22(5):568–74.
75. Amonn K, Stortecky S, Brinks H, Gahl B, Windecker S, Wenaweser P, Carrel T, Huber C. Quality of life in high-risk patients: comparison of transcatheter aortic valve implantation with surgical aortic valve replacement. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2013 Jan;43(1):34–41; discussion 41–42.
76. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189–98.
77. Kessler J, Markowitsch HJ, Denzler PE. Mini-Mental-Status-Test. Deutsche Fassung. Weinheim: Beltz; 1990.
78. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA.* 1993 May 12;269(18):2386–91.
79. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev.* 1996 Jan;54(1 Pt 2):S59–65.
80. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment. *Clin Geriatr Med.* 2002 Nov;18(4):737–57.
81. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965 Feb;14:61–5.
82. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist.* 1969;9(3):179–86.
83. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991 Feb;39(2):142–8.
84. Wendler O, Schymik G, Treede H, Baumgartner H, Dumonteil N, Ihlberg L, Neumann F-J, Tarantini G, Zamarano JL, Vahanian A. SOURCE 3 Registry: Design and 30-Day Results of the European Postapproval Registry of the Latest Generation of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve. *Circulation.* 2017 Mar 21;135(12):1123–32.
85. Leontyev S, Walther T, Borger MA, Lehmann S, Funkat AK, Rastan A, Kempfert J, Falk V, Mohr FW. Aortic valve replacement in octogenarians: utility of risk stratification with EuroSCORE. *Ann Thorac Surg.* 2009 May;87(5):1440–5.

86. Voigtländer L, Seiffert M. Expanding TAVI to Low and Intermediate Risk Patients. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2018 Jul 12 [cited 2019 May 14];5:92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6052659/>
87. Werner N, Zahn R, Beckmann A, Bauer T, Bleiziffer S, Hamm CW, Berkeredjian R, Berkowitsch A, Mohr FW, Landwehr S, Katus HA, Harringer W, Ensminger S, Frerker C, Möllmann H, Walther T, Schneider S, Lange R, On behalf of the GARY Executive Board. Patients at Intermediate Surgical Risk Undergoing Isolated Interventional or Surgical Aortic Valve Implantation for Severe Symptomatic Aortic Valve Stenosis: One-Year Results From the German Aortic Valve Registry. *Circulation*. 2018 Dec 4;138(23):2611–23.
88. Rogers T, Alraies MC, Moussa Pacha H, Bond E, Buchanan KD, Steinvil A, Gai J, Torguson R, Ben-Dor I, Satler LF, Waksman R. Clinical Frailty as an Outcome Predictor After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2018 Apr 1;121(7):850–5.
89. Yanagisawa R, Tanaka M, Yashima F, Arai T, Kohno T, Shimizu H, Fukuda K, Naganuma T, Mizutani K, Araki M, Tada N, Yamanaka F, Shirai S, Tabata M, Ueno H, Takagi K, Higashimori A, Watanabe Y, Yamamoto M, Hayashida K. Frequency and Consequences of Cognitive Impairment in Patients Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2018 Sep 1;122(5):844–50.
90. Zanettini R, Gatto G, Mori I, Pozzoni MB, Pelenghi S, Martinelli L, Klugmann S. Cardiac rehabilitation and mid-term follow-up after transcatheter aortic valve implantation. *J Geriatr Cardiol JGC*. 2014 Dec;11(4):279–85.
91. Tarro Genta F, Tidu M, Bouslenko Z, Bertolin F, Salvetti I, Comazzi F, Giannuzzi P. Cardiac rehabilitation after transcatheter aortic valve implantation compared to patients after valve replacement. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2017 Feb;18(2):114–20.
92. Liu G-X, Chen Y, Yang Y-X, Yang K, Liang J, Wang S, Gan H-T. Pilot study of the Mini Nutritional Assessment on predicting outcomes in older adults with type 2 diabetes. *Geriatr Gerontol Int*. 2017 Dec;17(12):2485–92.
93. Lomivorotov VV, Efremov SM, Boboshko VA, Nikolaev DA, Vedernikov PE, Deryagin MN, Lomivorotov VN, Karaskov AM. Prognostic value of nutritional screening tools for patients scheduled for cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 May;16(5):612–8.
94. Goldfarb M, Lauck S, Webb JG, Asgar AW, Perrault LP, Piazza N, Martucci G, Lachapelle K, Noiseux N, Kim DH, Popma JJ, Lefèvre T, Labinaz M, Lamy A, Peterson MD, Arora RC, Morais JA, Morin J-F, Rudski LG, Afilalo J. Malnutrition and Mortality in Frail and Non-Frail Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2018 13;138(20):2202–11.
95. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J*. 1999 Aug;14(2):270–4.
96. Oga EA, Eseyin OR. The Obesity Paradox and Heart Failure: A Systematic Review of a Decade of Evidence. *J Obes*. 2016;2016:9040248.

97. Marshall S, Bauer J, Isenring E. The consequences of malnutrition following discharge from rehabilitation to the community: a systematic review of current evidence in older adults. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* 2014 Apr;27(2):133–41.
98. Sze S, Zhang J, Pellicori P, Morgan D, Hoyer A, Clark AL. Prognostic value of simple frailty and malnutrition screening tools in patients with acute heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Clin Res Cardiol.* 2017 Jul 1;106(7):533–41.
99. Wernio E, Jagielak D, Dardzińska JA, Aleksandrowicz-Wrona E, Rogowski J, Gruszecka A, Małgorzewicz S. Analysis of Outcomes of the Nutritional Status in Patients Qualified for Aortic Valve Replacement in Comparison to Healthy Elderly. *Nutrients.* 2018 Mar 5;10(3):304.
100. Chermesh I, Hajos J, Mashiach T, Bozhko M, Shani L, Nir R-R, Bolotin G. Malnutrition in cardiac surgery: food for thought. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 Apr;21(4):475–83.
101. Lorenzo-López L, Maseda A, de Labra C, Regueiro-Folgueira L, Rodríguez-Villamil JL, Millán-Calenti JC. Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatr.* 2017 May 15;17(1):108.
102. Eichler S, Salzwedel A, Harnath A, Butter C, Wegscheider K, Chiorean M, Völler H, Reibis R. Nutrition and mobility predict all-cause mortality in patients 12 months after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol.* 2017 Nov 21;(107):304–11.
103. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, Luo M, Baggs GE, Nelson JL, Hegazi RA, Tappenden KA, Ziegler TR, NOURISH Study Group. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2016 Feb;35(1):18–26.
104. Salvino RM, Dechicco RS, Seidner DL. Perioperative nutrition support: who and how. *Cleve Clin J Med.* 2004 Apr;71(4):345–51.
105. Afilalo J, Kim S, O'Brien S, Brennan JM, Edwards FH, Mack MJ, McClurken JB, Cleveland JC, Smith PK, Shahian DM, Alexander KP. Gait Speed and Operative Mortality in Older Adults Following Cardiac Surgery. *JAMA Cardiol.* 2016 Jun 1;1(3):314–21.
106. Eichler S, Völler H, Reibis R, Wegscheider K, Butter C, Harnath A, Salzwedel A. Geriatric or cardiac rehabilitation? Predictors of treatment pathways in advanced age patients after transcatheter aortic valve implantation. *BMC Cardiovasc Disord [Internet].* 2020 Apr 6 [cited 2020 May 10];20:158. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7137198/>
107. McCann M, Stamp N, Ngui A, Litton E. Cardiac Prehabilitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019 Aug;33(8):2255–65.
108. Sandhu MS, Akowuah EF. Does prehabilitation improve outcomes in cardiac surgical patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019 Jun 30;(29):608.

109. Stammers AN, Kehler DS, Afilalo J, Avery LJ, Bagshaw SM, Grocott HP, Légaré J-F, Logsetty S, Metge C, Nguyen T, Rockwood K, Sareen J, Sawatzky J-A, Tangri N, Giacomantonio N, Hassan A, Duhamel TA, Arora RC. Protocol for the PREHAB study-Pre-operative Rehabilitation for reduction of Hospitalization After coronary Bypass and valvular surgery: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015 Mar 9;5(3):e007250.
110. Yau DKW, Wong MKH, Wong W-T, Gin T, Underwood MJ, Joynt GM, Lee A. PREhabilitation for improving QUality of recovery after ELective cardiac surgery (PREQUEL) study: protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019 May 14;9(5):e027974.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mihai Chiorean, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema ‚Bedeutung von Parametern der Gebrechlichkeit für die Ein-Jahres-Mortalität nach kathetergestützter Aortenklappenkorrektur (TAVI)‘, Importance of parameters of frailty for all-cause mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) with a 12-month follow-up‘ 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 Autor/-innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zur Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und zu den Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich ebenfalls korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer 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 ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis 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

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Mihai Chiorean hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Eichler S, Salzwedel A, Harnath A, Butter C, Wegscheider K, Chiorean M, Völler H, Reibis R. Nutrition and mobility predict all-cause mortality in patients 12 months after transcatheter aortic valve implantation. Clin Res Cardiol. 2017 Nov 21;(107):304–11. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1183-1>.

Beitrag im Einzelnen: Teile der Tabellen 2 und 3 sowie die Abbildung ‚Fig. 2‘ entstanden auf Grundlage meiner statistischen Auswertung. Zudem war ich an der Literaturrecherche und der Manuskriptanfertigung der Kapitel ‚Introduction‘, ‚Survivors vs. Non-survivors‘, ‚Predictors for all-cause mortality‘ und ‚Discussion‘ beteiligt.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

9. Lebenslauf

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

10. Publikationsliste

1. Publikationen

Eichler S, Salzwedel A, Harnath A, Butter C, Wegscheider K, Chiorean M, Völler H, Reibis R. *Nutrition and mobility predict all-cause mortality in patients 12 months after transcatheter aortic valve implantation*. Clin Res Cardiol. 2017 Nov 21;(107):304–11. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1183-1>.

2. Wissenschaftliche Vorträge

Salzwedel A, Eichler S, Reibis R, Harnath A, Butter C, Wegscheider K, Chiorean M, Völler H. *Relevanz von Parametern der Gebrechlichkeit für die Ein-Jahres-Mortalität bei Patienten mit kathetergestützter Aortenklappenkorrektur (TAVI)*. 17. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung 2017. doi:10.3205/17dkvf342.

Eichler S, Salzwedel A, Harnath A, Nothroff J, Butter C, Schikora M, Chiorean M, Völler H. *Frailty as a predictor for all-cause mortality in patients 12 months after transcatheter aortic valve implantation*. EuroPREvent. Málaga, April 2017.

Völler H, Eichler S, Reibis R, Harnath A, Nothroff J, Butter C, Schikora M, Chiorean M, Salzwedel A. *Ein-Jahres-Mortalität von Patienten nach kathetergestützter Aortenklappenkorrektur (TAVI) – Ist Gebrechlichkeit ein Prädiktor?* 83. Jahrestagung der DGK. Mannheim, April 2017.

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen und zuerst meinem Doktorvater,

Herrn Prof. Dr. med. Heinz Völler,

herzlich für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation danken. Insbesondere möchte ich mich für das Überlassen des Themas, für die Förderung der Arbeit sowie für die angenehme Zusammenarbeit bedanken.

Allen wissenschaftlichen Mitarbeitenden der Professur für Rehabilitationswissenschaften der Universität Potsdam, insbesondere Frau Dr. Sarah Eichler und Frau Dr. Annett Salzwedel, sowie allen an meiner Studie Beteiligten bin ich sehr dankbar für die Unterstützung sowie die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit. Für die statistische Analyse sei Herrn Prof. Dr. Karl Wegscheider gedankt, der meine Arbeit über den gesamten Zeitraum begleitete.

Ein besonderer Dank gilt meinem sehr guten Freund und Kollegen Herrn Dr. Bastian Tonn, der mich bei der Bearbeitung stets durch zielführende fachliche Diskussionen und anhaltende Hilfestellung begleitete und unterstützte.

Zuletzt möchte ich mich noch bei meiner Frau und meiner Familie, im Besonderen bei meiner Mutter, für das große Engagement, mit dem sie meine Arbeit unterstützt haben, bedanken. Ohne ihre vielseitige Motivation und Unterstützung wäre das Verfassen dieser Arbeit nicht möglich gewesen.